

ISSN 1859-400



Tạp chí

UNG THƯ HỌC

Việt Nam

HỘI THẢO HÀNG NĂM
PHÒNG CHỐNG UNG THƯ TP. HỒ CHÍ MINH LẦN THỨ 21
06/12/2018 - 07/12/2018



SỐ 4 - 2018

PHÁT HÀNH TRÊN TOÀN QUỐC



Tạp chí

UNG

THƯ

HỌC

VIỆT NAM

Số 4
2018



Hội
Ung thư
Việt Nam



Hội Ung thư Việt Nam



Số 4 - 2018
HỘI THẢO HÀNG NĂM
PHÒNG CHỐNG UNG THƯ
TP. HỒ CHÍ MINH
LẦN THỨ 21
06/12/2018 – 07/12/2018

Tổng biên tập

GS.BS. NGUYỄN CHẤN HÙNG

Phó Tổng biên tập

GS.TS. NGUYỄN BÁ ĐỨC

PGS.TS. BÙI DIỆU

Hội đồng biên tập

PGS.TS. CUNG THỊ TUYẾT ANH

GS.TS. NGUYỄN TẤN BÌNH

BSCK2. ĐẶNG THẾ CĂN

TS.BS. PHẠM XUÂN DŨNG

TS.BS. NGUYỄN THANH ĐẠM

PGS.TS. LÊ HÀNH

BSCK2. QUÁCH VĂN HIỀN

PGS.TS. NGUYỄN VĂN HIẾU

PGS.TS. NGUYỄN LAM HÒA

BSCK2. NGUYỄN HỒNG LONG

BSCK2. PHÓ ĐỨC MÃN

BSCK2. LÊ HOÀNG MINH

PGS.TS. ĐOÀN HỮU NGHỊ

PGS.TS. ĐINH NGỌC SỸ

PGS.TS. HUỖNH QUYẾT THẮNG

PGS.TS. LÊ VĂN THẢO

TS.BS. ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH

GS.TS. TRẦN VĂN THUẤN

GS.TS. NGUYỄN VIỆT TIỀN

TS.BS. VŨ VĂN VŨ

GS.TS. NGUYỄN VƯỢNG

Trình bày, sửa bản in

NGUYỄN HỒNG DIỄM

LÊ THANH MỸ

Thư ký tòa soạn

PGS.TS. NGÔ THU THOẠI

TS.BS. ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH

TS.BS. VŨ VĂN VŨ

Tòa soạn

HỘI UNG THƯ VIỆT NAM

43 Quán sứ - Hoàn Kiếm - Hà Nội

03 Nơ Trang Long, Phường 7, Q. Bình Thạnh-TPHCM.

Giấy phép hoạt động báo chí số 258/GP-BTTTT, do Bộ Thông tin và Truyền thông cấp ngày 26/08/2014. In tại Xí Nghiệp In Lê Quang Lộc, địa chỉ: 161 Lý Chính Thắng, Q. 3, TP. Hồ Chí Minh. In xong và nộp lưu chiểu tháng 12/2018.

SỐ ĐẶC BIỆT HỘI THẢO HÀNG NĂM
PHÒNG CHỐNG UNG THƯ TP. HỒ CHÍ MINH LẦN THỨ 21
06.12.2018 – 07.12.2018

Chủ biên

GS. NGUYỄN CHẤN HÙNG
BSCK2. PHÓ ĐỨC MÃN
BSCK2. LÊ HOÀNG MINH
TS.BS. PHẠM XUÂN DŨNG
TS.BS. ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH
TS.BS. VŨ VĂN VŨ

Ban biên tập

GS. NGUYỄN CHẤN HÙNG
BSCK2. PHÓ ĐỨC MÃN
BSCK2. LÊ HOÀNG MINH
TS.BS. PHẠM XUÂN DŨNG
TS.BS. ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH
TS.BS. DIỆP BẢO TUẤN
DSCK1. NGUYỄN VĂN VĨNH
ThS.BSCK2. LÊ ANH TUẤN
TS.BS. VŨ VĂN VŨ
PGS.TS. PHẠM HÙNG CƯỜNG
PGS.TS. CUNG THỊ TUYẾT ANH
TS.BS. TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH
BSCK2. TRẦN TẤN QUANG
BSCK2. VÕ ĐỨC HIẾU
ThS.BSCK2. QUÁCH THANH KHÁNH

Trình bày

BSCK2. VÕ ĐỨC HIẾU
ThS.BSCK2. PHAN TẤN THUẬN
ThS.BSCK2. BÙI ĐỨC TÙNG
ThS.BS. NGUYỄN ĐỨC BẢO
Cô LÊ THANH MỸ
Cô TRẦN THỊ NGỌC THÚY
Cô ĐINH THỊ LAN PHƯƠNG
Cô HỒ THỊ HƯƠNG

Lời giới thiệu

Với sự phối hợp tổ chức của Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM, Hội Ung thư Việt Nam, Hội Ung thư TP.HCM và Bệnh viện K Trung ương; Hội thảo Phòng, chống Ung thư thường niên Thành phố Hồ Chí Minh đã trải qua 20 kỳ sinh hoạt. Các kỳ Hội thảo là cơ hội những đồng nghiệp trong nước và ngoài nước cùng nhau nhìn lại, chia sẻ, đúc kết kinh nghiệm những nghiên cứu, ứng dụng thực tiễn tiến bộ y học và hoạch định chiến lược phát triển chuyên ngành ung bướu cho tương lai. Năm nay, Hội Ung thư Việt Nam cũng đã tổ chức nhiều hoạt động hội thảo Phòng, chống Ung thư tại nhiều thành phố lớn như Hà Nội, Huế, Hải Phòng, Đà Nẵng,...

Tiếp nối thành công của 20 kỳ Hội thảo thời gian qua, Hội thảo thường niên Phòng, chống Ung thư Thành phố Hồ Chí Minh - Lần thứ hai mươi mốt – Năm 2018 sẽ diễn ra vào hai ngày 6/12 và 7/12/2018 tại Trung tâm Hội nghị Tân Sơn Nhất, Thành phố Hồ Chí Minh.

Đến với Hội thảo năm nay, bên cạnh những chuyên đề chuyên sâu về ung bướu, Ban Tổ chức Hội thảo còn tổ chức tập huấn quốc tế về những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị bệnh Ung thư phổi. Kỳ tập huấn lần này có sự tham gia báo cáo của các chuyên gia ung bướu các nước Mỹ, Úc, Đài Loan (Trung Quốc) về: cập nhật tiến bộ trong chẩn đoán bệnh học và sinh học phân tử của ung thư phổi; cập nhật bối cảnh điều trị ung thư phổi giai đoạn tiến xa/ di căn; chăm sóc giảm nhẹ cho các bệnh nhân ung thư phổi được điều trị nhắm trúng đích hoặc miễn dịch liệu pháp.

Xin chân thành cảm ơn những tác giả đã đóng góp những bài báo cáo kết quả nghiên cứu trong Tập san Y học Ung Bướu. Đây sẽ là những tài liệu quý báu chia sẻ những kinh nghiệm thực tiễn về nhiều lĩnh vực nghiên cứu khoa học mới nhất trên thế giới, xu hướng phát triển cũng như tiềm năng ứng dụng các tiến bộ này vào công tác điều trị và phòng, chống ung thư ở nước ta. Thông qua Hội thảo, Ban Tổ chức rất mong nhận được sự góp ý tích cực và chân tình của quý đồng nghiệp.

Kính chúc Hội thảo thành công tốt đẹp! Kính chúc quý tác giả, đồng nghiệp sức khỏe, hạnh phúc và thành đạt.

Trân trọng kính chào./.

TP.Hồ Chí Minh, ngày 30 tháng 11 năm 2018
TM. Ban tổ chức Hội thảo Hàng năm PCUT TP.HCM lần thứ hai mươi mốt
Giám đốc bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

TS.BS. Phạm Xuân Dũng

MỤC LỤC

Lời nói đầu	3
Úc chế Chốt kiểm trong Liệu pháp Miễn dịch Ung thư <i>Nguyễn Chấn Hùng, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh</i>	i

ĐẦU VÀ CỔ

1. Nghiên cứu bệnh cường cận giáp: Dịch tễ, lâm sàng, điều trị và kết quả <i>Văn Tần, Trần Vĩnh Hưng, Trần Công Quyền, Nguyễn Văn Việt Thành, Dương Thanh Hải và CS</i>	15
Study of hyperparathyroid gland: Epidemiology, clinical picture, treatment and results	
2. Bước đầu đánh giá hiệu quả đốt hạt giáp lành tính bằng sóng cao tần <i>Bùi Xuân Trường, Nguyễn Anh Khôi, Trần Chính Tâm, Hồ Thái Tính</i>	22
Premilinary evaluation of the efficacy of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules	
3. Phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser Co2 trong điều trị ung thư thanh môn giai đoạn sớm <i>Trương Công Tuấn Anh, Trần Thanh Phương, Cao Anh Tiến, Lê Văn Cường, Phạm Duy Hoàng, Nguyễn Hữu Phúc, Châu Đức Toàn, Trần Sơn Vũ, Đỗ Nguyễn Tuấn Khanh, Hồ Thiên Tân, Nguyễn Đăng Khoa, Nguyễn Hoàng Thiên Bảo, Trần Thanh Tùng</i>	24
4. Nghiên cứu các biến chứng phẫu thuật cắt trọn tuyến giáp - nạo hạch cổ trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ <i>Trần Minh Khởi, Huỳnh Thảo Luật, Phạm Tuấn Khải</i>	29
5. Cắt thanh quản bán phần trong điều trị ung thư thanh môn giai đoạn sớm <i>Nguyễn Hữu Phúc, Trương Công Tuấn Anh, Phạm Duy Hoàng, Cao Anh Tiến, Lê Văn Cường, Trần Thanh Phương</i>	34
Partial laryngectomy in management early glottic cancer	

6. Những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa
*Trương Thành Trí, Diệp Bảo Tuấn, Nguyễn Bá Trung,
Hoàng Thành Trung, Nguyễn Văn Thừa, Trần Minh Tuấn,
Phan Đức Vĩnh Khánh, Nguyễn Hồng Phúc, Phạm Lê Xuân Huy*..... 40
7. Nhân 6 trường hợp phẫu thuật lại sau phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp
Ngô Viết Thịnh, Phạm Hùng, Huỳnh Văn Huy, Trần Chí Tiến..... 47
8. Kết quả điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật bằng ¹³¹I
tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên
*Nguyễn Thành Lam, Vũ Văn Thế, Vi Trần Doanh,
Vũ Bích Huyền, Trần Bảo Ngọc* 51
The treatment results of differentiated thyroid carcinoma
post-thyroidectomy with ¹³¹I at Thai Nguyen Oncology Centre
9. Ung thư biểu mô tuyến giáp không phải thể tủy mang tính gia đình
Trần Hòa..... 58
Familial non-medullary thyroid carcinoma: FNMTC
10. Nghiên cứu biến động nồng độ DNA EBV tự do huyết tương
trước và sau xạ trị ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng
*Hà Thị Thu Vân, Đỗ Trâm Anh, Vũ Thị Lý, Hồ Viết Hoàn,
Nguyễn Văn Ba, Hồ Anh Sơn, Hoàng Văn Lương,
Hàn Thị Vân Thanh, Nghiêm Đức Thuận,
Ngô Thanh Tùng, Hồ Hữu Thọ*..... 65
11. Ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hoá phát sinh từ
u quái giáp buồng trứng: Thông báo một trường hợp và hồi cứu y văn
Trần Thị Thúy, Nguyễn Văn Chủ..... 70
Poorly differentiated thyroid carcinoma arising
in struma ovarii: A case report and literature review
12. Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật nội soi tuyến giáp
tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An
Ngô Vi Tiến, Nguyễn Quang Trung 77
Evaluate the result of endoscopic thyroidectomy
at the Nghe An Oncology Hospital

13. Kết quả hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều và hóa chất bổ trợ trong điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB
Hoàng Đào Chinh, Bùi Quang Biểu, Lê Văn Quảng 81
Results of concurrent chemoradiotherapy using intensity-modulated radiation therapy and adjuvant chemotherapy in stage III-IVB nasopharyngeal carcinoma
14. Vai trò của PTH và xạ hình trong chẩn đoán bướu tuyến cận giáp trên những bệnh nhân có bướu vùng tuyến giáp
Phùng Văn Linh, Trần Đăng Ngọc Linh, Võ Khắc Nam, Phan Thế Sung..... 87
Role of PTH level and parathyroid scan in diagnosis of parathyroid tumors in patients with nodules in thyroid area
15. Điều trị phẫu thuật ung thư tuyến giáp dạng tủy
Trần Minh Hoàng, Trần Chí Tiến, Ngô Viết Thịnh, Trần Tố Quyên, Lê Văn Lộc..... 91

PHỔI - LÒNG NGỰC

16. Đánh giá kết quả điều trị erlotinib trong ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội
Lê Thu Hà, Nguyễn Hoàng Gia, Lê Thị Lệ Quyên 104
Results of erlotinib for brain metastasis in EGFR mutated non-small cell lung cancer
17. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV bằng phác đồ Gemcitabine - Cisplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An
Nguyễn Quang Trung, Phạm Thị Hương..... 113
Evaluating treatment result of non - small cell lung cancer stage IIIB - IV by Gemcitabine - Cisplatin regimen at Nghe An Oncology Hospital
18. Mở cửa sổ màng tim bằng phẫu thuật nội soi, tê tại chỗ điều trị bệnh nhân tràn dịch màng tim ác tính
Trịnh Minh Tranh, Vũ Quang Việt, Trần Hữu Phước..... 118
Thoracoscopic pericardiostomy by local anesthesia in the treatment of malignant pericardial effusion
19. Giá trị của CT ngực trong chẩn đoán và tiên lượng kết quả sớm phẫu thuật nội soi điều trị u trung thất nguyên phát
Huỳnh Quang Khánh..... 121
The value in use of chest CT scan in diagnosis and prediction early

- results of vats treatment primary mediastinal tumor
20. Nhân một trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ trên phụ nữ mang thai có đột biến EGFR (+)
Trần Đình Thanh, Nguyễn Sơn Lam, Phan Trung Hòa..... 130
A case of non-small cell lung cancer during pregnancy with positive EGFR mutation
21. Đánh giá hiệu quả điều trị, cải thiện triệu chứng và chất lượng sống của Vinorelbine uống đơn trị liệu trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tái phát, di căn
Nguyễn Thị Hương..... 136
22. Đánh giá đáp ứng của Docetaxel đơn trị liệu trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển
Nguyễn Thị Hương..... 143
Evaluation of response of single Docetaxel therapy on advanced non-small cell lung cancer
23. Nghiên cứu mối liên quan giữa giá trị maxSUV trong FDG PET/CT tại khối u nguyên phát với tình trạng đột biến gen EGFR trong ung thư phổi biểu mô tuyến
Phạm Văn Thái, Bùi Tiến Công, Mai Trọng Khoa và cộng sự..... 149
Study on the relationship between the FDG-PET/CT maxSUV of primary tumor and EGFR mutation status in lung adenocarcinoma
24. Đánh giá triệu chứng đơn trên bệnh nhân ung thư phổi trong giai đoạn hóa trị liệu tại Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên
Nguyễn Phương Minh, Trần Bảo Ngọc, Nguyễn Thu Hương..... 154
Assessing symptom distress among patients with bronchopulmonary cancer treated at Thai Nguyen Oncology Center
25. Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ Vinorelbine và Gemcitabine trên bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tại bệnh viện 74 trung ương
Đặng Văn Khoa, Nguyễn Việt Hà, Nguyễn Thị Nga..... 159
Assess the treatment results of vinorelbine - gemcitabine chemotherapy in elder patients with advanced stage non - small cell lung cancer at national hospital 74

26. Nghiên cứu đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư phổi xạ hình xương bằng TC- 99m - MDP tại Bệnh viện Bạch Mai
Nguyễn Tiến Đông, Phạm Cẩm Phương, Trần Đình Hà, Hoàng Hà Giang, Vũ Thị Luyện..... 167
Study of Characterizes skeletal metastasis in lung cancer patients by bone scintigraphywith tc- 99m MDP at Bach Mai Hospital
27. Đánh giá kết quả điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú tại Bệnh viện K
Hoàng Trọng Tùng, Bùi Công Toàn, Nguyễn Thị Bích Phượng..... 173
Results of concurrent chemoradiation for limited-stage small cell lung cancer patients at K Hospital
28. Đánh giá vai trò các yếu tố định tính, định lượng cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ trong chẩn đoán u tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ
Phùng Anh Tuấn, Trần Viết Tiến, Hồ Viết Hoàn 181
Assessing role of qualitative and quantitative factors of CT and MRI in finding thymoma in myasthenia gravis patients
29. Cập nhật cơ chế sinh học phân tử và các thử nghiệm lâm sàng trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ kháng trị EGFR-TKIS
Võ Thị Ngọc Diệp, Nguyễn Hoàng Quý 188
Update on molecular biology mechanisms and clinical trials in the resistant treatment of non-small cell lung cancer to EGFR-TKIs
30. Vai trò của ung bướu nội khoa trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ: Quá khứ, hiện tại và triển vọng tương lai
Nguyễn Hoàng Quý, Võ Thị Ngọc Diệp 193
The role of medical oncology in the treatment small cell lung cancer: Past, present and further perspectives
31. Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại Bệnh viện phổi trung ương
Nguyễn Đức Hạnh, Đặng Văn Khiêm, Đinh Ngọc Việt, Dương Thị Bình..... 196
32. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến egfr bằng erlotinib tại Bệnh viện Phổi Trung ương
Đặng Văn Khiêm, Phương Ngọc Anh, Đinh Ngọc Việt, Cấn Xuân Hạnh 204
Evaluation results of treatment erlotinib in non small cell lung cancer in stage iv with EGFR mutation at National Lung Hospital

33. Kết quả bước đầu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được, bằng phác đồ Paclitaxel – Carboplatin phối hợp hóa xạ đồng thời
Hàng Quốc Tuấn, Nguyễn Thanh Tuấn, Lê Hữu Đức.....211
The initial treatment outcome of unresectable stage III non-small by Paclitaxel-Carboplatin combination concurrent chemoradiotherapy
34. Đốt u phổi bằng sóng cao tần dưới hướng dẫn CT Scanner và robot định vị trong điều trị ung thư phổi
Đào Quang Minh, Nguyễn Thành Vinh, Nguyễn Đức Toàn217
35. Điều trị phẫu thuật ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm: Phẫu thuật mở so với phẫu thuật nội soi lồng ngực
Đỗ Kim Quế221
Surgical therapy for early stage non small cell lung cancer: vats versus thoracotomy
36. Đột biến gen EGFR trong mẫu huyết tương bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Bạch Mai
Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương, Nguyễn Tiến Lung, Ngô Thị Thu Hiền, Nguyễn Thuận Lợi227
Determination EGFR mutations in plasma sample from non small cell lung cancer patients at Bach Mai Hospital
37. Tần suất đột biến EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2017
Bùi Thị Hoài Thu, Nguyễn Tiến Lung, Huỳnh Thị Nhung, Mai Trọng Khoa, Lê Thị Luyến, Phạm Cẩm Phương232
The frequency of EGFR mutation in stage IV non-small cell lung cancer patients at Bach Mai Hospital in 2017

TIÊU HÓA

38. Nghiên cứu u gan do di căn tại Bệnh viện Bình dân (2010-2013)
Văn Tần, Trần Vĩnh Hưng, Dương Thanh Hải và CS.....237
Tumors of liver due to metastases of other organs at binh dan hospital (2010-2013)
39. Hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp đốt sóng cao tần kết hợp tắc mạch hóa dầu
Đào Quang Minh, Nguyễn Thành Vinh.....241

	Efficacy of radiofrequency ablation combined with transarterial oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma	
40.	Mở dạ dày ra da qua nội soi trên bệnh nhân ung thư <i>Phạm Hùng Cường, Diệp Bảo Tuấn, Phạm Đức Nhật Minh, Võ Quang Hùng</i>	246
	Percutaneous endoscopic gastrostomy on patients with cancer	
41.	Điều trị hỗ trợ sau mổ cho bướu mô đệm đường tiêu hóa (GIST): Phân nhóm nguy cơ <i>Phan Tấn Thuận, Phạm Xuân Dũng</i>	251
	Adjuvant treatment for gastrointestinal stromal tumors (GIST): risk stratification	
42.	Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng thấp tại Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội <i>Đào Quang Minh, Nguyễn Văn Trường</i>	259
	Laparoscopic for low rectal cancer at Thanh Nhan - Ha Noi Hospital	
43.	Các yếu tố góp phần cải thiện tiên lượng ung thư trực tràng <i>Cung Thị Tuyết Anh, Phạm Hoàng Quân, Quan Anh Tiến</i>	264
44.	Kết quả hóa trị phác đồ Xeliri trong ung thư biểu mô tuyến đại - trực tràng di căn tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ <i>Võ Văn Kha</i>	269
	Efficacy of adjuvant chemotherapy with xeliri regimen on metastatic colorectal adenocarcinoma in Can Tho Oncology Hospital	
45.	Đốt ung thư biểu mô tế bào gan bằng vi sóng <i>Phạm Hùng Cường, Nguyễn Vĩnh Thịnh, Vương Nhất Phương, Phạm Hữu Huấn</i>	276
	Percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma	
46.	Nhân hai trường hợp ung thư tuyến tụy tiến xa/ di căn được điều trị với phác đồ mfolfirinox (MFFX) tại Bệnh viện Ung bướu: Tổng quan y văn và đúc kết kinh nghiệm <i>Trần Nguyên Hà, Võ Ngọc Đức, Hoàng Thị Mai Hiền, Phan Tấn Thuận</i>	281
47.	Đánh giá kết quả điều trị ung thư thực quản giai đoạn di căn bằng phác đồ M DCF <i>Đinh Thị Hải Duyên, Nguyễn Trọng Hiếu</i>	288
	Evaluation of efficacy and safety of first-line modified docetaxel/cisplatin/5-FU combined therapy for metastatic esophageal cancer	

48. Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ TCX trong điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và một số yếu tố liên quan
Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Thắng.....299
49. Liên quan giữa các tỷ số tế bào máu ngoại vi với kết quả hóa trị ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên
Nguyễn Thị Hoa, Trần Bảo Ngọc, Nguyễn Thị Chi307
The relation between peripheral blood test and chemotherapy outcome in colorectal cancer patients in Thai Nguyen National Hospital
50. Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng tại Bệnh viện Thanh Nhàn
Đào Quang Minh, Nguyễn Văn Trường, Nguyễn Mạnh Hiên.....312
Laparoscopic for rectal cancerat Thanh Nhan Hospital
51. Nghiên cứu xuất huyết tiêu hóa tại Bệnh viện Bình Dân (2015-2016)
Văn Tần, Trần Vĩnh Hưng, Dương Thanh Hải và CS.....317
Study of digestive bleeding at Binh Dan Hospital (2015-2016)
52. Yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị của Sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát chức năng gan Child-Pugh A
Nguyễn Thị Thu Hường, Lê Văn Quảng, Nguyễn Văn Hiếu, Trần Đức Toàn.....322
Several factors affect the outcome of sorafenib in primary liver cancer patients with Child-Pugh liver function class A
53. Kết quả phẫu thuật điều trị u mô đệm đường tiêu hóa tại Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108
La Vân Trường, Triệu Triều Dương.....328

VÚ

54. Nhận xét đặc điểm dịch tễ học của phụ nữ tham dự chương trình sàng lọc bệnh ung thư vú tại Bệnh viện Bạch Mai
Phạm Cẩm Phương, Mai Trọng Khoa, Nguyễn Thị Hoa Mai, Nguyễn Thành Trung và cs.....339
Epidemiological characteristics of women participating in breast cancer screening at Bach Mai Hospital
55. Sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không (VABB) dưới hướng dẫn của siêu âm trong chẩn đoán và điều trị tổn thương vú
Trần Việt Thế Phương, Lê Hồng Cúc, Phạm Thiên Hương, Phan Hoàng Tú, Nguyễn Hoàng Thân347

- Ultrasound-guided Vacuum Assisted breast biopsy (VABB)
for diagnosis and treatment of breast lesions
56. Kết quả tạo hình vú tức thì bằng Implant trong điều trị ung thư vú
Trịnh Minh Tranh, Vũ Quang Việt, Trần Hữu Phước, Hoàng Đình Dương353
Immediate reconstruction by silicone gel-filled implant
after mastectomy due to breast cancer
57. Đánh giá kết quả tạo hình vú thì 2 bằng túi độn silicon
trong ung thư vú giai đoạn I, II đã điều trị ổn định
Vũ Kiên, Nguyễn Hoàng Long, Đặng Bá Hiệp, Nguyễn Đức Long.....357
Assess the 2nd phase silicone implants breast reconstruction
surgery result in early stage stable treated breast cancer patients
58. Điều trị ung thư vú giai đoạn sớm bằng liệu pháp bảo tồn
*Trần Việt Thế Phương, Nguyễn Anh Luân,
Nguyễn Đỗ Thùy Giang, Thạch Xuân Hoàng*361
Treatment of early breast cancer by breast conserving therapy
59. Yếu tố ảnh hưởng sống thêm ung thư vú có thụ thể nội tiết
dương tính tái phát di căn
Vũ Hồng Thăng, Hoàng Minh Cường, Nghiêm Thị Thanh371
60. Loạt ca lâm sàng ứng dụng kỹ thuật oncoplastic trong
phẫu thuật điều trị ung thư vú giai đoạn sớm
tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.
Nguyễn Quang Trung, Vũ Đình Giáp và CS.....377
Case series of using oncoplastic surgery in treatment
of early stage breast cancer at Nghe An Oncology Hospital
61. Giá trị của siêu âm trong phát hiện ung thư vú
*Nguyễn Thành Lam, Ngô Thị Tính, Lý Thúy Minh,
Trần Thị Hà, Trần Thị Hoa*383
Value of ultrasound in detection of breast cancer
62. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và
kết quả điều trị ung thư biểu mô vú thể nội ống tại Bệnh viện K
Nguyễn Quang Trung, Trần Bá Kiên389
63. Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật 4AC-4T
liều mau trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III
Nguyễn Hoàng Gia, Lê Thu Hà, Hán Thị Bích Hợp393

	Efficacy of neoadjuvant dose-densed 4AC-4T regimens in inoperable stage III breast cancer patients	
64.	Kết quả chẩn đoán và điều trị tổn thương tuyến vú bằng thiết bị sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm <i>Huỳnh Quang Khánh</i>	401
	Results of ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy in diagnosis & treatment breast disease	
65.	Đánh giá kết quả sống thêm sau 7 năm ở bệnh nhân ung thư vú nữ dưới 35 tuổi tại Bệnh viện K <i>Nguyễn Thị Huyền, Nguyễn Thị Hòa, Lê Thị Vân, Nguyễn Văn Hùng, Nguyễn Văn Hiếu</i>	407

ỨC CHẾ CHỐT KIỂM TRONG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH UNG THƯ

NGUYỄN CHẤN HÙNG¹, PHẠM XUÂN DŨNG², ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH³

TÓM LƯỢC

Liệu pháp miễn dịch ung thư đang bước vào thời kỳ mới: được chấp nhận rộng rãi như là thành phần chủ chốt của chiến lược kiểm soát và chữa khỏi bệnh. Sự điều hòa miễn dịch đã cho thấy khả năng tạo đáp ứng lâu dài chống ung thư. Đặc biệt trong vài năm trở lại đây các thuốc ức chế các chốt kiểm miễn dịch cho thấy hiệu quả phần khởi trong điều trị nhiều loại ung thư. Thuốc ipilimumab đặt dấu mốc quan trọng từ vài năm gần đây, rồi các kháng thể kháng PD-1/PD-L1 thực sự mở ra chân trời mới. Các thuốc ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab và atezolizumab trở thành lựa chọn mới cho nhiều loại ung thư. Vai trò của liệu pháp miễn dịch đang được mở rộng.

ABSTRACT

Immune Checkpoints Blockade in Cancer Immunotherapy

Immune-modulation by checkpoint inhibitors have demonstrated to be capable of inducing long lasting tumour responses. The development of new agents such as immune checkpoint inhibitors has achieved unprecedented efficacy results in a wide variety of tumours, dramatically changing the landscape of cancer treatment in recent years. Breaking tolerance by ipilimumab has been a crucial event in the past recent years, but PD-1/PD-L1 antibodies have forever changed the landscape in oncology in 2013. Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab are now standard of care options in several malignancies and new indications are being approved on a regular basis in different tumours. These antibodies bring immunotherapy to the forefront and indicate that immune-modulation will be a key component of therapeutic strategies from now on.

MỞ ĐẦU

Liệu pháp Miễn dịch Ung thư là dùng hệ miễn dịch điều trị ung thư: lĩnh vực mới chống ung thư hấp dẫn. Các tiến bộ của liệu pháp miễn dịch ung thư là thành quả của việc đầu tư vào lĩnh vực nghiên cứu hệ miễn dịch. Chúng ta đang có một bước nhảy lớn trong công cuộc chăm sóc các người bệnh ung thư hơn là chúng ta đã có trong thập niên trước. Các tác giả sẽ đặt trọng tâm vào các thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch.

CÁC CHẶNG ĐƯỜNG PHÁT TRIỂN LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH UNG THƯ

Buổi ban sơ

Vào cuối thế kỷ 19 William B. Coley, nay được coi là cha đẻ của liệu pháp miễn dịch ung thư, là người đầu tiên có ý tăng sức hệ miễn dịch bằng "các độc tố Coley" để điều trị ung thư. Phương cách làm yếu vi khuẩn dùng trị ung thư lại được dùng lại vào năm 1976 với vắc xin BCG ngừa tái phát ung thư bọng đái chưa xâm lấn cơ.

Interleukin 2 (IL-2)

Được FDA Hoa Kỳ chuẩn nhận là LPMD trị các ung thư thận vào 1991 và melanôm di căn (1998).

Các liệu pháp kháng thể

Trong thập niên 1970, Milstein và Köhler tạo bước lại trong labô sản xuất kháng thể đơn dòng (KTĐD). Rituximab là KTĐD đầu tiên được FDA chuẩn nhận năm 1997 dùng điều trị lymphôm không Hodgkin.

Các vắc xin

Năm 2010, FDA chuẩn nhận vắc xin ung thư đầu tiên, sipuleucel-T, dùng cho ung thư tiền liệt lờn với liệu pháp nội tiết.

ỨC CHẾ CHỐT KIỂM MIỄN DỊCH

Chỉ mới vài năm trở lại đây, có sự tiến bộ mau lẹ trong lĩnh vực miễn dịch ung thư. Đáng mừng là có nhiều chiến lược điều trị miễn dịch mới đang được thử nghiệm lâm sàng. Đặc biệt là các thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch.

¹ GS. Chủ tịch Hội Ung thư Việt Nam

² TS.BSCK2 Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ TS.BSCK2 Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ỨC CHẾ CHÓT KIỂM MIỄN DỊCH (IMMUNE CHECKPOINT BLOCKADE)

Trong vài năm trở lại đây, việc triển khai các tác nhân mới như là các thuốc ức chế các chốt kiểm miễn dịch, làm thay đổi tầm nhìn trong lĩnh vực điều trị ung thư. Thuốc ipilimumab đặt dấu mốc quan trọng từ vài năm gần đây, rồi các kháng thể kháng PD-1/PD-L1 thực sự mở ra chân trời mới vào năm 2013. Các thuốc ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab và atezolizumab trở thành chuẩn lựa chọn mới cho vài loại ung thư. Đã đến thời kỳ phục hưng của liệu pháp miễn dịch.

Các chốt kiểm miễn dịch (immune checkpoints)

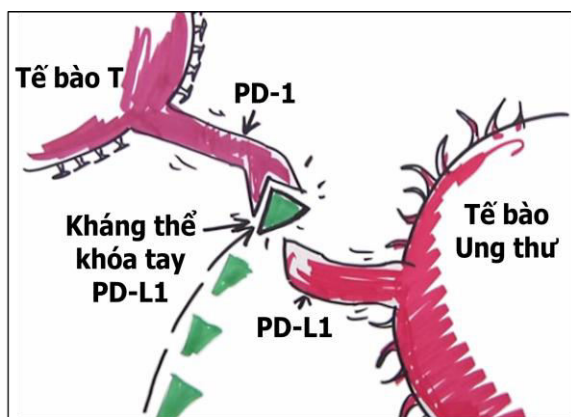
Chốt kiểm miễn dịch là gì?

Khi tế bào T bắt đầu tấn công, hệ miễn dịch tăng cường sản xuất một loạt các phân tử tránh làm hại các mô bình thường. Các phân tử này là các chốt kiểm miễn dịch. Mới đây người ta biết được các tế bào ung thư lại dùng các chốt kiểm miễn dịch để thoát khỏi tầm tay hệ miễn dịch. Các tế bào T để vượt tế bào ung thư.

Các loại chốt kiểm chính

Chốt kiểm CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte Antigen) hành xử như là cái nút vặn làm tê liệt các tế bào T khiến giảm thiểu đáp ứng miễn dịch. Từ năm 1996 Jim Allison khám phá và đề xuất khóa CTLA4 nhằm điều trị ung thư.

Chốt kiểm PD-1 (programmed cell death 1) trên mặt các tế bào T được khám phá năm 2000. Đã có vài thuốc được chế tạo để vận tấ PD-1, cho phép các tế bào T tấn công khối bướu.

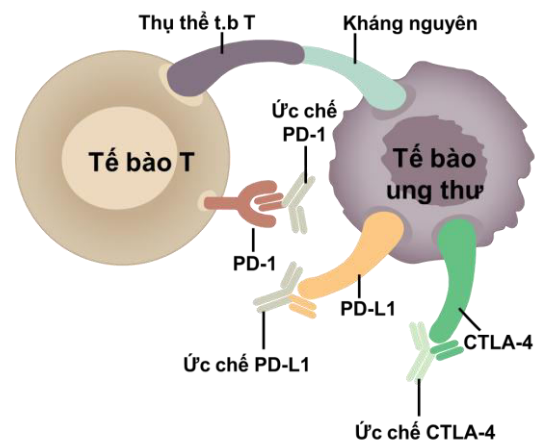


Chốt kiểm PD-L1 (programmed cell death ligand 1) trên mặt t.b ung thư đến gắn vào PD-1 khiến các tế bào T tránh không giết các tế bào ung thư. Hầu hết các ung thư người biểu hiện PD-L1. Biểu hiện cao PD-L1 đi với bệnh diễn tiến ác tiên lượng xấu và sống còn thấp.

Các ung thư có biểu hiện PD-L1 cao	
Loại bướu	Ước lượng PD-L1
UTPKTBN (t.b vẩy)	50%
UTPKTBN (c. tuyến)	45%
Đại tràng	45%
Melanôm	40%
Ung thư thận	30%

ỨC CHẾ CHÓT KIỂM MIỄN DỊCH

Các chốt kiểm miễn dịch nhanh chóng trở thành chiến lược quan trọng trong điều trị vài loại ung thư, như melanôm, ung thư phổi không tế bào nhỏ và còn có được kết quả hứa hẹn trong điều trị một vài loại ung thư khác. Các thuốc ức chế chốt kiểm có vẻ tác động vào nhiều loại ung thư khác nhau. Cho đến nay đã có một số thuốc ức chế chốt kiểm được FDA Hoa Kỳ chuẩn nhận, có nhiều thuốc đang được thử nghiệm lâm sàng. Các thuốc miễn dịch này hứa hẹn thuận lợi hơn khi so sánh với hóa trị diệt bào, tỉ lệ đáp ứng cao hơn, kéo dài hơn. Các tác dụng phụ khác với các tác dụng phụ do hóa trị qui ước và liệu pháp nhắm đích phân tử.



Ức chế chốt kiểm miễn dịch

FDA Hoa Kỳ chuẩn nhận

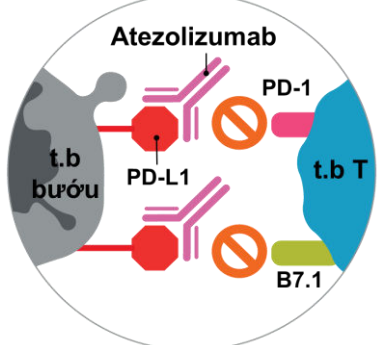
2011, thuốc đầu tiên ipilimumab (Yervoy), ức chế CTLA4 điều trị melanôm tiến xa.

2014, pembrolizumab (Keytruda) ức chế PD-L1 và nivolumab (Opdivo) ức chế PD-1 điều trị melanôm.

2015, pembrolizumab điều trị ung thư phổi; nivolumab điều trị ung thư phổi, thận và lymphôm Hodgkin.
 2016, atezolizumab (Tecentriq) ức chế PD-L1 mới nhất trị ung thư bàng đái (urothelial carcinoma).

Chốt kiểm PD-L1 là một prôtêin có vai trò ngăn trở hệ miễn dịch chống ung thư.

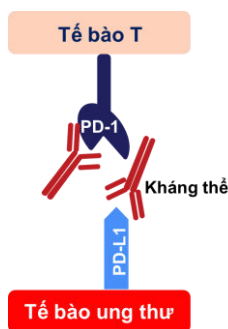
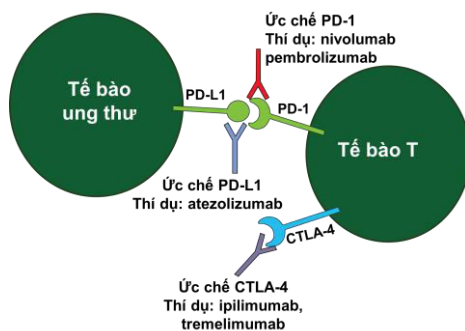
Khi gắn vào PD-L1, atezolimab tháo bỏ “dấu hiệu dừng” (stop sign) và kích hoạt đáp ứng miễn dịch.



2017, avelumab (Bavencio) ức chế PD-L1 điều trị ung thư tế bào Merkel di căn, lớn hơn 12 tuổi

Nhiều loại thuốc khác đang thử nghiệm lâm sàng giai đoạn cuối, chờ được chuẩn nhận trong tương lai gần.

Ức chế chốt kiểm miễn dịch

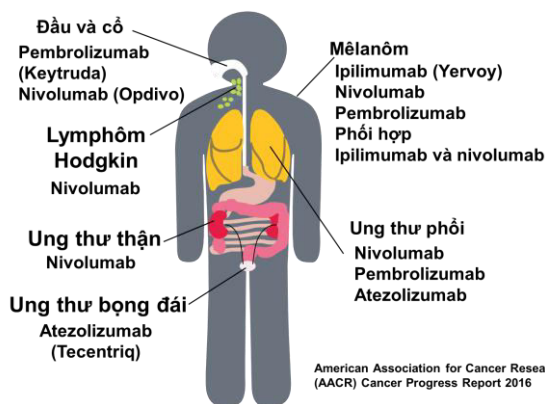


KTĐĐ kháng PD-1 và các ligã

Phối hợp các liệu pháp có các đích nhắm khác nhau (như nivolumab nhắm đích PD-1, và ipilimumab nhắm đích CTLA-4). Việc kết hợp này điều trị mêlanôm cho thấy hiệu quả hơn dùng riêng lẻ - Nhưng phản ứng phụ cũng nghiêm trọng hơn.

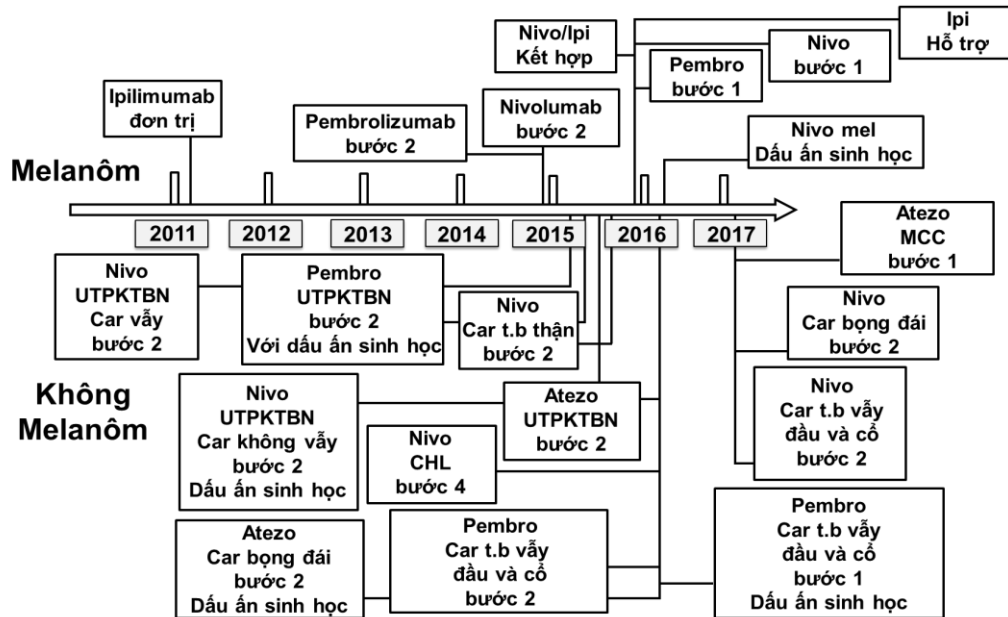
Vai trò đang mở rộng của liệu pháp ức chế chốt kiểm

Cho đến trước tháng 1.2017 các thuốc sau đây được FDA Hoa Kỳ chuẩn y



American Association for Cancer Research (AACR) Cancer Progress Report 2016

Các thuốc ức chế chốt kiểm và các xét nghiệm PD-L1 IHC (FDA)



Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ

Nivolumab (FDA, 3.2015). Điều trị ung thư t.b vẩy tiến triển sau điều trị bước 1. Tất cả các người bệnh tiến triển sau điều trị bước 1.

Pembrolizumab (FDA, 10.2015). Điều trị bước 1 cho vài người bệnh đã dùng hóa trị bước 1.

Atezolizumab (FDA, 10.2016). Dùng cho mọi người bệnh di căn sau hóa trị bước 1.

Trong khoảng 15 năm qua, tỉ lệ sống còn của các người bệnh ung thư phổi không ngừng được cải thiện. Các thuốc ức chế chốt kiểm là một bước quan trọng nữa cho các người bệnh vì làm tăng thêm thuốc trị liệu cho các người bệnh sống còn với ung thư phổi.

Điều trị ung thư bong đáí

Nivolumab điều trị ung thư bong đáí được nghiên cứu phối hợp với các thuốc khác. Kết hợp với ipilimumab (Yervoy) cho thấy có hiệu quả trên người bệnh không đáp ứng riêng với nivolumab (Hội thảo Ung thư G0 2017).

Avelumab và durvalumab, gắn vào cả PD-1 và CD80, đều cho kết quả thử nghiệm lâm sàng bước đầu hứa hẹn.

Atezolizumab trong điều trị ung thư bong đáí ở các giai đoạn sớm và có thể là điều trị bước đầu cho ung thư di căn và ngay cả cho bệnh ở thời kỳ đầu của tình trạng xâm lấn cơ và không xâm lấn cơ.

Điều trị melanôm tiến xa và di căn

Ipilimumab (FDA, 2011).

Nivolumab (FDA, 2014).

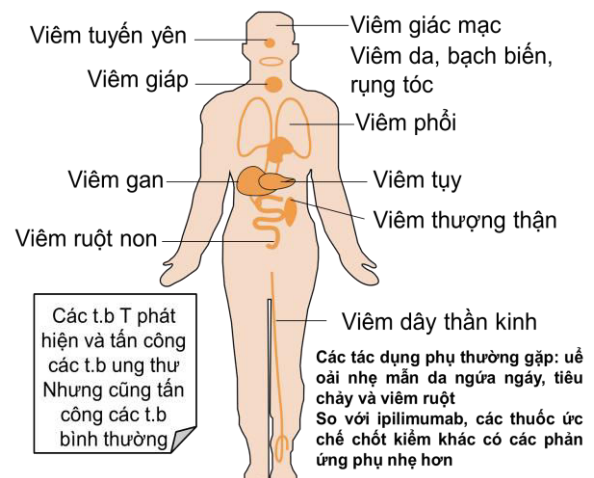
Pembrolizumab (FDA, 2014) điều trị melanôm tiến xa, tiến triển sau ipilimumab, melanôm BRAF đột biến.

Đáp ứng điều trị: Ipilimumab 20%. Nivolumab hoặc pembrolizumab 40%.

Phối hợp ipilimumab - nivolumab > ipilimumab riêng lẻ.

Các thuốc ức chế chốt kiểm và các chỉ định (FDA)

Các tác dụng phụ của liệu pháp miễn dịch



Tương lai liệu pháp miễn dịch ung thư

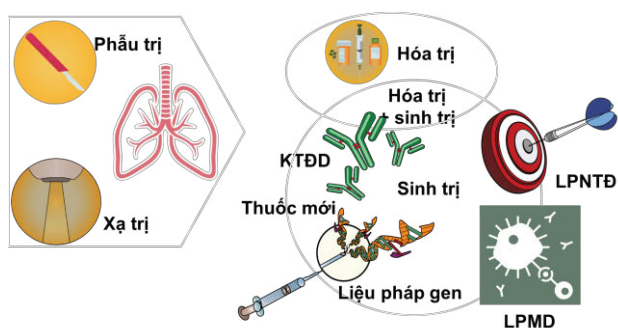
Tiếp nối đà phát triển các mô thức điều trị ung thư

Sự trở dậy của liệu pháp miễn dịch ung thư thật ấn tượng, liệu pháp ức chế chốt kiểm không những cải thiện ngoạn mục cuộc sống của các người bệnh, mà còn rộng mở cho việc nghiên cứu tiếp nối". LPMD ung thư đã bước vào một thời kỳ mới, được chấp nhận rộng rãi như là thành phần chủ chốt của các chiến lược kiểm soát và chữa khỏi bệnh.

Tương lai rộng mở

Kết hợp nhuần nhuyễn các mô thức điều trị Phẫu ± Xạ trị ± Hóa trị ± LPNTĐ và LPMD, liệu pháp đa mô thức giúp tấn công ung thư hiệu quả tại chỗ và toàn thân.

Liệu pháp đa mô thức áp dụng cho UTPKTBN



KẾT LUẬN

Liệu pháp miễn dịch ung thư đã có trong trí tưởng tượng của con người từ hơn 100 năm rồi. Với các thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch PD-1 và PD-L1 riêng lẻ hoặc kết hợp với CTLA-4, chúng ta đang chứng kiến việc khỏi bệnh lâu dài hơn trước kia. Đang có một bước nhảy lớn trong công cuộc chăm sóc các người bệnh ung thư hơn là chúng ta đã có trong thập niên trước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Society of Clinical Oncology. Understanding Immunotherapy. 2017. [Last accessed on 2017 Jan 03].
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2018-2028.
3. Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F. et al, Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 711-723.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373: 23-34.
5. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an anti - Programmed Death - Ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long - term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase O1 study. *J Clin Oncol* 2016 ; 34:833 - 842.
6. National Cancer Institute. Immunotherapy. 2017. [Last accessed on 2017 Jan 01].
7. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018; 359:1350-5.
8. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer: A phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 257-65. [PMC free article] [PubMed]
9. Rosenberg JE, Hoffman - Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum - based chemotherapy: a single - arm, ultimate, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387: 1909-20.
10. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;348: 56-61.
11. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immunoncology landscape. *Ann Oncol* 2018;29:84-91.
12. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450-61.

ĐẦU VÀ CỔ

NGHIÊN CỨU BỆNH CƯỜNG CẬN GIÁP: DỊCH TỄ, LÂM SÀNG, ĐIỀU TRỊ VÀ KẾT QUẢ

VĂN TÂN¹, TRẦN VĨNH HƯNG², TRẦN CÔNG QUYỀN³,
NGUYỄN VĂN VIỆT THÀNH⁴, DƯƠNG THANH HẢI⁵ VÀ CS

TÓM TẮT

Tổng quan: Cường cận giáp thường không hiếm. Còn bàn cãi giữa bác sĩ nội tiết và bác sĩ phẫu thuật khi nào thì điều trị thuốc và theo dõi hay mổ sớm.

Người bị cường cận giáp tiên phát có cơ yếu, có bệnh tâm lý, lẫn lộn và bi quan, học chậm.

Tăng đậm độ xương và kéo dài ở xương sống lưng và xương chậu sau khi cắt bỏ tuyến cận giáp. Trong 6 tháng, có sự thay đổi xương. Tăng bài tiết calci nước tiểu và tỉ lệ sỏi thận giảm nhờ phẫu thuật cắt khối u tuyến cận giáp. Tử vong không tăng.

Mục tiêu: Tìm xem trong 8 năm có bao nhiêu trường hợp bị cường cận giáp (2011-2018) đến điều trị tại khoa bưôu giáp, kết quả ra sao?

Đối tượng và phương pháp: Là hồi cứu, gồm có dịch tễ, lâm sàng, điều trị và kết quả.

- Dịch tễ: Gồm có 9 BN, ở thành phố Hồ Chí Minh 3 và ở các tỉnh 6. Nam 3, nữ có 6. Tuổi trung bình 41, cao nhất là nam 69, thấp nhất là nữ 36.

- Lâm sàng: Đến BV, hầu hết chóng nạng, đi khập khểnh, vì gãy xương đùi và xương cánh tay, sỏi thận đã mổ. Tâm lý bất thường.

- Cận lâm sàng: Xét nghiệm: Calci huyết thanh cao >1,2mg/dl, PTH rất cao > 1000mg/dl.

Tiểu đường 2 > 12.

Hình ảnh: Gãy xương đùi tại thân 6, tại cổ 2, gãy xương cánh tay 1.

Sỏi thận 3, 2 bên 1.

Khối u ở bên phải cổ 7, khối u ở bên trái 2.

- Định bệnh: Cường cận giáp nguyên phát đã gây gãy xương, sỏi thận. U ở thùy dưới phải 6, thùy dưới trái 3.

Điều trị

- Nội khoa chỉ giúp cho BN dễ mổ.

- Ngoại khoa rất cần thiết, 9 TH mổ, 7 TH có hiệu quả, 2 TH không hiệu quả, đã mổ lại 1 TH, TH kia còn hẹn.

Kết quả: 7 TH, sau mổ calci huyết thanh xuống bằng hoặc dưới 1mg/dl, 2 TH còn lại, mặc dầu đã cắt bán phần tuyến giáp, calci vẫn còn cao >1.3mg/dl và PTH rất cao >1000pg/dl. Giải phẫu không thấy hình ảnh tuyến cận giáp.

¹ GS. Khoa Tổng quát 3 - Bệnh viện Bình Dân

² TS.BS. - Bệnh viện Bình Dân

³ BSCKII. - Bệnh viện Bình Dân

⁴ ThS.BS - Bệnh viện Bình Dân

⁵ BSCKI. - Bệnh viện Bình Dân

Bàn luận: Thường có 4 tuyến cận giáp nằm dưới và phía sau tuyến giáp. Đại thể có màu vàng đậm hơn mỡ, có lớp vỏ bao quanh, hình bầu dục. Tuyến lớn nhất bên phải, nằm dưới động mạch giáp dưới, là tuyến thường bị bệnh. Khi bị khối u thì sẽ lớn > 1cm hay 1,5cm, có thể cắt qua nội soi khi tách rời tuyến giáp. Tuy nhiên, một số TH nằm sau tuyến giáp phải hoặc trái, ít khi tách rời nên phẫu thuật thường cắt thùy tuyến giáp, mổ mở hoặc nội soi. Phải xét nghiệm calci huyết thanh và PTH để biết cắt đúng chưa.

Kết luận: Chúng tôi trong 8 năm có 9 TH, 7 TH cắt đúng, Calci huyết thanh xuống dưới hay trên 1 mg/dl, PTH xuống thấp. Mô bướu thấy rõ tuyến cận giáp. 2 TH, sau mổ, calci huyết thanh trên 1,3mg/dl, PTH không xuống. Mô bướu tìm thấy 1 phần tuyến cận giáp hay không có tuyến cận giáp. Như vậy, phẫu thuật chỉ thành công được 78%. Độ đậm xương ở cột sống lưng, ở cạnh xương chậu có tăng. Xét nghiệm nước tiểu thấy tăng bài tiết calci. Theo dõi 6 tháng, chúng tôi chưa thấy tái phát.

ABSTRACT

Study of Hyperparathyroid gland: Epidemiology, Clinical picture, Treatment and results

Hyperparathyroid gland is not rare. There is still no consensus among endocrinologists and endocrine surgeons about whether to administer nonoperative medical therapy and minor patients or to refer them for early parathyroidectomy.

Patients with parathyroid adenoma have had proximal muscle weakness, mental dullness, confusion and depression, delays to spatial learning.

Significant increase in bone mineral density and durable in lumbar spine and hip after parathyroidectomy, Change in bone remodeling and density are apparent within 6 months of surgery. Urinary calcium excretion and the incidence of nephrolithiasis are reduced by surgery. Death has not been increased.

Objective: *Researching in 8 year (from 2010 to 2018) how many cases of parathyroid tumor, admitted in our hospital.*

Patient and Method: *Prospectively, the number of parathyroid tumors operated during 8 years. We research the epidemiology, the clinical picture, the operations and results.*

- **Epidemiology:** *Number of cases: 9, average age 41, the youngest 36, the oldest 69, there are 3 males and 6 females, habitation in HCM city 3, 6 in different province of Viet Nam.*

- **Clinical picture:** *Almost have had pathologic bone fracture, especially in femur, and multiple locations of bone disease, usually plate or fixation by nail, Number of them have had kidney stones, and diabetes mellitus. A small number is recurrent of fracture. They are all paralysed.*

- **Labo data:** *Serologic calcium: > 1,2gr/dl.*

Very high PTH > 1000 pg/ml.

- **Sonography:** *A tumor, size about 1,5x2x2, localate in the inferior of the right or left lobe of thyroid or posterior of lobe, closed adherent to the thyroid tissue.*

- **MRI:** *Location, size and shape of tumor are more clear.*

Indications of treatment:

- **Medical treatment:** *We need to follow the bone, the kidney and the psychology of patient. There are some cases of chronic disease of kidney (HPT II and III, and kidney transplantation).*

If the serum calcium very high, we must transfuse rapidly saline 200-300 ml/hr. We prescribe the diuretic loop to eliminate the high overload fluid and inhibit the absorption of calcium from the loop Henle, or blood clearance.

We use also hydrocortisone to decrease calcium due to inhibit vitamin D, inhibit calcium absorption and inhibit osteoclast stimulation. 200-400 mg/ day during 3 to 5 day.

Calcitonin decrease rapid calcium during 24 or 48 hr and perhaps associated with corticoid.

- **Surgical treatment:** *When the serum calcium > 1 mg/dl; the rarefaction of lumbar vertebral, of iliac bone, and of extremity of radius; patients are under 50 yo, and medical treatment is not effective. The image shows parathyroid tumor.*

We use camera, with 2 holes 5mm and 10mm, we dissect and remove it in easy case. If the tumor is posterior of thyroid lobe, we remove the whole tumor and the thyroid lobe, in open or scopy. Pay attention, the recurrent nerve must be saved.

Dicussion: Majority of patients came to us late. They have had bone fractures, kidney stones. They have had tumor, primitive hyperparathyroid. The psychologig is not stable, mainly depression, confusion, After operation, we need checking the seric calcium some hour or some day, seric calcium must decrease 8,5 và 10,2 mg/dl, the operation is effective. All cases improve mainly in psychology. But in some cases, the seric calcium is > 1.2 ml/dl, we need to prepare reoperation soon. In reoperation, we must find all the glands that we make ponction and examine PTH, if high, we must remove it

Conclusion: We have had 9 cases. 7 cases were good, the pathology showed parathyroid tissue, 2 cases after operation, the calcium were still high, and the pathology din't not show parathyroid tissus or partially show, so the operation was not good 22%.

7 cases of parathyroid tumor were opened operation, the dense density of lumbar bone, of pelvic increase in 6 months. Laboratory of urine, excretion of calcium is increased. Follow up during 6 months, we confirmed not recurrent.

Cường cận giáp không phải là bệnh hiếm. Hầu hết định bệnh trễ, thường do gãy xương dài bệnh lý mới đến khám vì điều trị nội khoa, chỉnh hình không lành^[1]. Khám hoặc chụp hình vùng cổ phát hiện khối u nằm sát tuyến giáp nên nghĩ là u tuyến cận giáp^[2]. Thử máu tìm ion calci thấy calci cao, thêm vào đó thử PTH thấy rất cao thì chắc là u cường tuyến cận giáp^[3].

MỤC TIÊU

Tìm trong 8 năm, có bao nhiêu trường hợp u cường tuyến cận giáp.

Đối tượng và phương pháp

Là hồi cứu, tìm trong số bệnh mổ từ năm 2011 đến năm 2018 có 9 trường hợp bệnh cường cận giáp. Đa số là do các bệnh viện gửi đến hay tự đến với lý do u tuyến cường giáp.

Dịch tễ

Trong 8 năm, từ năm 2011 đến năm 2018, có 9 trường hợp, nam có 3, nữ có 6, tuổi trung bình 41. Tuổi cao nhất 69, tuổi thấp nhất 36, ở trong thành phố Hồ Chí Minh 2, 7 trường khác ở Bình Thuận, Đồng Nai, Bình Phước, Quảng Bình, Qui Nhơn, An Giang. Hầu hết làm ruộng trước khi bị bệnh. Nam có vợ, nữ có chồng và có con.

Lâm sàng

Hầu hết là gãy xương, nhiều chỗ xương bị xốp, 9 TH gãy xương đùi bệnh lý hay cổ xương đùi, bên phải 6, bên trái 2, xương cánh tay phải 1. Có TH xương bị mất nhiều chỗ, và được định bệnh ban đầu bệnh Kaler, đã bó bột hay đóng đinh, không lành. Có 3 TH sỏi thận hoặc suy thận, 2 TH tiểu đường. Có 2 TH 1 tái phát, 1 mổ không đúng. Đi lại khó, hầu hết chống gậy hay đi xe lăn.

Cận lâm sàng

- Xét nghiệm: 4 trường hợp có thiếu máu, và albumin thấp. Tất cả có Ca ++ cao > 1mg/dl, trung bình 1.25 mg/dl, PTH cao > 1000 pg/l. 2 trường hợp tiểu đường > 10, Mau O: 7, mau B: 2.

- Siêu âm và MRI: Thấy khối u ở dưới hay sau thùy giáp phải là 7, ở dưới và sau thùy giáp trái là 2. MRI thấy rõ hình ảnh khối u, kích thước, bầu dục trung bình 1 x 2 x 2,5cm.

Phẫu thuật

3 trường hợp mổ nội soi, thì 2 chuyển mổ. Những trường hợp khác mổ mở. Thời gian mổ từ 40 đến 75 phút, không sử dụng máu. Xét nghiệm lại: Ion calci xuống 80%, 1 trường hợp ion calci xuống nhưng còn cao hơn bình thường, 1 trường hợp calci sau mổ còn rất cao. PTH thì 2 trường hợp khối u còn thì vẫn cao.

Mô bệnh

100% là u tuyến, lành tính. Kích thước từ 1cm đến 2,5cm, gần giống như mô tuyến giáp, chỉ hơi đậm hơn. Adenoma.

Mô bệnh: Mô giống như mỡ nhưng hơi đậm.

Tất cả là adenom, lành tính.

Xuất viện

Từ 2 đến 7 ngày, không bị biến chứng và tử vong.

Kết quả

1 TH tái N/V vì bướu cắt không hết, 1 TH cắt không đúng, cả 2 đều nội soi, như vậy, 75% mổ N/S cắt u không đúng, hoặc không hết. 7 TH cắt đúng, ca xuống, PTH xuống, mô bướu adenoma BN ổn.

BÀN LUẬN

Thường có 4 tuyến cận giáp nằm ở sau tuyến giáp. Tuyến trên nằm ở sau giữa của tuyến giáp gần khuyết khí-thực quản, trong khi tuyến dưới khá lớn nằm dưới động mạch giáp dưới (h.2). Tuyến cận giáp có thể nằm ở dây chằng thyreothymic, nằm ở cực trên tuyến giáp, nằm trong khuyết khí-thực quản, nằm trong vùng sau thực quản, nằm trong bao động mạch cảnh (h.3). Tuyến có thể thay đổi từ 2,5% đến 22%^[14]. Nặng trung bình của 1 tuyến khoảng 35 đến 40 mg ở người lớn, màu vàng như mỡ.

Định bệnh và điều trị bệnh lý tuyến cận giáp đã thay đổi cơ bản từ 25 năm nay do kỹ thuật tiên tiến của phòng thí nghiệm, của xạ hình, của nội khoa và ngoại khoa. Đặc biệt, có nhiều kỹ thuật tiên tiến trong phẫu thuật điều trị cường cận giáp tiên phát (HPT).

HPT tiên phát đứng hàng thứ 3 của nội tiết sau tiểu đường và bệnh tuyến giáp. Tuổi trung bình và phụ nữ già thường bị, HPT có đặc tính là tiết nhiều PTH, dẫn đến lượng calci cao trong máu.

Cường cận giáp đứng hàng thứ 3, của nội tiết, sau tiểu đường và bệnh tuyến giáp.

Tuổi trung bình và phụ nữ già thường bị cường cận giáp.

Tiết nhiều HPT làm calci trong huyết thanh cao.

Điều trị, cần chăm sóc người bệnh, lưu ý xương, thận, tâm lý**Nội**

BN khoảng 50 tuổi, nữ nhiều hơn nam. Lâm sàng thường xảy ra nhiều năm. Ban đầu mệt, dần dần yếu hơn rồi gãy xương bệnh lý ở đùi, hay ở cổ sau khi trượt hay té nhẹ. Có TH bị bệnh thận, sỏi nhiều viên, có khi cả 2 bên. Về tâm lý, người bệnh rất hay mệt, nói trước quên sau. Cần chăm sóc, theo dõi xương, thận, tâm lý.

Có TH bị suy thận mãn (HPT giai đoạn II hoặc giai đoạn III, phải ghép thận). Nếu calci huyết thanh cao thì truyền saline nhanh 200-300 ml/giờ. Cho thuốc lợi tiểu để tránh dư nước và ngừa hấp thu calci từ loop Henle, có thể lọc máu. Cho hydrocortisone để hạ calci do ngừa hiệu quả của vitamin D, ngừa ruột hấp thu calci và ngừa yếu tố kích thích osteoclast. Liều dùng 200-400 mg/ngày trong 3 đến 5 ngày. Calcitonin làm hạ calci nhanh trong 24 hay 48 giờ và có thể kết hợp với corticoid.

Ngoại

Khi calci huyết thanh > 1mg/dl; hình ảnh loãng ở xương hông, ở háng, ở phần cuối radius; BN bị cường cận giáp tiên phát, dưới 50 tuổi, chăm sóc,

điều trị nội không hiệu quả. Định bệnh có u cận giáp thì phải mổ. Cắt khối u qua nội soi hay cắt khối u mở.

Hầu hết BS phẫu thuật dựa vào hình ảnh để hướng dẫn phẫu thuật. Trong nghiên cứu 769 BN có làm seatambi scan, dùng hình ảnh hướng dẫn, ở những BN seatambi âm tính, thì dùng gamma probe tìm tất cả tuyến cận giáp, kể cả tuyến lạc chỗ^[6].

Qua camera, thêm 2 lỗ 5mm và 10mm, thấy rõ khối u, bóc tách và cắt bỏ, lấy khối u ra, khâu lại vết các lỗ. Trong TH khối u nằm trong thùy dưới, cần cắt bỏ cả thùy dưới giống như cắt thùy tuyến giáp. Cần lưu ý thần kinh quặt ngược và chảy máu.

Đầu tiên từ năm 1988, nhưng Boggs và CS đã thay đổi^[7], phòng thí nghiệm xác nhận trong 9 phút rằng cắt đúng adenoma.

Lấy máu trước mổ và 5 -10 phút và sau mổ (h.8), chứng minh đã cắt hết bướu^[8].

Xuyên thích bướu thấy dịch có PTH cao hơn 1500 pg/ml, xác định có adenoma. .

Có thể mổ sai, không đạt kết quả. Irvin và Critics, ở BN có nhiều tuyến có adenoma, xuyên thích trong mổ là cần thiết. Trong 519 BN, 17% của tất cả BN mổ không đúng^[9].

Thám sát cả 2 bên cổ

Kinh điển mổ thám sát cả 2 bên cổ gây mê toàn diện vẫn được ứng dụng và sinh thiết lạnh.

Kỹ thuật này do Miccoli và CS^[10] dẫn đầu. Trong N/S, không cần phải bơm hơi liên tục nhưng phải bơm một ít CO2 để có khoảng cách rồi kéo bên ngoài.

Xẻ da 15mm, 1cm trên điểm ngoài, 1 trocar 10mm cho vào thẳng góc đường giữa để thấy adenoma rồi bơm hơi nghiêng 30 độ, 1 trocar 5mm đưa vào để tách tuyến giáp và kéo vào giữa.

Phẫu thuật như thế từ Ý, Đức, Mỹ và Thổ gồm 123 BN từ năm 1997 đến năm 1999^[11]. Chuyển mổ 11%, 2 BN bị liệt thần kinh quặt ngược. Phẫu thuật 55 phút trung bình, nằm viện trung bình 1,5 ngày.

Sau mổ, thử calci trong vài giờ hay trong ngày đầu, nếu calci xuống giữa 8,5 và 10,2mg/dl thì cắt hết khối u, nếu trên 1.2ml/dl là sót khối u, chuẩn bị mổ lại.

Trong 9 TH của chúng tôi, có 2 TH sau mổ calci và PTH không xuống. 3 TH calci xuống < 1g/dl. Mổ lại, mổ 1 TH, cắt bỏ thùy giáp hoàn toàn, calci xuống. Một TH chưa mổ lại. Có 3 TH ngay sau mổ bị tê tay vì calci xuống thấp nên phải điều trị bằng calci truyền tĩnh mạch.

Có thể u tuyến cận giáp nằm trên 2-3 tuyến, nên lần mổ lại thám sát tất cả các tuyến cận giáp, có thể thám sát luôn trung thất để tìm tuyến nằm lạc chỗ. Xuyên thích tuyến để thử PTH, nếu cao thì đúng là tuyến này bị khối u tuyến, cần cắt bỏ.

Tuyến trên nằm ở sau giữa của tuyến giáp gần khuyết khí - thực quản, trong khi tuyến dưới khá lớn nằm dưới động mạch giáp dưới. Tuyến cận giáp có thể nằm ở dây chằng thyreothymic, nằm ở cực trên tuyến giáp, nằm trong khuyết khí-thực quản, nằm trong vùng sau thực quản, nằm trong bao động mạch cảnh. Tuyến có thể thay đổi từ 2,5% đến 22%. Nặng trung bình của 1 tuyến khoảng 35 đến 40mg ở người lớn, màu vàng như mỡ.

Biến chứng hậu phẫu

Nhờ kinh nghiệm phẫu thuật, thành công cao mà biến chứng thấp. BS phẫu thuật ít kinh nghiệm thì sẽ còn 30% mô tuyến. Tổn thương thần kinh quặt ngược từ 1 đến 10%.

Tổn thương thần kinh tuyến giáp trên làm cho nghệ sĩ hay diễn thuyết bị ảnh hưởng nặng. Tổn thương thần kinh quặt ngược, 1 bên thì nói khó, hay bị sặc, 2 bên thì khó thở cần mở khí quản ra da để giúp thở. Tụ máu và nhiễm trùng vết mổ ít gặp.

Suy cận giáp làm cho calci xuống thấp thường gặp, cần truyền calci. Cho calci uống và vitamine D dài ngày.

Lowe và CS, có nhiều BN có bệnh sử sỏi thận, gãy xương dễ và xương xốp trong vòng 8 năm.

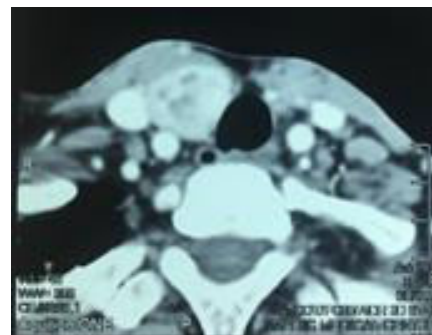
MỘT SỐ CA CƯỜNG CẬN GIÁP

1. TRẦN THANH H, nam, 1979, SHS: 2015/08063

VV: 5/5/2015 XV: 18/5/2015

Cường tuyến cận giáp phải, gây gãy xương đùi trái bệnh lý. Cắt toàn phần tuyến giáp phải + eo.

U tuyến dạng phồng bào (Oncocyte adenoma)



2. TRẦN THỊ TH, nữ, 1987, SHS: 2016/25686, VV: 19/10/2016 XV: 31/10/2016 U tuyến cận giáp phải.

Xử trí: Cắt trọn u + thùy P tuyến) giáp 24/10/2016. U lành tuyến cận giáp: adenoma.

BN được điều trị nội khoa nhưng cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm calci trong máu và độ đậm đặc của xương.

Lâm sàng thấy đau xương, dạng osteite fibrosis cystic 100%. Sỏi thận 35%, Đau bụng không rõ bộ phận nào, mệt thường xảy ra, thỉnh thoảng cao huyết áp. Tâm lý thì không ổn, lẩn lộn, xuống tinh thần, trí nhớ kém.

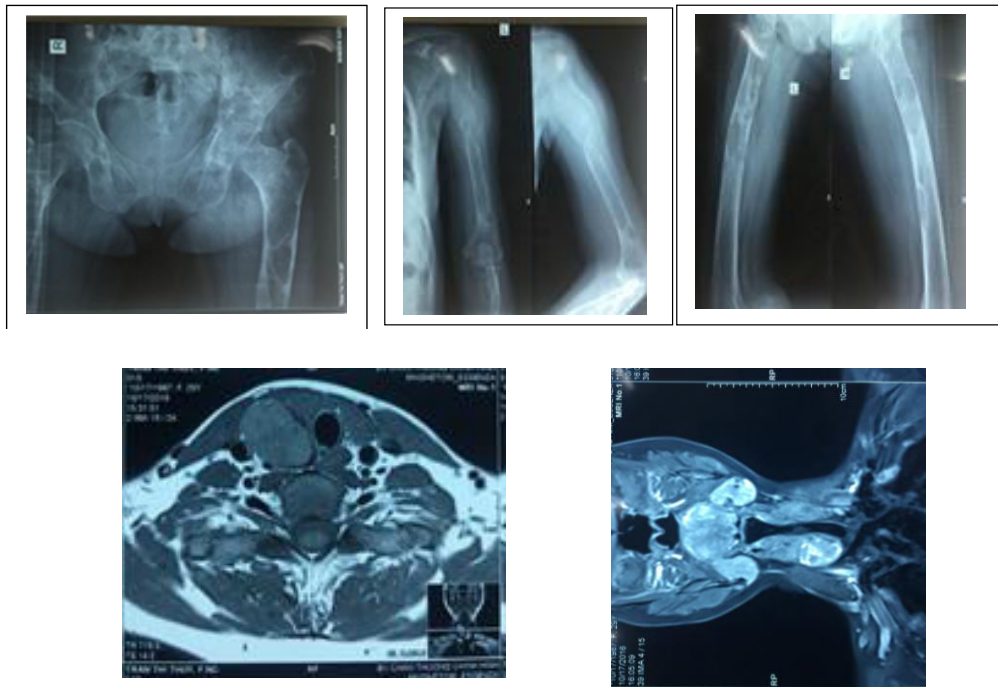
Trong số BN của chúng tôi, hầu hết gãy xương đùi, một TH gãy xương cánh tay. Diễn tiến gãy xương tương đối tốt, không gãy xương khác. 1 TH suy thận mãn, không nặng thêm. Các TH sỏi thận thì không có sỏi thêm trong theo dõi 6 tháng.

Tất cả bệnh nhân, mặc dầu ổn định về xương, về thận và tâm lý nhưng vẫn đi khắp khếnh.

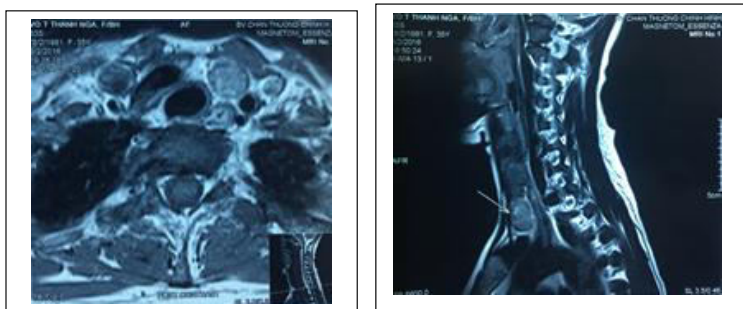
Tất cả là u tuyến lành tính (adenoma) tiên phát.

KẾT LUẬN

Trong 8 năm 2011 đến 2018, có tất cả 9 TH. Tất cả đều được mổ, cắt tuyến cận giáp. Những u lớn hơn 1cm, nằm ngoài thùy tuyến giáp và không dính nhiều thì mổ mở hay nội soi như nhau. Trong TH khối u nằm trong thùy dưới tuyến giáp thì mổ nội soi ít hiệu quả hơn mổ mở, cắt toàn bộ thùy tuyến giáp. Tỷ lệ mổ sót là 2/9 TH, tức là 22%. Tuy mổ không lớn nhưng mổ lại cần có những biện pháp như xuyên thích khối u xem có PTH lớn không rồi mới cắt bỏ khối u.



3. VÕ THỊ THANH NG nữ, 1981, SHS: 2016/19875, VV: 17/8/2016 XV: 29/8/2016
Chẩn đoán: U tuyến cận giáp trái. Xử trí: Cắt trọn u tuyến cận giáp trái 26/8/2016
GPBL: U lành tuyến cận giáp (adenoma)



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT; Thirth international Workshop on the management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidim. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidim summary statement from the thirth international worshop. J Clin Endocrinol Metab 94:335-339, 2009.
2. Jabiev AA, Lew JI, Solorzano CC; Surgeons performed US. A single institution experience in parathyroid localisation. Surgery 146:560-575, 2009.
3. Wang S, McDonnell FH, Sedor FA et al: pH effects on mesurements on ionized calcium and ionized magnesium in blood. Arch Pathol Lab Med 126:947-950, 2002
4. Văn Tần và CS (1990): Một trường hợp bướu Phó giáp gây tàn phế do loãng xương đã phục hồi nhờ mổ lấy khối u; SHKHKT BV Bình Dân số 6,1990.
5. Lê Nữ Hòa Hiệp, Văn Tần (2003): KQ PT bướu Cận giáp và gãy xương bệnh lý. Báo cáo trong Hội nghị KHKT Đại học Y Dược tp HCM 20/3/2003. TC Y học TP HCM tập 7 số 2, 2003, tr 113-115.
6. Chen H, Sippel RS, Schaefer S: The effectiveness of radioguided parathyroidectomy in patient with

- negative technetium Tc 99m sestamibi scans. Arch surg 144:643-648, 2009.
7. Doggs JE, Irvin GE, 3rd, Molinari AS et al: Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. Surgery 120:954-958, 1996.
 8. Lee JI, Irvin GL III: Focused parathyroidectomy guided by intraoperative parathormone monitoring does not miss multiglandular disease in patient with sporadic primary hyperparathyroidism. A 10 year outcome. Surgery 146:1021-1027, 2009.
 9. Richards MT, Thompson GB, Farley DR et al: Reoperative parathyroidectomy in 228 cases during the era of minimal-access surgery and intraoperative hormone monitoring. Am J Surg 196:937-942, 2008.
 10. Miccoli P, Berri P, Ambroisini CE: Perspectives and lessons learned after decade of minimally invasive video-assisted thyroidectomy ORL. J ORL 70:282-286, 2008.
 11. Lorens K, Miccoli P, Monchick JM et al: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy. Multi – institutional study. Word J Surg 25:704-707, 2001.
 12. Lê Chí Dũng: U tuyến cận giáp: Nghiên cứu giải phẫu bệnh 6 trường hợp. Tạp chí Y học TP HCM tập 7 số 1, 2003, tr 49.
 13. Hoàng Danh Tấn, Lý Hữu Phú và CS: Cường cận giáp nguyên phát: Đặc điểm bệnh lý, kết quả phẫu thuật điều trị. Tạp chí Y học TP HCM tập 22 số 1, 2018, tr 25.
 14. MacKenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D et al: Primary Hyperparathyroidism: An Overview. Intern J Endocr, 2011, 8 pages.
 15. Tezelman S, Shen W, Shaver JK et al, Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. Annals of Surgery, 208 (3):300-309, 1993.
 16. Mnaymneh LG. The parathyroid adenoma. A histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism, Am J Pathol 1984, 115:70-83.
 17. Wieneke JA, Smith A: Parathyroid adenoma, Head and Neck Pathol, 2008,2:305-308.
 18. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H et al: Primary hyperparathyroidism. Ulus Cerrahi Derg 2016. 32:58-66.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐỐT HẠT GIÁP LÀNH TÍNH BẰNG SÓNG CAO TẦN

BÙI XUÂN TRƯỜNG¹, NGUYỄN ANH KHÔI², TRẦN CHÍNH TÂM³, HỒ THÁI TÍNH⁴

TÓM TẮT

Nghiên cứu này nhằm đánh giá độ an toàn và tỉ lệ giảm thể tích hạt giáp sau đốt bằng sóng cao tần dưới hướng dẫn siêu âm. Có 36 trường hợp được thực hiện năm 2018. Thể tích hạt giáp giảm trên 50% chiếm 75% các trường hợp. Các biến chứng gặp trên lâm sàng là đau, tụ máu và thay đổi giọng nói thoáng qua. Kết luận, đốt hạt giáp lành tính bằng sóng cao tần là mô thức hiệu quả để làm giảm thể tích hạt giáp.

ABSTRACT

Preliminary evaluation of the efficacy of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules

This study evaluated the safety and volume reduction of ultrasonography (US)-guided radiofrequency ablation (RFA) for benign thyroid nodules. A total of 36 benign thyroid nodules underwent RFA in 2018. The volume-reduction ratio greater than 50% was observed in 75% of nodules, and 27.81% of index nodules disappeared. The complications encountered were pain, hematoma and transient voice changes. In conclusion, RFA is a safe modality effective at reducing volume in benign thyroid nodules.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hạt giáp là được sờ thấy khoảng 4 - 8% ở người lớn, 10 - 41% được phát hiện qua siêu âm và khoảng 50% trên tử thi. Hầu hết các hạt giáp là lành tính, nhưng được điều trị vì lý do thẩm mỹ, do các triệu chứng chủ quan hoặc do bệnh nhân lo lắng. Phẫu thuật là biện pháp có thể chữa khỏi bệnh nhưng lại có nguy cơ gây nên các biến chứng liên quan đến thần kinh quặt ngược thanh quản và các tuyến cận giáp, ngoài ra, bệnh nhân có thể phải dùng thuốc nội tiết sau phẫu thuật. Đốt bằng sóng cao tần (RFA) là kỹ thuật xâm lấn tối thiểu được dùng để điều trị hạt giáp lành tính.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân được chẩn đoán là hạt giáp lành tính, chức năng tuyến giáp bình thường, kết quả siêu âm TI-RADS từ 1 đến 3, kết quả tế bào học là phình giáp, đơn hạt kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 5cm.

Bệnh nhân được nằm ngửa cổ. Tiến hành gây tê tại chỗ, và thực hiện đốt hạt giáp bằng sóng cao tần với kỹ thuật xuyên eo giáp và đốt di chuyển. Thời gian thực hiện từ 10 - 30 phút, mức năng lượng 20 - 70 W. Chườm lạnh sau khi đốt.

Trong quá trình đốt bệnh nhân, chúng tôi tiêm tĩnh mạch Ketorolac 40 mg, Dexamethasone 4mg, và Rabepazole 20mg. Sau đó, chúng tôi dùng Medrol 16 mg ngày 2 lần lần 1 viên trong 3 ngày, ngày 1 lần lần 1 viên trong 3 ngày kế tiếp, và dùng cách nhật thêm ba viên medrol 16mg. Bệnh nhân được uống kèm với Rabepazole 20mg.

Đánh giá các biến chứng ngay sau đốt và đánh giá lại sau 1 tháng. Đánh giá kết quả siêu âm hạ giáp sau 1 tháng.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tất cả các trường hợp hầu như không đau sau thủ thuật. Có 2 trường hợp tụ máu nhẹ, 2 trường hợp thay đổi giọng nói phục hồi sau 1 tháng.

Sau 1 tháng, tỉ lệ các trường hợp có hạt giáp giảm trên 50% kích thước ban đầu là 27/36 trường hợp, chiếm 75%, có 5/36 trường hợp giảm 25 - 50%, và 4/36 trường hợp giảm dưới 25%.

BÀN LUẬN

Kỹ thuật tiếp cận xuyên qua eo giáp thường được sử dụng vì sẽ tránh được “tam giác nguy hiểm” (thực quản, khí quản, thần kinh quặt ngược

¹ TS.BS. Trưởng Khoa Ngoại 5 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² TS.BS. Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu ĐHYK Phạm Ngọc Thạch, Bác sĩ Khoa Ngoại 5 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³ BSKKII. Khoa Ngoại 5 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁴ BSKKII. Phó Trưởng Phòng KHTH - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

thanh quản). Toàn bộ đầu đốt được quan sát dưới siêu âm.

Kỹ thuật đốt di chuyển (Moving-shot) năng lượng được phân phối đến đầu đốt ổn định trong suốt quá trình di chuyển đầu đốt. Kỹ thuật này có nhiều lợi điểm cho người dùng hơn, tuy nhiên cần được huấn luyện. Kỹ thuật này giúp rút ngắn thời gian thực hiện và hiệu quả hơn, kết quả có thể dự đoán được và an toàn.

Kim và cs báo cáo năm 2016, RFA được thực hiện một lần và thể tích hạt giáp lành tính còn lại khoảng 11,8% sau thời gian theo dõi 9 – 18,5 tháng^[1].

Nghiên cứu của Jeong và cs thì thể tích hạt giáp giảm 84% sau khi thực hiện thủ thuật 6 tháng, trong đó có 91,06% các trường hợp giảm 50% kích thước, và 27,81% hạt giáp hoàn toàn biến mất^[2]. Theo Aysan và cs, thì hạt giáp có chứa nhiều nang sẽ nhanh giảm kích thước hơn các hạt giáp hỗn hợp^[3]. Nghiên cứu của Sim và cs thì hạt giáp giảm kích thước 93% sau 4 năm theo dõi, tỉ lệ biến chứng chỉ có 3,6% và phục hồi sau 3 tháng^[4].

Nghiên cứu Ugurlu và cs thì ghi nhận ngoài triệu chứng đau, chiếm 12%, bệnh nhân không than phiền gì khác^[5]. Với phác đồ điều trị hiện tại, bệnh nhân của chúng tôi hầu như không bị đau.

Valcavi cũng ghi nhận là bệnh nhân sau thủ thuật không có sự thay đổi nào về chức năng tuyến giáp và không có các biến chứng nguy hiểm đến tính mạng^[6].

KẾT LUẬN

Đốt hạt giáp lành tính bằng sóng cao tần là mô thức hiệu quả để làm giảm thể tích hạt giáp và rất an toàn cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST (2006) Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid* 16:361–367.
2. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, Lee D. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol.* 2008 Jun; 18 (6):1244-50.
3. Aysan E, Idiz UO, Akbulut H, Elmas L. Single-session radiofrequency ablation on benign thyroid nodules: a prospective single center study: Radiofrequency ablation on thyroid. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 May; 401 (3): 357-63.
4. Sim JS, Baek JH, Lee J, Cho W, Jung SI (2017) Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: depicting early sign of regrowth by calculating vital volume, *International Journal of Hyperthermia*, 33:8, 905-910.
5. Ugurlu MU, Uprak K, Akpınar IN, Attaallah W, Yegen C, Gulluoglu BM. Radiofrequency ablation of benign symptomatic thyroid nodules: prospective safety and efficacy study. *World J Surg.* 2015 Apr; 39(4): 961-8.
6. Valcavi R, Tsamatropoulos P. Health-related quality of life after percutaneous radiofrequency ablation of cold, solid, benign thyroid nodules: a 2-year follow-up study in 40 patients. *Endocrine Practice: August 2015, Vol. 21, No. 8, pp. 887-896.*

PHẪU THUẬT NỘI SOI VI PHẪU THANH QUẢN BẰNG LASER CO2 TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THANH MÔN GIAI ĐOẠN SỚM

TRƯƠNG CÔNG TUẤN ANH¹, TRẦN THANH PHƯƠNG², CAO ANH TIẾN³, LÊ VĂN CƯỜNG⁴,
PHẠM DUY HOÀNG⁴, NGUYỄN HỮU PHÚC⁵, CHÂU ĐỨC TOÀN⁶, TRẦN SƠN VŨ⁶,
ĐỖ NGUYỄN TUẤN KHANH⁶, HỒ THIÊN TÂN⁷, NGUYỄN ĐĂNG KHOA⁷,
NGUYỄN HOÀNG THIÊN BẢO⁷, TRẦN THANH TÙNG⁷

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ban đầu ung thư thanh môn giai đoạn sớm qua phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2.

Phương pháp: Mô tả loạt ca ung thư thanh môn T1 được điều trị qua phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 từ 06/2017 đến 12/2018 tại khoa Ngoại 3 Bệnh Viện Ung Bướu TP.HCM.

Kết quả: Trong thời gian từ tháng 06/2017 đến tháng 12/2018, chúng tôi đã thực hiện 12 ca phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 bằng laser CO2. Tỷ lệ nam/nữ : 10/2. Tuổi trung bình: 59 (47t – 68t). Tất cả các trường hợp bướu thanh môn giai đoạn T1a. 100% TH cắt dây thanh type II.

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ: 100% TH Carcinôm tế bào gai. Ngày xuất viện trung bình: 15 ngày (1-2 ngày). Thời gian theo dõi trung bình là 8.9 tháng (5-18 tháng), không có trường hợp nào tái phát.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 kiểm soát tốt tại chỗ, thời gian nằm viện ngắn, phục hồi nhanh.

Từ khóa: Ung thư thanh môn giai đoạn sớm, laser CO2, Carcinôm tế bào gai.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of transoral laser microsurgery in the treatment of early laryngeal cancers.

Material and Method: A case series report of T1 glottic squamous cell carcinoma patients undergoing endoscopic CO2 laser surgery in the Department of Head and Neck Surgery, Ho Chi Minh City Oncology Hospital between 06/2017 and 12/2018.

Results: Out of 12 patients who underwent endoscopic CO2 laser surgery, 10 cases of male, 2 case of female. Aging between 49 and 68 with a mean age of 59. Pathological type: squamous cell carcinoma. 100% cordectomies type II. Discharge from hospital: 1.5 days (ranged from 1 to 2 days). The median follow-up was 8.9 months, with no cases of recurrence have been recorded.

Conclusion: Transoral CO2 laser microsurgery is one of the excellent therapeutic options for treatment of T1 glottic cancer. It conserves reasonable laryngeal function with short hospitalization.

Keywords: Early glottic cancer, laser CO2, Squamous cell carcinoma.

¹ BSCKI. BSĐT Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² TS.BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³ BSCKII. BSĐT Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁴ ThS.BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁵ TS.BS. Phó Chủ nhiệm Bộ môn Ung thư ĐHYD TP. HCM

⁶ BSCKI. BSĐT Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁷ BSĐT Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cùng với xạ trị và phẫu thuật mở bảo tồn thanh quản thì phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 là một trong những lựa chọn điều trị trong ung thư thanh quản giai đoạn sớm. Hiện nay, phương pháp điều trị này trở nên phổ biến được áp dụng nhiều nơi trên thế giới.

Với mục tiêu đạt được kết quả về mặt ung thư và bảo tồn chức năng thanh quản, cắt phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 còn cho thấy nhiều ưu điểm so với các phương pháp điều trị khác như thời gian mổ ngắn, phục hồi nhanh, thời gian nằm viện ngắn.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

12 bệnh nhân ung thư thanh môn giai đoạn sớm T1a, giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai, được điều trị phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 từ tháng 06/2017 đến 12/2018 tại khoa Ngoại 3 BV Ung Bướu TPHCM.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả loạt ca.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thanh môn qua bấm sinh thiết.

Giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai.

Giai đoạn T1a theo hệ thống TNM, qua đánh giá bằng soi tai mũi họng trực tiếp, chụp cắt lớp vi tính có cản quang.

Tình trạng nội khoa cho phép phẫu thuật.

Bệnh nhân đồng ý phẫu thuật.

Đánh giá bước đầu kết quả chức năng thanh quản về giọng nói, thở và nuốt sau mổ. Giọng nói được đánh giá qua chỉ số khuyết tật giọng nói VHI sau 3 tháng điều trị.

Bảng 1. Chỉ số khuyết tật giọng nói VHI

STT	Nội Dung	0	1	2	3	4
1.	Giọng nói của tôi làm người ta khó nghe					
2.	Khi trong phòng có nhiều tiếng ồn người khác rất khó nghe tôi nói					
3.	Gia đình cũng khó khăn lắm mới nghe được tiếng của tôi khi tôi gọi họ trong nhà					
4.	Tôi ít sử dụng điện thoại hơn tôi mong muốn					
5.	Tôi ngại tiếp xúc nhiều người vì giọng nói của mình					
6.	Chính vì gọi nói của tôi có vấn đề, tôi ít khi nói chuyện với bạn bè, hàng xóm hoặc họ hàng					
7.	Người ta thường hay yêu cầu tôi lặp lại khi tôi nói chuyện trực tiếp với họ					
8.	Việc phát âm khó khăn của tôi gây hạn chế trong cuộc sống cá nhân và giao tiếp xã hội					
9.	Tôi có cảm giác bị gạt ra khỏi các cuộc nói chuyện vì giọng nói của mình có vấn đề					
10.	Vấn đề giọng nói của tôi giảm thu nhập					

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

12 bệnh nhân được điều trị phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 từ 06/2017 đến 12/2018 tại khoa Ngoại 3 Bệnh Viện Ung Bướu TPHCM. Tất cả bệnh nhân đều ở giai đoạn T1a, có giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai, triệu chứng lâm sàng ban đầu là khàn tiếng. Tỷ lệ nam/ nữ: 10/2. Tuổi trung bình là 59 (47t-68t). Tất cả bệnh nhân được cắt dây thanh type II theo phân độ của Hội Thanh quản Châu Âu 2007. Thời gian phẫu thuật trung bình 30 phút (25-45 phút).

Kết quả điều trị ung thư

Tất cả các trường hợp có diện cắt sau mổ là âm tính và chưa phát hiện trường hợp tái phát sau mổ với thời gian theo dõi trung bình 8.9 tháng (6-18 tháng).

Kết quả về chức năng thanh quản

Giọng nói được đánh giá 3 tháng sau mổ, dựa vào chỉ số khuyết tật giọng nói VHI, 12/12 bệnh nhân được đánh giá mức độ nhẹ và có cải thiện giọng nói. Không có bệnh nhân nào nuốt khó hay nuốt sặc và khó thở sau mổ.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2

Bệnh nhân	Tỉ lệ
Giới tính	
Nam	10(83%)
Nữ	2(17%)
Tuổi	
Trung bình	60.5
Triệu chứng	
Khàn tiếng	12(100%)
Tiền căn hút thuốc	10(83%)
Bướu thanh môn	
T1aN0M0	12 (100%)
T1aN0M0	12 (100%)
mép trước(+)	1 (8.4%)
mép trước(-)	11 (91.6%)
Phương pháp phẫu thuật	
Cắt thanh quản nội soi CO2	12(100%)
Cắt dây thanh type II	12(100%)

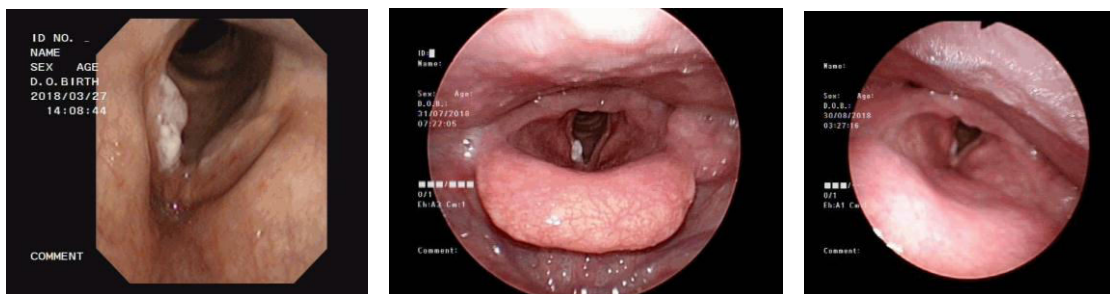
Diện cắt(-) 12(100%)

Bảng 3. So sánh thời gian nằm viện

	NC chúng tôi	Shama (2016)	Carlos (2016)	Các tác giả khác
Thời gian nằm viện	1.5	3.3	2.1	2.2

Bảng 4. So sánh phẫu thuật laser CO2 và phẫu thuật mở bảo tồn

	Phẫu thuật laser CO2	Phẫu thuật bảo tồn theo chiều dọc của chúng tôi (2017)
Khai khí đạo	0	1/10(10%)
ống nuôi ăn	0	10/10(100%)
Ngày tập ăn	1	6
Liên quan mép trước	1/12(8.4%)	6/10(60%)
Giọng nói	Cải thiện	Khàn tiếng
Ngày xuất viện trung bình	1.5	11.6



Hình 1. Bệnh nhân nam 56t với ung thư dây thanh P
 A sang thương 1/2 trước dây thanh (P); B sau mổ 1 tháng, viêm giả mạc dây thanh (P);
 C sau mổ 3 tháng, viêm dày dây thanh (P)

BÀN LUẬN

Năm 1972, Strong và Jako^[1] kết hợp laser CO2 với một kính hiển vi phẫu thuật thông qua soi treo thanh quản để điều trị bệnh lý lành tính thanh quản. Năm 1975, Strong sử dụng laser CO2 để điều trị thành công 11 bệnh nhân với bệnh ung thư thanh quản T1. Năm 1978, Vaughan^[2] báo cáo việc sử dụng laser CO2 để cắt u thượng thanh môn. Steiner^[3] đã phát triển các ống nội soi mới, dụng cụ để nắm giữ mô thanh quản và cầm máu thông qua nội soi, và quan trọng đã chứng minh rằng các khối

u có thể được cắt với diện cắt an toàn về mặt ung thư. Những kỹ thuật này đã được áp dụng bởi các tác giả khác^[4,5], và mang lại hiệu quả về mặt ung thư, điều trị các giai đoạn và vị trí khác nhau của ung thư thanh quản.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chức năng giọng nói sau mổ 3 tháng được đánh giá theo chỉ số khuyết tật giọng nói VHI, 12/12 bệnh nhân được đánh giá mức độ nhẹ và có cải thiện giọng nói VHI (4-7 điểm). Không có bệnh nhân nào nuốt khó hay nuốt sặc và khó thở sau mổ ngày thứ nhất. Kết quả

này tương tự với các với kết quả phục hồi chức năng thanh quản của các tác giả khác. Giọng nói sau mổ của phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 tốt hơn, có kết quả tương đương với xạ trị^[6,7,8].

Phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 có nhiều lợi ích khác so với phẫu thuật mở bảo tồn thanh quản như: thời gian phục hồi chức năng thanh quản nhanh, thời gian nằm viện ngắn, giảm chi phí điều trị, bệnh nhân được tránh khai khí đạo cũng như đặt ống nuôi ăn, các biến chứng do phẫu thuật như dò khí, dịch hầu da, phù nề... làm kéo dài thời gian chăm sóc^[9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian xuất viện trung bình là 1.5 ngày, tương tự kết quả của Shama (2016) 3.3 ngày, Carlos (2016) 2.1 ngày và ít hơn so với phẫu thuật mở bảo tồn là 11.6 ngày. Phẫu thuật này không có sẹo mổ ngoài da, không ảnh hưởng đến cấu trúc thanh quản như: màng nhĩ giáp, sụn giáp, sụn nắp... Ngoài ra, phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 không chống chỉ định đối với người già, thích hợp đối với bệnh nhân nhỏ hơn 40 tuổi so với xạ trị do nguyên nhân có thể ung thư thứ hai của xạ trị gây ra.

Mặc dù chỉ định laser CO2 trong ung thư thanh môn còn tranh cãi và một số nghiên cứu laser CO2 trong điều trị ung thư thanh môn giai đoạn III, IVa có kết quả thuận lợi, các tác giả đề nghị laser CO2 nên áp dụng điều trị ung thư thanh môn giai đoạn sớm T1,T2^[10,11,12]. Trong đó, phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 là lựa chọn điều trị đầu tiên ung thư thanh môn T1a.

Có một số tranh cãi về điều trị bằng laser CO2 các khối u liên quan đến mép trước. Khi sang thương lan đến mép trước thì 20% trường hợp có xâm lấn sụn giáp, do đó có nguy cơ tái phát^[13,14,15,16,17]. Hầu hết các tác giả cho rằng chống chỉ định trong trường hợp này, trong khi vài tác giả khác ủng hộ cho rằng nếu bộc lộ phẫu trường rõ ràng, phẫu thuật viên có kinh nghiệm, đảm bảo diện cắt (-) thì laser là phương pháp điều trị chọn lựa^[18]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1/12 trường hợp mép trước (+) được bộc lộ phẫu trường rõ ràng, thực hiện thao tác thuận lợi và đạt được diện cắt (-), ngược lại các trường hợp khó khăn bộc lộ phẫu trường, không đảm bảo diện cắt, chúng tôi thực hiện phẫu thuật mở bảo tồn.

Về mặt ung thư, bước đầu theo dõi thời gian trung 8.9 tháng với rìa diện cắt âm tính, không có trường hợp nào tái phát, chúng tôi cần thêm số liệu và thời gian để có kết quả ý nghĩa mang tính thống kê.

KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản bằng laser CO2 là một trong những phương pháp điều trị thanh môn giai đoạn sớm, phương pháp này giúp kiểm soát tốt tại chỗ, có thời gian nằm viện ngắn, phục hồi nhanh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Strong MS, Jako GJ (1972) Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO2 laser. *Ann Rhinol Laryngol* 81(6): 791-798.
2. Vaughan CW, Strong MS, Jako GJ (1978) Laryngeal carcinoma: transoral treatment utilizing the CO2 laser. *Am J Surg* 136(4): 490-493.
3. Steiner W (1988) Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumours of the upper aerodigestive tract. *Adv Otorhinlaryngol* 39: 135-144.
4. Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC (2008) Transoral laser microsurgery for recurrent laryngeal and pharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 138(5):606-613.
5. Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Martin A, Christiansen H, Haughey BH, Nussenbaum B, Steiner W (2007) Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133 (12):1198-1204.
6. Guangyuan Du, Voice outcomes after laser surgery vs. radiotherapy of early glottis carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8 (10):17206-17213.
7. Kandogan T, Sanal. Quality of life, functional outcome, and voice handicap index in partial laryngectomy patients for early glottis cancer. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2005; 12; 5(1):3.
8. Zhang H, Travis LB, Chen R, et al: Impact of radiotherapy on laryngeal cancer survival: A population-based study of 13.808 US patients. 2012; 118:1276-1287.
9. Namit Kant Singh, Comparison of transoral laser and open partial laryngectomy for T1 T2 glottic cancer: A review of literature. 2012; *IJBAR* 03(11).
10. Arlene A. Rorastiere, et al: Use of Larynx-Preservation Strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of clinical oncology Clinical Practice Guideline Update, 2018; *Journal of clinical oncology*, Volume 36: 11.

11. Somiah Siddiq, Vinidh Paleri: Trasoral Surgery in Early-stage Laryngeal Cancer. *Journal of Head & Neck Physicians and Surgeons*; 2017; volume 5:1.
12. Soon hyun Ahn, et al: Guidelines for the Surgical Management of Laryngeal Cancer: Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery; 2017.
13. Ahmed WA, Suzuki K, Horibe Y, Kato I, Fujisawa T, Nishimura Y. Pathologic evaluation of primary laryngeal anterior commissure carcinoma both in patients who have undergone open surgery as initial treatment and in those who have undergone salvage surgery after irradiation failure. *Ear Nose Throat J* 2011;90: 223-30.
14. Prades JM, Gavid M, Dumollard JM, Timoshenko AT, Karkas A, Peoc'h M. Anterior laryngeal commissure: Histopathologic data from supracricoid partial laryngectomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016;133: 27-30.
15. Lee HS, Chun BG, Kim SW, et al. Transoral laser microsurgery for early glottic cancer as one-stage single-modality therapy. *Laryngoscope* 2013;123(11):2670-2674.
16. Lucioni M, Marioni G, Bertolin A, Giacomelli L, Rizzotto G. Glottic laser surgery: outcomes according to 2007 ELS classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(12):1771-1778.
17. Mortuaire G, Francois J, Wiel E, Chevalier D. Local recurrence after CO2 laser cordectomy for early glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116(1):101-105.
18. Motta G, Esposito E, Cassiano B, Motta S. T1-T2-T3 glottic tumors: fifteen years' experience with CO2 laser. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;(Suppl 527):155-159.

NGHIÊN CỨU CÁC BIẾN CHỨNG PHẪU THUẬT CẮT TRỌN TUYẾN GIÁP- NẠO HẠCH CỔ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP DẠNG NHÚ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU CẦN THƠ

TRẦN MINH KHỜ¹, HUỖNH THẢO LUẬT², PHẠM TUẤN KHẢI³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá biến chứng phẫu thuật cắt trọn tuyến giáp và nạo hạch cổ trong ung thư tuyến giáp dạng nhú.

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang 44 bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú được phẫu thuật cắt trọn tuyến giáp và nạo hạch cổ tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ từ 04/2016 đến 04/2017.

Kết quả: Tỷ lệ nữ/ nam là 13/1, tuổi trung bình $44,5 \pm 16,3$. Tỷ lệ có u tuyến giáp lúc mổ 100%, kích thước u trung bình $3,3 \pm 2,4$ cm, u xâm lấn bao giáp và cấu trúc lân cận 68,1%, di căn xa 2,3%. Siêu âm đánh giá u ác tính 84,1%, chọc hút tế bào kim nhỏ (FNA) chẩn đoán u ác tính 79,5%. Biến chứng sau mổ là khàn tiếng tạm thời 29,5%, tê tay tạm thời 38,6%, tổn thương tĩnh mạch cảnh 2,3%, dò dưỡng chấp 2,3%, sưng nề mặt 4,5%, tổn thương thần kinh tai lớn 31,8%.

ABSTRACT

Purpose: To study postoperative complication of total thyroidectomy and neck lymph node dissection in papillary thyroid cancer treatment.

Patients and method: A descriptive study of 44 papillary thyroid cancer was operated radically with total thyroidectomy and neck lymph node dissection in Can Tho oncology hospital from 2016-2017.

Results: Male/female ratio was 13/1, mean age: $44,5 \pm 16,3$. The rate of thyroid tumor at 100%, mean tumor size $3,3 \pm 2,4$ cm, 68.1% of invasive tumors, distant metastasis 2,3%. Ultrasound diagnosis of 84,1%, fine needle aspiration cytology (FNA) diagnosis of 79.5%. Postoperative complication with transient hoarse voice and transient hypocalcemia is 29,5% and 38,6%, jugular complications 2,3%, chyle leak 2,3%, face swelling 4,5%, great auricular nerve damage 31,8%.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính ung thư tuyến giáp^[6]. Tuy kỹ thuật mổ có nhiều cải tiến nhưng vẫn còn nhiều biến chứng trong kỹ thuật cắt giáp – nạo hạch cổ đối với ung thư tuyến giáp di căn hạch cổ, ảnh hưởng đến chất lượng sống bệnh nhân^[7]. Việc đánh giá các biến chứng và di chứng do cắt giáp - nạo hạch cổ trong ung thư tuyến giáp di căn chưa có nhiều nghiên cứu đề cập đến đầy đủ. Chúng tôi nghiên cứu đề tài nhằm có những số liệu thực tế trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú, từ đó có thêm những dữ kiện để đánh giá kết quả điều trị góp phần làm phong phú thêm kinh nghiệm thực

hành lâm sàng đối với một thể bệnh có tiên lượng rất tốt và ngày càng trở nên phổ biến này.

Mục tiêu nghiên cứu

Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú di căn hạch cổ.

Đánh giá phẫu thuật và biến chứng phẫu thuật cắt giáp - nạo hạch cổ trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú di căn hạch cổ.

¹ BSKKII. Trưởng Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ

² BSKKII. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ

³ BS. Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

44 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được chẩn đoán và điều trị phẫu thuật cắt giáp - nạo hạch cổ tại Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến giáp dạng nhú.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp nguyên phát có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến giáp dạng nhú, có di căn hạch cổ.

Có đầy đủ các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng (siêu âm cổ, FNA tuyến giáp) và được điều trị phẫu thuật cắt giáp-nạo hạch cổ.

Sau mổ bệnh nhân đến khám kiểm tra ít nhất 2 lần và có điều kiện theo dõi được tình trạng bệnh đến ngày kết thúc ghi nhận.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp ung thư giáp tiến triển, tái phát điều trị trước đó.

Có bệnh khớp vai (đau vai, viêm khớp vai...), rối loạn cảm giác, liệt mặt, liệt lưỡi trước mổ.

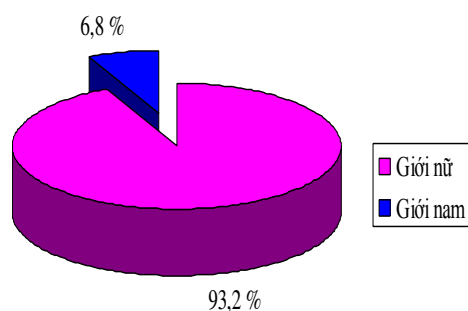
Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu mô tả cắt ngang.

Xử lý và phân tích số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0. Xử lý và phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học.

KẾT QUẢ



Biểu đồ 1. Phân bố nhóm đối tượng nghiên cứu theo giới tính

Nhận xét: Tỷ lệ nữ gấp 13 lần nam.

Bảng 1. Phân bố nhóm đối tượng nghiên cứu theo tuổi

Nhóm tuổi	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Tuổi trung bình
≤ 20	3	6,8	
21 - 40	16	36,4	
41 - 60	18	40,9	44,5 ± 16,3
> 60	7	15,9	
Tổng cộng	44	100	

Nhận xét: Tuổi trung bình 44,5 ± 16,3, lớn nhất 79 tuổi và nhỏ nhất 16 tuổi.

Bảng 2. Phân bố kích thước u (cm)

Kích thước u	0-1cm	1,1- 2m	2,1- 4cm	> 4cm	Trung bình
Số TH	5	10	21	8	3,3 ± 2,4
Tỷ lệ %	11,4	22,7	47,7	18,2	

Bảng 3. Các cấu trúc bị u xâm lấn

Đặc điểm u xâm lấn	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Vỏ bao giáp	14	31,8
Có xâm lấn (68,1%)		
Cơ trước giáp	11	25
Khí quản	3	6,8
TK TQQN	1	2,3
Không xâm lấn	15	34,1
Tổng	44	100

Bảng 4. Kết luận u tuyến giáp trên siêu âm

Chẩn đoán	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Nghi ngờ + ác tính	37	84,1
Lành tính	7	15,9
Tổng	44	100

Bảng 5. Kết quả FNA so GPB sau mổ

Chẩn đoán FNA	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Lành tính	9	20,5
Ác tính+nghi ngờ	35	79,5
Tổng	44	100

Nhận xét: FNA u tỷ lệ chẩn đoán dương tính là 79,5%.

Bảng 6. Xử trí trường hợp nạo hạch cổ

Xử lý hạch	Số trường hợp	Tỷ lệ %
NHC nhóm VI	12	27,3
NHC 1 bên (nhóm II,III,IV)	23	52,3
NHC 1 bên + nhóm VI	5	11,3
NHC 2 bên + nhóm V, VI	4	9,1
Tổng	44	100

Bảng 7. Di căn theo nhóm hạch trong nạo hạch cổ điều trị

Di căn hạch cổ	Nhóm hạch di căn				
	V	II	III	IV	VI
	2	26	31	29	23
Tỷ lệ %	4,5%	59,1%	70,5%	65,9%	52,3%

Nhận xét: Di căn hạch cổ nhóm III chiếm tỷ lệ cao 70,5%

Bảng 8. Biến chứng trong và sau mổ

Biến chứng	Số TH	Tỷ lệ %	
Tổn thương TM cảnh	1	2,3	
Dò dưỡng chấp	1	2,3	
Sưng nề mặt	2	4,5	
Khàn tiếng	Tạm thời	13	29,5
	Vĩnh viễn	0	0
Hạ calci	Tạm thời	17	38,6
	Vĩnh viễn	0	0
Tổn thương TK tai lớn (sau 2 tuần)	14	31,8	

Nhận xét: Biến chứng sau mổ chủ yếu là khàn tiếng tạm thời 29,5% (13 trường hợp), hạ calci máu tạm thời 38,6% (17 trường hợp) gặp trong phẫu thuật cắt trọn tuyến giáp + trường hợp có NHC nhóm VI. Các tai biến và biến chứng tổn thương tĩnh mạch cảnh 4,5% (2 trường hợp), dò dưỡng chấp 2,3% (1 trường hợp), sưng nề mặt 4,5% (2 trường hợp).

Bảng 9. Liên quan giữa biến chứng với nạo hạch cổ

Biến chứng	Nhóm hạch được nạo				Tổng
	NHC 1 bên	Nhóm VI	1 bên+VI	2 bên+VI	
Rách TM cảnh	1 (4,3%)	0	0	0	1 (2,3%)
Dò dưỡng chấp	1 (4,3%)	0	0	0	1 (2,3%)

Sưng nề mặt	2 (8,6%)	0	0	0	2 (4,5%)
Khàn tiếng	5 (21,7%)	4 (33,3%)	1 (20%)	3 (75%)	13 (29,5%)
Hạ calci	7 (30,4%)	5 (41,7%)	3 (60%)	3 (75%)	18 (40,9%)
TK tai lớn	9 (39,1%)	0	2 (40%)	3 (75%)	14 (31,8%)

Nhận xét: Biến chứng khàn tiếng tạm thời, hạ calci máu tạm thời gặp nhiều trong phẫu thuật cắt trọn tuyến giáp + trường hợp có NHC nhóm VI. Các biến chứng tổn thương tĩnh mạch cảnh, dò dưỡng chấp, sưng nề mặt liên quan đến phẫu thuật nạo hạch cổ bên.

Bảng 10. Đánh giá biến chứng phẫu thuật sau 3 tháng

Biến chứng phẫu thuật	Số trường hợp	Tỷ lệ %	
TK TQQN tạm thời	2	4,5	
TK TQQN vĩnh viễn	0	0	
Tổn thương TKTQQN và suy phó giáp	Suy phó giáp tạm thời	4	9,1
	Suy phó giáp vĩnh viễn	0	0
Tổn thương TK tai lớn	6	13,6	

Nhận xét: Các trường hợp khàn giọng, hạ calci máu tạm thời hồi phục hầu hết các trường hợp, triệu chứng tổn thương thần kinh tai lớn nhóm bệnh nhân nạo hạch cổ bên giảm hay hồi phục phần lớn sau 3 tháng.

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 44 bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú di căn hạch cổ được phẫu thuật cắt trọn tuyến giáp-nạo hạch cổ tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ, chúng tôi thấy rằng:

Tỷ lệ nữ trong nghiên cứu của chúng tôi rất cao 93,2%, gấp 13 lần nam. Theo y văn, tỷ lệ nữ giới gấp nam giới từ 2 đến 3 lần. Điều này có thể nói lên điểm đặc trưng UTTG thể nhú ở Việt Nam và sự khác biệt so với UTTG nói chung, tỷ lệ mắc ở nữ cao hơn rất nhiều lần so với nam.

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 44,5 ± 16,3. Chúng tôi gặp 1 bệnh nhân lớn nhất 86 tuổi, nhỏ nhất là 16 tuổi, đáng chú ý là có 3 trường hợp từ 20 tuổi trở xuống (6,8%) và 7 trường hợp trên 60 tuổi (15,9%). Điều đó nói lên phạm vi phân bố về lứa tuổi rất rộng của UTTG.

Chúng tôi lấy kích thước u theo ghi nhận của phẫu thuật viên và nhà giải phẫu bệnh. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi kích thước thay

đổi từ 1 - 12cm, trung bình $3,3 \pm 2,4$ cm, đa số kích thước u từ 1,1 - 4cm (T1b-T2) chiếm tỷ lệ cao nhất 70,4%, trên 4cm có 9 trường hợp chiếm 20,4%, tỷ lệ u tuyến giáp kích thước nhỏ có 5 trường hợp chiếm 11,4%. Trong nghiên cứu của Nguyễn Anh Tuấn kích thước u < 1cm (38,6%), từ 1 - 4cm (30,7%), 14,9% có kích thước u > 4cm. Theo Phạm Văn Kiệm kích thước u trung bình 2,8cm. Kích thước u giáp theo Nguyễn Hữu Hòa thay đổi từ 0,4-13cm, trung bình 2,9cm, đa số là 2-4cm 45,5%. Như vậy, kích thước u trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác có lẽ do nhóm nghiên cứu chọn các trường hợp di căn hạch cổ.

Trong nghiên cứu chúng tôi có 68,1% (30 trường hợp) có u xâm lấn vỏ bao hoặc cấu trúc lân cận. Trong đó, xâm lấn vỏ bao tuyến giáp là 31,8% (14 trường hợp), cơ trước giáp 25% (11 trường hợp), khí quản 6,8% (3 trường hợp), không có trường hợp nào xâm lấn thực quản. Theo Nguyễn Hữu Hòa ở tất cả các giai đoạn UTTG có 36,4% u xâm lấn, bao gồm xâm lấn vỏ bao tuyến giáp 17,4%, thần kinh hồi thanh quản 11,2%, khí quản 9,0%, thực quản 3,3% tĩnh mạch cảnh 6,2%. Theo

Trần Minh Khởi nghiên cứu ở tất cả các giai đoạn UTTG dạng nhú có 46,1% u xâm lấn vỏ bao hoặc cấu trúc lân cận^[2]. Theo y văn, xâm lấn cấu trúc lân cận của UTTG nói chung khoảng 10%. Nghiên cứu chúng tôi cao hơn, do nhóm đối tượng là có di căn hạch và đa số bước to nên bước đã ăn lan ra ngoài. Như vậy, xâm lấn là yếu tố tiên lượng xấu và bệnh thường gặp trong UTTG dạng nhú di căn hạch cổ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi siêu âm kết luận u giáp ác tính và nghi ác tính 84,1%. Như vậy, siêu âm không chẩn đoán xác định u giáp ung thư nhưng giúp bác sĩ lâm sàng hướng đến chẩn đoán ung thư giáp.

Trong nghiên cứu, FNA tại khối u để chẩn đoán tế bào thì tỷ lệ chẩn đoán dương tính là 79,5%. Theo Trần Minh Khởi nghiên cứu ở tất cả các giai đoạn UTTG dạng nhú tại cùng Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ tỷ lệ chẩn đoán FNA dương tính là 74,6%. Theo Trần Trọng Kiểm thì tỷ lệ FNA chẩn đoán dương tính 81%, Nguyễn Anh Tuấn phát hiện ung thư tuyến giáp thể nhú qua tế bào học trong các u ác tính 77,5%. Nghiên cứu của Phạm Văn Kiệm, FNA chẩn đoán ác tính được 80,4%. Theo các tác giả nước ngoài, độ chính xác thay đổi từ 80% - 97% và dương tính giả là 3%^[7]. Tỷ lệ âm tính giả của FNA u giáp trong nghiên cứu còn cao.

Trong 44 bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú di căn hạch được phẫu thuật có 1 trường hợp có tai biến trong lúc mổ là tổn thương tĩnh mạch cảnh 2,3% và được xử trí thắt tĩnh mạch cảnh tổn

thương, không có trường hợp nào tổn thương thực quản, khí quản trong lúc mổ. Biến chứng sau mổ có 1 trường hợp dò dưỡng chấp 2,3%, 2 trường hợp sưng nề mặt 4,5%. Đặc biệt biến chứng sau mổ chủ yếu gặp các trường hợp khàn tiếng tạm thời 13 trường hợp (29,5%), hạ calci máu tạm thời 17 trường hợp (38,6%) xuất hiện 24 h đầu và hồi phục trong thời gian hậu phẫu.

Phân tích nhóm bệnh nhân có tai biến, biến chứng sớm phẫu thuật chúng tôi ghi nhận: 1 trường hợp tổn thương tĩnh mạch cảnh đều bên phải, xảy ra ở trường hợp nạo hạch cổ 1 bên và có nhiều hạch cổ di căn dính tĩnh mạch cảnh, lúc nạo hạch bóc tách gây thủng. Trường hợp dò dưỡng chấp trên bệnh nhân có nạo hạch cổ phải và lượng dịch không nhiều, xử trí bằng ép, dinh dưỡng, đến ngày hậu phẫu 11 rút ống dẫn lưu và bệnh ổn định. Hai trường hợp sưng nề mặt xảy ra trên bệnh nhân có nạo hạch cổ bên, có lẽ do bóc tách nhiều lúc nạo hạch.

So sánh tỷ lệ biến chứng với nhóm hạch cổ được nạo, mặc dù số lượng bệnh nhân còn ít nhưng chúng tôi nhận thấy tỷ lệ các biến chứng do phẫu thuật có xu hướng cao ở các bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và nạo hạch cổ. Biến chứng khàn tiếng tạm thời, hạ calci máu tạm thời gặp nhiều trong phẫu thuật cắt trọn tuyến giáp + trường hợp có NHC nhóm VI. Các biến chứng tổn thương tĩnh mạch cảnh, dò dưỡng chấp, sưng nề mặt liên quan đến phẫu thuật nạo hạch cổ bên. Cũng trong nhóm bệnh nhân có biến chứng sớm phẫu thuật, tổng cộng có 18 trường hợp (40,9%) và có trường hợp nhiều hơn 1 biến chứng cùng lúc. Như vậy, tỷ lệ tai biến và biến chứng phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đặc điểm của bệnh nhân (tình trạng khối u, tình trạng xâm lấn tại chỗ, hạch cổ, tổng trạng bệnh nhân), phương pháp phẫu thuật, kinh nghiệm và kỹ năng của phẫu thuật viên. Các tai biến và biến chứng cấp trong và sau mổ có liên quan phẫu thuật nạo hạch cổ nhiều hơn cắt giáp đơn thuần. Hai biến chứng tổn thương thần kinh hồi thanh quản và suy phó giáp liên quan đến phẫu thuật cắt giáp và NHC nhóm VI. Do đó, trong phẫu thuật NHC cần phải phải cân nhắc sao cho tránh được biến chứng mà vẫn bảo đảm kết quả tốt về mặt ung thư học.

Trong 44 bệnh nhân nghiên cứu phẫu thuật cắt tuyến giáp + NHC có 32 trường hợp phẫu thuật liên quan nạo hạch cổ bên, khi đánh giá vết mổ sau 2 tuần, chúng tôi ghi nhận triệu chứng tổn thương thần kinh tai lớn 14/32 trường hợp (43,7%). Các biến chứng này không nghiêm trọng nhưng làm bệnh nhân than phiền về vùng mổ bên cổ là giảm hoặc mất cảm giác ngoài da sau phẫu thuật. Chúng tôi gặp hầu hết cảm giác da vùng mỏm chũm, vành tai, sau dưới vành tai bị giảm cảm giác và tê bì, tức

là vùng cảm giác da do thần kinh tai lớn chi phối. Đàm Trọng Nghĩa nghiên cứu biến chứng do nạo hạch cổ ghi nhận biến chứng thần kinh tai lớn (34,3%), hồi phục cảm giác sau 8,09 tháng chiếm tỷ lệ cao 94,64%. Nhìn chung, phần lớn các phẫu thuật viên không chú trọng đến việc bảo tồn thần kinh này. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận lại triệu chứng vùng mỏ sau khi bệnh nhân tái khám mà không biết thần kinh tai lớn có bị cắt trong lúc mổ hay không, vì vậy không đánh giá được một cách chính xác mức độ tổn thương thần kinh là do bị cắt hay vì một lý do khác.

Các biến chứng tổn thương thần kinh thanh quản tạm thời và suy phó giáp tạm thời, tổn thương thần kinh tai lớn hồi phục phần lớn các trường hợp thời gian hậu phẫu đến 3 tháng sau mổ.

KẾT LUẬN

Ung thư tuyến giáp dạng nhú di căn hạch cổ thường gặp ở tuổi lao động với tuổi trung bình $44,5 \pm 16,3$, nữ gặp nhiều hơn nam (tỷ lệ 13/1). Kích thước u trung bình $3,3 \pm 2,4$ cm, u xâm lấn bao giáp và cấu trúc lân cận 68,1%. Tỷ lệ di căn hạch cổ nhóm II (59,1%), III (70,5%), IV (65,9%), VI (52,3%) và V (4,5%).

Siêu âm: Có giá trị đánh giá u ác tính 84,1%, đánh giá hạch cổ di căn chính xác 83,3%. Chọc hút tế bào kim nhỏ (FNA): chẩn đoán u ác tính 79,5%.

Biến chứng phẫu thuật bao gồm biến chứng do cắt giáp và biến chứng nạo hạch cổ như khàn tiếng tạm thời 29,5%, tê tay tạm thời 38,6%, tổn thương tĩnh mạch cảnh 2,3%, dò dưỡng chấp 2,3%, sưng nề mặt 4,5%, tổn thương thần kinh tai lớn 31,8%. Các biến chứng hồi phục thời gian hậu phẫu.

Phẫu thuật cắt tuyến giáp-nạo hạch cổ trong ung thư tuyến giáp di căn hạch cổ cần phải phải cân nhắc sao cho tránh được biến chứng mà vẫn bảo đảm kết quả tốt về mặt ung thư học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trịnh Xuân Dương, Nguyễn Đại Bình (2013), "Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể nhú tại Bệnh Viện K", Tạp chí ung thư học Việt Nam, Số 3, tr. 87-91.

2. Trần Minh Khởi (2015), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú tại Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ, Luận án chuyên khoa cấp II, tr. 67-96.
3. Trần Trọng Kiểm (2009), Nghiên cứu phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp kết hợp I131 điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, Luận án tiến sỹ y học, tr. 53-65.
4. Đàm Trọng Nghĩa, Lê Minh Kỳ và cộng sự (2011), "Nghiên cứu biến chứng do nạo vét hạch cổ ở bệnh nhân ung thư thanh quản", Tạp chí ung thư học Việt Nam, Số 3, tr.60-63.
5. Daniel Oertli, Rober Udelsman, Andrea Frilling, Frank Weber (2012), "Complications in Thyroid and Parathyroid Surgery", Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, Second Edition, pp. 197-206.
6. F.Pacini, M.G. Castagna, L.Brilli & G. Pentheroudakis (2012), "Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", Annals of Oncology (23), vii 110-vii 119.
7. Kennedy T.L. (2003), "Surgical Complications of Thyroidectomy", Operative Techniques, Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Elsevier Inc, Vol.14, pp.74-79.
8. K. Thomas Robbins, MD; Garry Clayman, MD; Paul A. Levine, MD; Jesus Medina, MD; Roy Sessins, MD; Ashok Shaha, MD (2002), "Neck Dissection Classification Update", Arch otolaryngol head neck, Vol 128, pp. 751-758.
9. Marco Lucioni, MD (2007), "Practical guide to neck dissection", Spinger, pp. 1-105.
10. Tom Reeve, A.C., M.B., 1 Norman W. Thompson, M.D (2000), "Complications of Thyroid Surgery: How to Avoid Them, How to Manage Them, and Observations on Their Possible Effect on the Whole Patient", World Journal of Surgery, Vol 24, pp. 971-975.

CẮT THANH QUẢN BÁN PHẦN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THANH MÔN GIAI ĐOẠN SỚM

NGUYỄN HỮU PHÚC¹, TRƯƠNG CÔNG TUẤN ANH², PHẠM DUY HOÀNG²,
CAO ANH TIẾN², LÊ VĂN CƯỜNG³, TRẦN THANH PHƯƠNG⁴

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và bảo tồn một số chức năng thanh quản của phẫu thuật cắt thanh quản bán phần trong ung thư thanh quản tầng thanh môn giai đoạn sớm.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả 54 trường hợp ung thư thanh quản tầng thanh môn giai đoạn sớm (T1a, T1b) tại Bệnh viện Ung Bướu từ 01/2015 đến 12/2016.

Kết quả: 14 trường hợp cắt dây thanh, 27 trường hợp cắt thanh quản theo chiều ngang, 17 trường hợp phẫu thuật cắt thanh quản theo chiều dọc. Tất cả bệnh nhân đều rút được canule và ống nuôi ăn. Có 1 trường hợp bệnh tiến triển sau phẫu thuật 2,4 tháng, 2 trường hợp tái phát sau thời gian theo dõi trung bình 30 tháng. Phần lớn các trường hợp đều được kiểm soát bướu tại chỗ tốt.

Kết luận: Cắt thanh quản bán phần trong ung thư tầng thanh môn giai đoạn sớm là phương pháp điều trị hiệu quả và bảo tồn chức năng thanh quản.

Từ khóa: Ung thư tầng thanh môn, cắt dây thanh, cắt thanh quản bán phần theo chiều dọc, cắt thanh quản trên sụn nhẵn.

ABSTRACT

Partial laryngectomy in management early glottic cancer

Objective: To evaluate the results of partial laryngectomy and preserve the function of the larynx for the management of early glottic cancer.

Method: Cases series prospective, descriptive study was operated on 54 cases early glottic cancer by used partial laryngectomy HCMC Oncology Hospital from January 2015 to December 2016.

Result: There are 14 cases of cordectomy, 17 cases of vertical partial laryngectomy, 27 cases of supracricoid partial laryngectomy and cricohyoidepiglottopexy. The rate of decannulation and nasogastric feeding tube are 100%. There is 1 case of progressive disease after 2,4 months follow-up, 2 cases of recurrence after 30 months follow-up. Most of cases achieved good local control.

Conclusion: Partial laryngectomy used for early glottic cancer is the effective method treatment and preserves the function of the larynx.

Keywords: Glottic cancer, cordectomy, vertical partial laryngectomy, supracricoid partial laryngectomy and cricohyoidepiglottopexy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thanh quản chiếm tỉ lệ khá cao gần 25% trong ung thư đầu cổ, chiếm 1% trong các ung thư, đứng hàng thứ 5 trong ung thư ở nam giới^[18]. Trên thế giới, ước tính khoảng 238.000 trường hợp ung thư thanh quản và 106.000 trường hợp ung thư

thanh quản tử vong hàng năm^[5]. Tại Mỹ, có khoảng 13.150 trường hợp và 3.700 trường hợp tử vong hàng năm^[6]. Phần lớn các trường hợp ung thư thanh quản xuất phát từ thanh môn là cơ hội tốt để phát hiện sớm và điều trị bảo tồn thanh quản^[7]. Cắt thanh quản bán phần giúp bảo tồn chức năng thanh quản, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

¹ TS.BS. Phó Trưởng Bộ môn Ung thư ĐHYD TP. HCM - BSĐT Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² BSĐT Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³ ThS.BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁴ TS.BS. Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Theo y văn, tỉ lệ sống còn sau 5 năm là 90% đối với giai đoạn I và 80% đối với giai đoạn II^[8]. Ung thư thanh môn chiếm khoảng 2/3 trong các trường hợp ung thư thanh quản, phần lớn xuất phát từ 2/3 trước của dây thanh^{[9],[10]}.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

54 bệnh nhân nhập khoa Ngoại 3 bệnh viện Ung Bướu được chẩn đoán ung thư thanh môn trong thời gian từ 01/2015-12/2016. Tất cả các trường hợp này đều có kết quả giải phẫu bệnh qua nội soi thanh quản.

Đánh giá trước mổ: tất cả các bệnh nhân đều được đánh giá vị trí bướu qua soi thanh quản trực tiếp và soi treo thanh quản, đánh giá độ lan rộng của bướu qua CT scan và được đo chức năng hô hấp trước phẫu thuật.

Bệnh nhân được chỉ định loại phẫu thuật bảo tồn tùy theo vị trí và độ xâm lấn của bướu. Bệnh nhân được theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng để đánh giá về mặt ung bướu, chức năng nuốt, nói, thở qua khám lâm sàng và soi thanh quản.

Thời gian kết thúc theo dõi là tháng 10/2018. Thời gian tái phát được tính 6 tháng sau phẫu thuật.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca

KẾT QUẢ

Tuổi

Trung bình: 55,9 tuổi, nhỏ nhất: 36 tuổi, lớn nhất: 73 tuổi.

Bảng 1. Phân bố khoảng tuổi của bệnh nhân

Khoảng tuổi	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
20 - 39	1	1,9
40 - 59	35	64,8
60 - 79	18	33,3

Giới

Nam 51 ca chiếm tỉ lệ 94,4%, nữ 3 ca chiếm tỉ lệ 5,6%.

Lý do nhập viện chủ yếu là khàn tiếng

53 ca chiếm tỉ lệ 98,1%.

Thời gian khởi bệnh

Trung bình 4,56 tháng (1-24 tháng).

Tiền căn hút thuốc

43 ca chiếm 79,6%.

Vị trí sang thương

Bảng 2. Phân bố vị trí bướu trên dây thanh

Vị trí dây thanh	Số ca	Tỉ lệ (%)
1/3 giữa	10	18,5
1/3 trước±1/3 giữa dây thanh	17	31,5
Chiếm trọn dây thanh có xâm lấn mép trước	27	50

Hình ảnh trên CT scan

Bảng 3. Tỉ lệ xác định được bướu trên hình ảnh CT scan

CT scan	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Không có tổn thương	9	16,7
Có tổn thương	45	83,3

Điều trị

Bảng 4. Phân bố các phương pháp phẫu thuật cho bệnh nhân

Phẫu thuật	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Cắt dây thanh	10	18,5
Cắt thanh quản theo chiều dọc	17	31,5
Cắt thanh quản trên sụn nhẫn (CHEP)	27	50

Giải phẫu bệnh sau mổ

Bảng 5. Phân bố giải phẫu bệnh sau mổ

Giải phẫu bệnh	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Carcinôm tại chỗ	3	5,6
Carcinôm tế bào gai grad 1	35	64,8
Carcinôm tế bào gai grad 2	15	27,8
Carcinôm tế bào gai grad 3	1	1,9

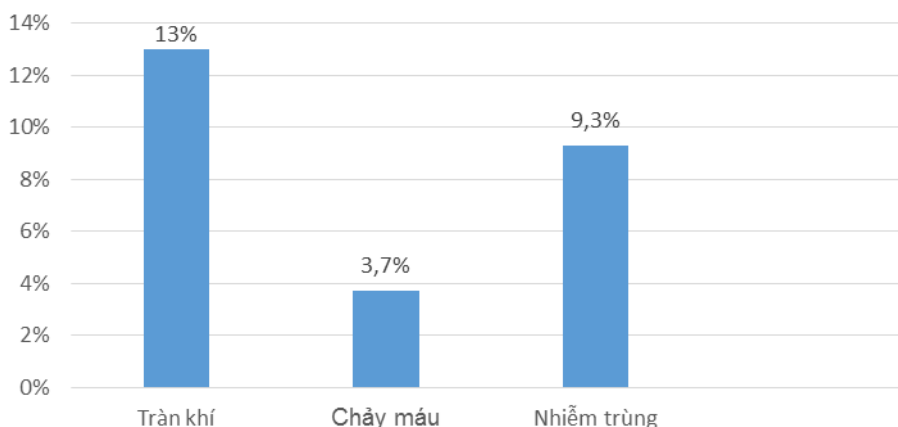
Biến chứng sau mổ

Có 1 trường hợp mô hạt viêm sau mổ chiếm tỉ lệ 1,85%.

Có 2 trường hợp chảy máu sau mổ chiếm tỉ lệ 3,7%.

Có 7 trường hợp tràn khí dưới da chiếm tỉ lệ 13%.

Có 5 trường hợp nhiễm trùng sau phẫu thuật chiếm tỉ lệ 9,3%.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các biến chứng sau mổ

Số ngày rút ống khai khí đạo: trung bình 9,8 ngày (5 ngày-34 ngày).

Số ngày rút ống nuôi ăn: trung bình 16 ngày (7 ngày-29 ngày).

Tái phát sau mổ

Thời gian theo dõi trung bình là 30 tháng (21 tháng-44 tháng). Chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp tái phát, 1 trường hợp bệnh tiến triển sau mổ 2,4 tháng. Hai trường hợp tái phát được xử trí cắt thanh quản toàn phần và xạ trị bổ túc sau mổ.

BÀN LUẬN

Đặt điểm nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 56 tuổi (36-73 tuổi). Tuổi thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là 40-59 tuổi (64,8%). Phần lớn các trường hợp bệnh nhân là nam giới, chiếm tỉ lệ 94,4%. Nữ giới trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ thấp, chỉ có 3 trường hợp (5,6%). Lý do khám bệnh chủ yếu của bệnh nhân là khàn tiếng (98,1%). Đó là triệu chứng giúp phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm để bệnh nhân có cơ hội điều trị khỏi bệnh. Thời gian khởi bệnh trung bình là 4,5 tháng (1-24 tháng). Về tiền căn, chúng tôi ghi nhận hút thuốc là yếu tố nguy cơ chủ yếu của ung thư thanh quản (chiếm 79,6%).

Vị trí bướu

Trong lô nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ bướu ở cả hai dây thanh đều như nhau. 50% các trường hợp bướu chiếm trọn dây thanh có xâm lấn mép trước.

Giải phẫu bệnh

Chúng tôi ghi nhận phần giải phẫu bệnh chủ yếu là carcinôm tế bào gai, chủ yếu grad 1 (chiếm tỉ lệ 64,8%). Chúng tôi cũng ghi nhận có 3 trường hợp carcinôm tại chỗ chiếm tỉ lệ 5,6%. Điều này cũng gợi ý ung thư thanh môn là loại ung thư phát triển chậm, có loại mô học thuận lợi. Nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thiệp^[1] nhận thấy tỉ lệ carcinôm tại chỗ chiếm tỉ lệ 9,5%, carcinôm tế bào gai grad 1 chiếm tỉ lệ 49,5%.

Hình ảnh học chẩn đoán trước mổ

Về phương diện chẩn đoán hình ảnh, chúng tôi nhận thấy CT scan vẫn là phương tiện chủ lực để quyết định chọn lựa có phẫu thuật bảo tồn cho bệnh nhân được hay không. Chúng tôi ghi nhận trong lô nghiên cứu có đến 9 trường hợp (chiếm tỉ lệ 16,7%) không ghi nhận có tổn thương dây thanh trên hình ảnh CT. Điều này cho thấy đối với các trường hợp ung thư thanh quản giai đoạn sớm thì nội soi vẫn là phương tiện giúp chẩn đoán tốt hơn so với phim CT scan.

Điều trị

Phẫu thuật bảo tồn thanh quản trong điều trị ung thư thanh môn đã phát triển hơn một thế kỷ qua. Phẫu thuật cắt thanh quản bán phần có nhiều ưu điểm cho phép đánh giá rõ mức độ lan rộng của ung thư cũng như tạo điều kiện xác định những đặc tính mô học của bướu làm cơ sở cho việc xếp hạng giai đoạn bệnh chính xác. Khuyết điểm của phẫu thuật là mô ung thư được cắt bỏ cùng một phần mô lành ít nhiều ảnh hưởng đến chức năng sinh lý của cơ thể. Ngày nay bên cạnh các phương pháp điều trị bảo tồn khác như cắt thanh quản qua nội soi bằng Laser CO₂, xạ trị, hóa – xạ trị đồng thời. Phẫu thuật

bảo tồn thanh quản được chỉ định tùy theo độ tuổi, loại giải phẫu bệnh và việc lựa chọn loại phẫu thuật tùy thuộc vào vị trí bướu, mức độ lan rộng của bướu, các yếu tố nguy cơ phẫu thuật và kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Về phẫu thuật chúng tôi ghi nhận có 10 trường hợp (chiếm tỉ lệ 18,5%) cắt dây thanh, 17 trường hợp (chiếm tỉ lệ 31,5%) cắt thanh quản theo chiều dọc, 27 trường hợp (chiếm tỉ lệ 50%) có cắt thanh quản trên sụn nhẫn (CHEP). Điều này cũng cho thấy phần lớn trường hợp chúng tôi lựa chọn cắt thanh quản trên sụn nhẫn cho bệnh nhân.

Đối với các trường hợp ung thư thanh quản giai đoạn sớm, tỉ lệ kiểm soát bướu tại chỗ như nhau khi so sánh giữa cắt thanh quản một phần và xạ trị. Các trường hợp cắt dây thanh được ưu tiên chọn lựa khi bướu nằm ở 1/3 giữa dây thanh. Ngoài ra, có thể chọn lựa phẫu thuật cắt dây thanh bằng laser CO₂ qua nội soi. Việc đánh giá bướu có xâm lấn mép trước dây thanh hay không rất quan trọng trong việc lựa chọn loại phẫu thuật bảo tồn. Khi bướu đã lan lên gần mép trước thì nên lựa chọn cắt thanh quản theo chiều dọc. Phẫu thuật này giúp rút ngắn thời gian nằm viện. Còn trong trường hợp bướu đã lan đến mép trước hoặc qua dây thanh đối bên thì nên chọn lựa cắt thanh quản trên sụn nhẫn để đảm bảo an toàn về mặt ung bướu học. Sau phẫu thuật này, bệnh nhân được nằm viện đến khi đường thở được thông thoáng sẽ được rút ống khai khí đạo và khi hoạt động nuốt bình thường sẽ được rút ống nuôi ăn.

Phẫu thuật cắt dây thanh qua mở sụn giáp

Chúng tôi chọn lựa phẫu thuật này cho các trường hợp ung thư thanh quản ở vị trí 1/3 giữa dây thanh. Phần lớn phẫu thuật này mang lại kết quả tốt cho bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu cho thấy phẫu thuật cắt dây thanh bảo tồn tốt chức năng thanh quản và hồi phục giọng nói sau mổ tốt. Trong lô nghiên cứu này chúng tôi thực hiện 10 trường hợp cắt dây thanh, chỉ có 2 trường hợp chúng tôi mở khí quản để tránh phù nề thanh mô sau phẫu thuật, các trường hợp còn lại không cần mở khí quản cũng như không đặt ống nuôi ăn. Phẫu thuật cắt dây thanh không mở khí quản bước đầu cho kết quả tương đối khả quan, do vậy cần có nghiên cứu sâu hơn về vấn đề nên hay không mở khí quản trong những trường hợp cắt dây thanh. Những trường hợp chậm rút ống mở khí quản là do phù nề thanh quản.

Cắt thanh quản bán phần theo chiều dọc

Chúng tôi chọn phương pháp cắt thanh quản này khi thấy khối bướu ở dây thanh mà chưa lan đến mép trước của dây thanh. Tỉ lệ tái phát sau cắt thanh quản bán phần theo chiều dọc từ 4 đến 24%

với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ được báo cáo là 100% đối với tổn thương T1^{[12],[13],[14],[15],[16]}. Trong nghiên cứu này chúng tôi có 17 trường hợp cắt thanh quản theo chiều dọc, trong đó có 13 trường hợp chúng tôi không đặt ống nuôi ăn cũng như mở khí quản.

Cắt thanh quản trên sụn nhẫn

Gần 50% trong lô nghiên cứu chúng tôi chọn lựa phẫu thuật cắt thanh quản bán phần trên sụn nhẫn. Đây là loại phẫu thuật khá an toàn về mặt ung bướu học khi lựa chọn phẫu thuật cho các trường hợp ung thư thanh môn giai đoạn sớm. Tất cả các trường hợp này đều được mở khí quản và đặt ống nuôi ăn. Nghiên cứu của tác giả Lê Văn Cường^[2] 35 trường hợp ung thư thanh quản giai đoạn sớm được cắt thanh quản trên sụn nhẫn ghi nhận tỉ lệ rút ống khai khí đạo là 100%, trung bình là 18 ngày (6-43 ngày). Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy số ngày rút ống khai khí đạo trung bình là 9,8 ngày. Theo y văn, tỉ lệ rút được ống khai khí đạo 95-100%. Hiện nay, có 2 khuynh hướng rút ống khai khí đạo, một số tác giả ủng hộ rút ống khai khí đạo khi bệnh nhân đã nuốt được nhằm giảm nguy cơ viêm phổi hít, một số tác giả rút ống khai khí đạo sớm vào tuần đầu tiên sau mổ nhằm giúp chức năng thanh quản phục hồi nhanh hơn. Phần lớn các trường hợp trong nghiên cứu này, chúng tôi rút được ống khai khí đạo vào tuần đầu tiên sau mổ. Các nghiên cứu trước đây tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM chọn ngày rút ống khai khí đạo thường muộn hơn nhằm đảm bảo tránh viêm phổi hít. Ở nghiên cứu này, số ngày rút ống khai khí đạo trung bình sớm hơn các nghiên cứu trên. Tác giả Laccoureye^[4] ghi nhận số ngày rút ống khai khí đạo trong nghiên cứu của ông là 7 ngày, còn của tác giả Philippe Naudo^[17] là 9 ngày. Tác giả Bron cho rằng rút ống mở khí quản sớm nhằm phục hồi chức năng nuốt, tránh cứng khớp nhẫn phễu, phục hồi phản xạ ho. Philippe Naudo cho rằng ống mở khí quản làm giảm nhạy cảm các thụ thể thanh quản. Quan điểm của chúng tôi là rút sớm ống mở khí quản khi có thể.

Sau phẫu thuật, đa số bệnh nhân ăn qua đường miệng, thời gian phục hồi chức năng nuốt thay đổi theo nhiều nghiên cứu. Tác giả Lê Văn Cường^[2] nghiên cứu 35 trường hợp cho thấy thời gian đặt ống nuôi ăn trung bình là 18 ngày. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số ngày trung bình đặt ống nuôi ăn là 16 ngày. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Laccoureye^[4] là 15 ngày. Nghiên cứu của tác giả Philippe Naudo^[17] thì thời gian trung bình đặt ống nuôi ăn là 16 ngày.

Biến chứng sau mổ

Về biến chứng sau phẫu thuật, chúng tôi ghi nhận có 7 trường hợp (chiếm tỉ lệ 13%) có tràn khí

dưới da, 2 trường hợp (chiếm tỉ lệ 3,7%) có biến chứng chảy máu sau phẫu thuật, 5 trường hợp (chiếm tỉ lệ 9,3%) có biến chứng nhiễm trùng sau phẫu thuật. Tác giả Laccoureye ghi nhận biến chứng nhiễm trùng chiếm tỉ lệ 4,3%, chảy máu sau phẫu thuật chiếm tỉ lệ 1,4%. Tác giả Lê Văn Cường^[2] ghi nhận tỉ lệ nhiễm trùng sau phẫu thuật là 11%, chảy máu sau phẫu thuật là 5%, mô hạt viêm là 5%. Tác giả Trần Văn Thiệp^[1] ghi nhận tỉ lệ nhiễm trùng sau phẫu thuật chiếm tỉ lệ 8,1%, chảy máu sau phẫu thuật chiếm tỉ lệ 1,4%, tràn khí dưới da chiếm tỉ lệ 6,8%. Biến chứng nhiễm trùng sau phẫu thuật thường gặp trong các trường hợp phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩn, trong khi biến chứng tràn khí dưới da thường gặp sau cắt thanh quản bán phần theo chiều dọc. Các trường hợp nhiễm trùng thường là nhiễm trùng khu trú ở da, mô dưới da và chúng có thể tự giới hạn bằng chăm sóc tại chỗ và kháng sinh phổ rộng đường tĩnh mạch, không có trường hợp nào đến tình trạng sốc nhiễm trùng như theo ghi nhận của Philippe Naudo là 1%^[11]. Còn theo tác giả Trần Thị Anh Tường^[3], tỉ lệ nhiễm trùng sau mổ trong nghiên cứu là 9,2%.

Biến chứng mô hạt viêm và dính mép trước là 2 biến chứng muộn sau phẫu thuật cắt thanh quản bán phần. Nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thiệp^[1] ghi nhận biến chứng mô hạt viêm chiếm tỉ lệ 8,1% và dính mép trước là 10,8%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 1 trường hợp mô hạt viêm trong 27 trường hợp cắt thanh quản một phần trên sụn nhĩn, chiếm tỉ lệ 3,7%.

Chức năng nuốt

Tái phát sau mổ

Với thời gian theo dõi trung bình 30 tháng (21 tháng - 44 tháng), chúng tôi ghi nhận 3 trường hợp (chiếm tỉ lệ 5,5%) tái phát hoặc tiến triển sau phẫu thuật. Trong đó, có 1 trường hợp bệnh tiến triển sau mổ 2,4 tháng. Ngoài ra, có 2 trường hợp bệnh tái phát.

Một trường hợp bệnh tiến triển sau 2,4 tháng sau cắt thanh quản theo chiều dọc. Sang thương trước mổ nằm ở vị trí 2/3 sau dây thanh, giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai grad 3. Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh tiến triển dựa trên PET-CT khi ghi nhận có hình ảnh tăng hoạt động chuyển hóa ở vùng thanh môn và hạch cổ. Bệnh nhân được cắt thanh quản toàn phần, nạo hạch cổ trái và xạ trị ngoài.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 54 trường hợp ung thư thanh quản tầng thanh môn giai đoạn sớm chúng tôi nhận thấy phẫu thuật bảo tồn thanh quản là một trong những phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Thiệp và cs (2006), “Phẫu thuật bảo tồn thanh quản trong điều trị ung thư thanh môn – Kết quả sống còn 10 năm.” Y Học TP. Hồ Chí Minh, Tập 10, Phụ bản số 4, tr. 136-142.
2. Lê Văn Cường và cs (2008), “Phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩn kết hợp sụn nhĩn, sụn nắp và xương móng trong điều trị ung thư thanh môn giai đoạn sớm.” Y Học TP. Hồ Chí Minh, Tập 12, Phụ bản số 4, tr. 151-156.
3. Trần Thị Anh Tường và cs (2006), “Phẫu thuật bảo tồn thanh quản trong điều trị ung thư thanh môn: chăm sóc và biến chứng sau mổ.” Y Học TP. Hồ Chí Minh, Tập 10, Phụ bản số 4, tr. 154-164.
4. Laccoureye et al. (1990), “Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopiglottopexy: a partial laryngeal procedure for glottic carcinoma”, Anals of otology rhinology and laryngology, vol. 99, pp. 421-426.
5. Fitzmaurice et al. (2017). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA oncology, 3(4), 524-548.
6. Siegel et al. (2018), "Cancer statistics, 2018". CA Cancer J Clin, 68 (1), pp. 7-30.
7. Pfister et al. (2006). American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. Journal of clinical Oncology, 24(22), 3693-3704.
8. Tamura et al. (2007). Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. Acta Oto-Laryngologica, 127(sup557), 62-65.
9. Hoffman et al. (2006). Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. The Laryngoscope, 116(S111), 1-13.
10. Raitiola et al. (1999). Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. Acta oto-laryngologica, 119(7), 847-851.
11. Naudo et al. (1998). Complications and functional outcome after supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopiglottopexy.

- Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 118(1), 124-129.
12. Giovanni et al. (2001). Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma. *The Laryngoscope*, 111(4), 663-668.
 13. Har-El et al. (2003). Partial laryngectomy with imbrication laryngoplasty for glottic carcinoma. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 129(1), 66-71.
 14. Laccourreye et al. (1991). Vertical partial laryngectomy: a critical analysis of local recurrence. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 100(1), 68-71.
 15. Sheen et al. (1998). Partial vertical laryngectomy in the treatment of early glottic cancer. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 107(7), 593-597.
 16. Apostolopoulos et al. (2002). Experience with vertical partial laryngectomy with special reference to laryngeal reconstruction with cervical fascia. *The Journal of Laryngology & Otology*, 116(1), 19-23.
 17. Naudo et al. (1998). Complications and functional outcome after supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 118(1), 124-129.
 18. Nguyễn Mạnh Quốc và cs (2004), "Dịch tễ học và ghi nhận ung thư" Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y Học TP.HCM, tr. 15-20.

NHỮNG TIẾN BỘ TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA

TRƯƠNG THÀNH TRÍ¹, DIỆP BẢO TUẤN², NGUYỄN BÁ TRUNG³, HOÀNG THÀNH TRUNG⁴,
NGUYỄN VĂN THỪA⁵, TRẦN MINH TUẤN⁵, PHAN ĐỨC VĨNH KHÁNH⁵,
NGUYỄN HỒNG PHÚC⁶, PHẠM LÊ XUÂN HUY⁶

TÓM TẮT

Ung thư tuyến giáp với xuất độ ngày càng gia tăng gần đây, nhưng tử suất thì không thay đổi trong nhiều thập kỷ qua. Xu hướng hiện tại là làm sao phát hiện những trường hợp ung thư tuyến giáp với nguy cơ cao hoặc bệnh tiến triển nhằm điều trị thích hợp, và tránh chẩn đoán quá mức những trường hợp nguy cơ thấp. WHO 2017 và ATA 2015 đều có những thay đổi đáng kể trong chẩn đoán, phân loại, tiên lượng bệnh ung thư tuyến giáp biệt hóa, nhằm đem lại những xử trí thích đáng. Đồng thời những tiến bộ mới trong phẫu thuật tuyến giáp cũng đem lại những kết quả rất hứa hẹn.

ABSTRACT

Thyroid cancers have increasing incidence in recent years, but the mortality rate did not change in the few decades. The current trend is to discover thyroid cancers with advanced stage or high risk of recurrent to have right management and avoid overdiagnosis thyroid cancer with low risk. WHO 2017 and ATA 2015 both have significant change in diagnosis, classification, prognosis of differentiated thyroid cancer, this change hope to provide suitable management. Furthermore, advances in thyroid surgery also have promising outcomes.

Keywords: thyroid, thyroid cancer, thyroid surgery, WHO 2017, ATA 2015, overdiagnosis.

GIỚI THIỆU

Trong vòng vài thập kỷ qua, xuất độ của ung thư tuyến giáp đã gia tăng ở nhiều quốc gia trên thế giới, chủ yếu vì sự phát triển của các phương tiện chẩn đoán, giúp phát hiện những trường hợp ung thư tuyến giáp kích thước nhỏ. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do ung thư tuyến giáp biệt hóa lại thay đổi rất ít trong vòng nhiều thập kỷ qua. Điều này gợi ý về tính chẩn đoán quá mức ung thư tuyến giáp, nhưng xử trí những trường hợp bệnh tiến triển còn chưa thay đổi nhiều. Các vấn đề chính trong thực hành là làm sao tránh chẩn đoán quá mức ung thư tuyến giáp với nguy cơ thấp, đồng thời phát hiện những trường hợp bệnh tiến triển hoặc nguy cơ cao, cần can thiệp triệt để. Chính vì thế, trong những năm gần đây, chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp đã có những thay đổi, như hệ thống chẩn đoán giai đoạn mới của AJCC, công cụ dự đoán và

tiên lượng mới, cùng với cách tiếp cận điều trị mới. Bài này sẽ tập trung vào những điểm mới thay đổi trong chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp loại biệt hóa tốt.

Chẩn đoán mô bệnh học và hệ thống đánh giá giai đoạn

Trong vài thập kỷ qua, xuất độ ung thư tuyến giáp đã gia tăng đáng kể. Theo thống kê, phần lớn những trường hợp ung thư tuyến giáp được chẩn đoán thì có tới 85% điều trị với cắt giáp toàn phần (hình 1). Những bệnh nhân này đều có nguy cơ gặp phải những biến chứng trong mổ và biến chứng hậu phẫu, ngoài ra còn cần điều trị với hormone tuyến giáp suốt đời, theo dõi nội tiết tố trong thời gian dài. Một số bệnh nhân còn cần điều trị với phóng xạ, có thể làm tăng nguy cơ những ung thư khác^[9]. Tuy nhiên, phần lớn những trường hợp ung thư tuyến giáp được chẩn đoán đều thuộc

¹ BSKCI. Khoa Điều trị tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, Đại học Y Dược TP. HCM

² TS.BS. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ BSKCII. Trưởng Khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

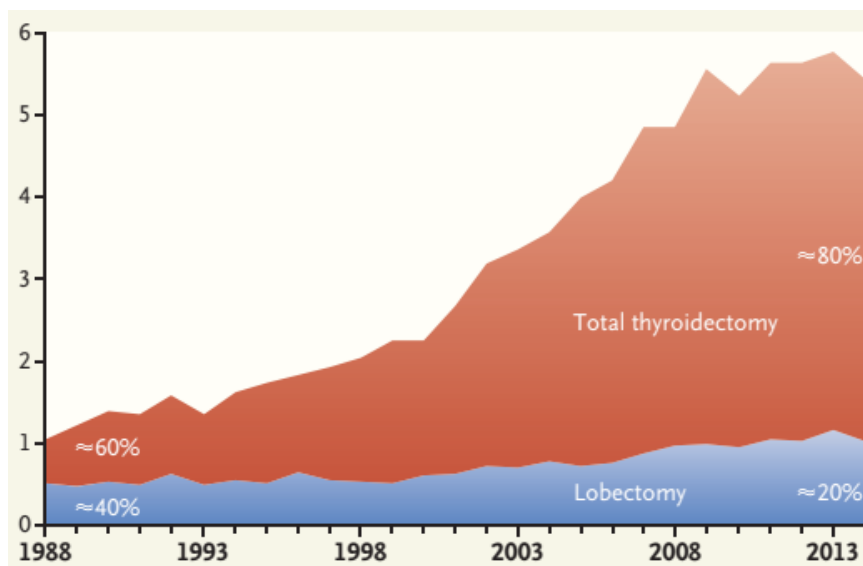
⁴ ThS.BSKCII. Phó Trưởng Khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ BSKCII. Khoa Điều trị tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁶ BSKCI. Khoa Điều trị tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

nhóm ung thư tuyến giáp dạng nhú (PTC), với tiên lượng sống còn khá tốt. Điều này đặt ra vấn đề

“chẩn đoán quá mức” trong ung thư tuyến giáp.



Hình 1. Tỷ lệ phẫu thuật (tính trên 100.000 người) trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp khu trú kích thước nhỏ (Có đường kính ≤2cm)

Năm 2017, phân loại mô học bướu nội tiết của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phiên bản thứ tư đã được công bố, và có những điểm thay đổi quan trọng ảnh hưởng đến thực hành lâm sàng (bảng 1)^[37]

Bảng 1. Phân loại ung thư tuyến giáp – WHO 2017^[37]

		Dạng nhú	
		Phân loại mới: tân sinh dạng nang không xâm lấn với đặc điểm nhân giống nhú – nay phân loại là bướu	
Biểu mô	Tế bào nang	Biệt hóa	Dạng nang
			Tế bào Hurthle
	Không biệt hóa		Biệt hóa kém
		Khác	Không biệt hóa
Biểu mô khác	Kiểu tuyến nước bọt		Tế bào gai
	Tiết nhầy		
	Carcinom biểu mô nhầy xơ hóa với ái toan		
Không biểu mô			Mạch máu
			Cơ trơn
			Mô bào
			Khác
Thứ phát			Di căn
			Khác

Kiểu tân sinh từ tế bào nang giáp nay đã có một nhóm được xếp loại là bướu với đặc điểm mô học giáp biên: Bướu tuyến giáp dạng nang không xâm lấn với đặc điểm nhân dạng nhú (NIFTP-non-invasive follicular thyroid tumor with papillary nuclear features)^[15,27], đây là một dạng carcinoma tuyến giáp dạng nhú (PTC) biến thể nang trong vỏ bao không có bằng chứng của xâm lấn vỏ bao hoặc xâm lấn mạch máu. Dạng này không được phân loại là ung thư vì tiên lượng rất tốt. Sự thay đổi trong hệ thống phân loại mô học nhằm giảm mức độ điều trị và theo dõi và các hệ quả tâm lý do chẩn đoán ung thư với những dạng bướu này. Tuy nhiên, các bằng chứng về tiên lượng của NIFTP đều dựa trên các nghiên cứu hồi cứu, nên cần thêm các nghiên cứu tiến cứu trong thời gian dài để khẳng định hơn.

Việc phân loại lại NIFTP có thể ảnh hưởng đến hơn 45000 bệnh nhân toàn cầu mỗi năm, và có thể làm giảm những hậu quả liên quan đến chẩn đoán ung thư như sang chấn tâm lý, điều trị quá mức và chi phí y khoa.

Ngoài ra, bảng phân loại còn xác định 15 biến thể của PTC và nhóm ung thư tuyến giáp dạng nang (FTC) chia thành 3 tiểu nhóm (FTC xâm lấn tối thiểu với xâm lấn vỏ bao đơn thuần,

FTC xâm lấn mạch máu trong vỏ bao, và FTC xâm lấn rộng), điều này phản ánh tính tiên lượng của xâm lấn mạch máu.

Về đánh giá giai đoạn bệnh đối với ung thư tuyến giáp biệt hóa, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ và Ủy ban Kiểm soát Ung thư Quốc tế (AJCC/UICC) đã có những thay đổi đáng kể trong bảng phân loại giai đoạn bệnh lần thứ 8 (bắt đầu ứng dụng từ 2018). Độ tuổi để phân biệt hai nhóm đã thay đổi từ 45 lên 55 tuổi, yếu tố xâm lấn ngoài tuyến giáp tối thiểu đã không còn là yếu tố đánh giá giai đoạn T, các giai đoạn đã được sắp xếp lại. Di căn hạch vùng hoặc có xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp vào cơ strap đã không còn xếp vào giai đoạn III, mà là giai đoạn II. Việc thay đổi hệ thống phân loại mới nhằm đánh giá chính xác hơn về tính dự đoán nguy cơ tử vong của hệ thống phân loại,^[19] giới hạn lại nhóm nguy cơ cao chỉ ở một nhóm nhỏ bệnh nhân (5-10%) với bướu ở giai đoạn III (pT4a, N bất kỳ, M0) hoặc giai đoạn IV (pT4b, N bất kỳ, M0 và M1). Việc ứng dụng hệ thống TNM lần thứ 8 dự đoán sẽ giúp hạ giai đoạn bệnh ở 30-40% bệnh nhân ung thư tuyến giáp^[18,33].

Bảng 2. Bảng phân loại TNM lần thứ 8 theo AJCC/UICC

Giai đoạn	Định nghĩa
T1a	Bướu ≤ 1cm giới hạn trong tuyến giáp
T1b	Bướu >1cm và ≤ 2cm giới hạn trong tuyến giáp
T2	Bướu >2cm và ≤ 4cm giới hạn trong tuyến giáp
T3a	Bướu >4cm giới hạn trong tuyến giáp
T3b	Xâm lấn ngoài tuyến giáp chỉ đến các cơ strap (cơ ức móng, ức giáp, giáp móng, vai móng) từ bướu kích thước bất kỳ
T4a	Xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp đến mô mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản, hoặc thần kinh hồi thanh quản, từ bướu kích thước bất kỳ
T4b	Xâm lấn đại thể ngoài tuyến giáp đến cân mạc trước sống hoặc đến động mạch cảnh hoặc mạch máu trung thất từ bướu kích thước bất kỳ
Hạch	
N0a	≥ 1 hạch được khẳng định trên tế bào học hoặc mô học là lành tính
N0b	Không có hạch vùng di căn trên hình ảnh hoặc trên lâm sàng
N1a	Di căn hạch cổ cùng bên hoặc cả 2 bên đến hạch nhóm VI hoặc nhóm VII (trước khí quản, cạnh khí quản, hoặc trước thanh quản/Delphian, hoặc trung thất trên), có thể 1 bên hoặc 2 bên
N1b	Di căn hạch cổ một bên, hai bên, hoặc hạch cổ đối bên (nhóm I, II, III, IV hoặc V), hoặc hạch sau thanh quản
Di căn xa	
M0	Không di căn xa
M1	Di căn xa

Bảng 3. Giai đoạn bệnh theo TNM (phiên bản lần 8)

< 55 tuổi			
Giai đoạn I	T bất kỳ	N bất kỳ	M0
Giai đoạn II	T bất kỳ	N bất kỳ	M1
≥ 55 tuổi			
Giai đoạn I	T1a/b	N0/NX	M0
	T2		
Giai đoạn II	T1a/b	N1a/b	M0
	T2	N1a/b	
	T3a/b	N bất kỳ	
Giai đoạn III	T4a	N bất kỳ	M0
Giai đoạn IVa	T4b	N bất kỳ	M0
Giai đoạn IVb	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

Những điểm mới trong xử trí ung thư tuyến giáp biệt hóa

Theo dõi chủ động

Hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) năm 2015^[14] đã đề nghị theo dõi chủ động trong xử trí những trường hợp ung thư tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ. Đề nghị này xuất phát từ các nghiên cứu của Nhật Bản^[16,28]: Sau 10 năm, rất ít bệnh nhân có bướu phát triển (8%), di căn hạch cũng chiếm tỷ lệ rất thấp (4%). Và phẫu thuật trị hoãn cũng đem lại hiệu quả như phẫu thuật tức thì^[17]. Một nghiên cứu khác tại Mỹ với 291 bệnh nhân có nhân giáp ác tính hoặc nghi ngờ ác tính, kích thước từ 1,5cm trở xuống, được theo dõi chủ động trong thời gian trung vị 2 năm^[32]. Tỷ lệ bướu phát triển chỉ 2,5% tại thời điểm 2 năm, và 12% tại thời điểm 5 năm. Yếu tố dự đoán bướu phát triển độc lập gồm dưới 50 tuổi, và lâm sàng có yếu tố “không thể theo dõi chủ động”^[32]. Việc không thể theo dõi có thể dựa trên nhiều yếu tố, gồm các yếu tố liên quan đến bướu (bướu nằm sát thần kinh hồi thanh quản, nghi ngờ xâm lấn ngoài tuyến giáp, xâm lấn thần kinh hoặc khí quản, FNA cho kết quả nghi ngờ mô học không thuận lợi, và tăng kích thước hạt giáp PTC tối thiểu 3mm khi theo dõi), và các yếu tố liên quan đến bệnh nhân (dưới 18 tuổi, từ chối theo dõi đơn thuần, không tuân thủ tốt phác đồ theo dõi), hoặc yếu tố liên quan đến bác sĩ (ít kinh nghiệm xử trí ung thư tuyến giáp hoặc siêu âm cổ), hoặc kết hợp các yếu tố trên^[8].

Tiếp cận phẫu thuật

Theo hướng dẫn của ATA^[14], cắt thùy là lựa chọn phù hợp cho bướu nguy cơ thấp, không xâm lấn ngoài tuyến giáp, với kích thước lên tới 4cm, và không có tổn thương ở thùy đối bên. Cắt thùy đem

lại nhiều lợi ích hơn so với cắt giáp toàn phần. Đầu tiên là tỷ lệ biến chứng thấp hơn, tỷ lệ suy phó giáp và liệt thần kinh hồi thanh quản đều giảm. Ngoài ra, còn tránh suy chức năng tuyến giáp cần bổ sung nội tiết tố suốt đời^[30,4,22]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu hồi cứu trên 52.173 trường hợp dựa trên dữ liệu của SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), cắt thùy đối với bướu dưới 1cm có liên quan với việc tăng nguy cơ tái phát, dù thấp nhưng có ý nghĩa thống kê, khi so với cắt giáp toàn phần (9,8% so với 7,7%) và tăng tỷ lệ tử vong (2,9% so với 1,6%)^[5]. Khi tái phát, các nghiên cứu ghi nhận tái phát xảy ra ở thùy đối bên chiếm 5% bệnh nhân cắt thùy^[24], và tái phát nhân giáp lành tính chiếm đến 20-50%^[2,23].

Hướng dẫn của ATA cũng khuyến cáo không nạo hạch cổ phòng ngừa đối với bệnh nhân nguy cơ thấp, dù tần suất di căn hạch dưới lâm sàng khá cao trong PTC^[14]. Thực tế, di căn hạch không được phát hiện trên lâm sàng có ảnh hưởng thế nào đến tiên lượng bệnh nhân còn chưa rõ^[29], và nạo hạch cổ nhóm trung tâm phòng ngừa còn làm tăng tỷ lệ biến chứng, như suy cận giáp, mà còn không cải thiện kết cục so với việc không nạo hạch phòng ngừa^[36].

Phẫu thuật xâm lấn tối thiểu

Chúng ta đã rất xa khoảng thời gian phẫu thuật tuyến giáp theo đường dọc theo cổ. Hiện nay, đường rạch da không chỉ theo đường nếp cổ, mà còn có kích thước ngày càng nhỏ lại, giúp sẹo mờ ngày càng nhỏ lại. Gần đây, Miccolli và cộng sự tại Ý đã phát triển kỹ thuật mổ cắt giáp qua đường mổ <2cm xâm lấn tối thiểu (MIVAT – cắt giáp xâm lấn tối thiểu có video hỗ trợ)^[26]. Tuy nhiên, kỹ thuật này không được sự chấp thuận rộng rãi trên toàn cầu, vì vẫn còn sẹo mổ trên cổ (đôi khi sẹo mổ 2cm căng kéo nhiều lại lành thương kém hơn sẹo mổ 4-5cm). Hơn nữa, kỹ thuật này cần tối thiểu 2 phẫu thuật viên có kinh nghiệm và 1 hoặc 2 người phụ mổ, điều này không phải là tiêu chuẩn tại Ý. Từ kỹ thuật này, rất nhiều phẫu thuật viên đã cố gắng tìm đường phẫu thuật ngoài vùng cổ, đặc biệt ở Châu Á. Đã có nhiều đường tiếp cận được mô tả: dưới đòn, quanh núm vú, nách, đường sau tai,... tất cả đều dùng nội soi hoặc qua robot.

Một phân tích gộp các nghiên cứu so sánh giữa kết cuộc khi cắt giáp bằng robot và cắt giáp mở trên 2.205 bệnh nhân từ 10 nghiên cứu, trong đó 752 (34,1%) bệnh nhân được phẫu thuật bằng robot. Không có khác biệt nào về tái phát tại chỗ, tuy nhiên, có thể vì cắt không sạch bằng, nên phẫu thuật với robot không đi cùng với việc đảm bảo kết cục lâu dài cho người bệnh^[21].

Việc ứng dụng phẫu thuật nội soi qua ngã tự nhiên đã được tiến hành trong những năm gần đây,

với những ưu điểm không để lại sẹo mổ, đường tiếp cận ngắn, ít xâm lấn hơn, và phẫu thuật cắt giáp nội soi qua ngã dưới lưỡi đã phải nhường chỗ cho phẫu thuật nội soi cắt giáp qua ngã tiền đình miệng. Cách tiếp cận này dùng kỹ thuật 3 cổng, vào khoang cổ qua ngã tiền đình miệng. Và nghiên cứu với nhiều ca nhất là nghiên cứu với 500 trường hợp được thực hiện ở Thái Lan^[3]. Kỹ thuật này hiện đang được áp dụng cho bướu giáp lành tính với nhân giáp kích thước nhỏ hoặc trung bình, hoặc ung thư tuyến giáp với nhân 1-2cm, và bệnh Grave với tuyến giáp có kích thước trung bình. Những kết quả ban đầu về kỹ thuật này rất hứa hẹn, tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu với thời gian theo dõi dài để có thể đánh giá đầy đủ về kỹ thuật này, nhằm áp dụng trong điều trị ung thư tuyến giáp.

Điều trị diệt giáp với lod phóng xạ

Trước đây, điều trị diệt giáp với lod phóng xạ được xem là thường quy sau phẫu thuật, nhằm loại trừ các mô giáp còn lại sau phẫu thuật, đạt đồng độ Tg trong mức không thể phát hiện, cho phép phá hiện mô tồn lưu trên xạ hình toàn thân với lod 131. Những chỉ định này đã được xem xét lại trong nhiều năm nay. Hướng dẫn của ATA đã khuyến cáo chỉ sử dụng lod phóng xạ diệt giáp cho những trường hợp chọn lọc dựa trên nguy cơ từng cá nhân^[14]. Tuy nhiên, Hiệp hội Y học Hạt nhân Châu Âu không đồng ý áp dụng hướng dẫn của ATA, và ghi nhận rằng không có nghiên cứu tiến cứu, có nhóm chứng nào cho thấy bệnh nhân PTC nguy cơ thấp không được lợi ích gì khi điều trị diệt giáp với lod 131^[35].

Tuy còn tranh cãi, nhưng một điều đã được chấp thuận chung là điều trị diệt giáp với lod phóng xạ không có vai trò trong xử trí ung thư tuyến giáp kích thước nhỏ. Trong các trường hợp nguy cơ thấp – trung bình khác, cần dựa vào từng yếu tố tiên lượng của người bệnh, và nồng độ Tg tại thời điểm 6 tuần sau mổ. Nếu nồng độ Tg thấp không phát hiện được gợi ý không cần điều trị diệt giáp với lod phóng xạ^[31]. Hiện tại, có 2 thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành nhằm đưa ra bằng chứng về chỉ định điều trị phóng xạ sau mổ, là thử nghiệm NCT01837745 tại Pháp và NCT01398085 tại Anh.

Theo dõi sau điều trị

Phương tiện chính để theo dõi là siêu âm cổ và nồng độ Tg^[10]. Nồng độ Tg không phát hiện được có giá trị dự đoán âm tính gần 100%, giúp xác định bệnh nhân không tái phát. Ngược lại, nồng độ Tg phát hiện được tối thiểu có giá trị tiên đoán dương khá thấp: Phần lớn bệnh nhân vẫn không có bệnh tái phát cấu trúc trong quá trình theo dõi^[34]. Quan trọng hơn là xu hướng của Tg theo thời gian, chứ không phải giá trị tại một thời điểm, nồng độ tăng dần gợi ý sự hiện diện của mô giáp đang phát triển (bình

thường hoặc tân sinh)^[11]. Khi có sự hiện diện của kháng thể kháng Tg (TgAbs), nồng độ Tg phát hiện bằng phương pháp miễn dịch có thể bị thấp giả tạo. Xét nghiệm Tg nhạy có thể phát hiện nồng độ thấp từ mức 0,1ng/mL, đã được sử dụng và cho kết quả cũng tương tự như Tg kích thích bởi rhTSH. Nồng độ Tg kích thích bởi RhTSH đang được dùng trong theo dõi những bệnh nhân có nồng độ Tg thấp nhưng phát hiện được khi đang điều trị LT4. Trên những bệnh nhân này, việc tăng nồng độ Tg kích thích có thể chỉ điểm bướu tân sinh^[7].

Siêu âm cổ cũng giúp theo dõi bệnh, và cho những thông tin hữu ích. PTC thường luôn di căn đầu tiên đến hạch cổ, siêu âm có thể giúp phát hiện ra, do đó không cần dùng để xạ hình toàn thân. Siêu âm được cho thấy có tính chi phí-hiệu quả, không phơi nhiễm phóng xạ, và không có tác dụng phụ. Điều trị phẫu thuật hạch cổ di căn được chỉ định khi có hạch cổ bên di căn từ 10mm, và hạch cổ trung tâm từ 8mm^[14]. Tuy nhiên, siêu âm là thủ thuật phụ thuộc người thực hiện, và một số kết quả của siêu âm không đặc hiệu hoặc không thể xác định được. Những kết quả nghi ngờ thì có thể khẳng định bằng FNA và đo nồng độ Tg trong dịch rửa kim^[13]. Hiếm khi gặp trường hợp di căn xa khi siêu âm cổ âm tính. Tuy nhiên, khi Tg tăng hoặc có đặc điểm lâm sàng nghi ngờ, thì các xét nghiệm hình ảnh học tiếp theo (như xạ hình toàn thân với lod phóng xạ chẩn đoán hoặc 18-FDG PET-scan, CT-scan, MRI) có thể giúp xác định^[20].

Đánh giá nguy cơ khi theo dõi là một quá trình thay đổi: Đáp ứng với điều trị được đánh giá lại mỗi khi tái khám và sẽ được đánh giá là tốt, trung bình, không hoàn toàn về mặt sinh hóa, hoặc không hoàn toàn về mặt cấu trúc. Khi đánh giá nguy cơ thay đổi, kế hoạch theo dõi có thể thay đổi theo. Việc theo dõi lâu dài được khuyến cáo^[14]. Tuy nhiên, hơn 75% tổn thương tái phát được phát hiện trong vòng 5 năm đầu theo dõi, và tái phát muộn thường rất ít gặp ở những bệnh nhân nguy cơ thấp hoặc trung bình với đáp ứng tốt với điều trị^[12].

TSH kích thích sự phát triển của tế bào tuyến giáp bình thường và tế bào tân sinh, và liệu pháp levothyroxine làm giảm đáng kể tái phát và tử vong liên quan đến bệnh^[25]. Nồng độ TSH tối ưu còn chưa rõ. Liệu pháp ức chế TSH làm tăng nguy cơ rung nhĩ và loãng xương trên bệnh nhân lớn tuổi, và nguy cơ đau thắt ngực trên bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu^[6]. Khi điều trị liệu pháp ức chế nên chú ý đến các biến chứng, và cân bằng với nguy cơ bướu phát triển. Chính vì thế, liệu pháp ức chế với levothyroxine đã không còn được chỉ định cho bệnh nhân nguy cơ thấp hoặc trung bình. Đối với những trường hợp này, TSH chỉ cần trong giới hạn bình thường^[14].

KẾT LUẬN

Ung thư tuyến giáp với xuất độ ngày càng gia tăng nên luôn là mối quan tâm của các nhà lâm sàng trên toàn thế giới. Những thay đổi gần đây trong phân loại mô bệnh học cũng như trong phân loại giai đoạn bệnh, cùng với thay đổi về hướng dẫn thực hành của ATA cho thấy xu hướng giảm tính xâm lấn cho ung thư tuyến giáp loại biệt hóa. Việc thực hành điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa cần được cá thể hóa, xem xét từng khía cạnh của người bệnh để có quyết định điều trị đúng đắn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al.: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11): 1167–214.
- Antunes CM, Taveira-Gomes A: Lobectomy in follicular thyroid neoplasms' treatment. *Int J Surg*. 2013; 11(9): 919–22.
- Anuwong A, Kim HY & Dionigi G. Transoral endoscopic thyroidectomy using vestibular approach: updates and evidences. *Gland Surg*. 2017; 6: 277–284.
- Balentine CJ, Domingo RP, Patel R, et al.: Thyroid lobectomy for indeterminate FNA: not without consequences. *J Surg Res*. 2013; 184(1): 189–92.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al.: Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007; 246(3): 375–81; discussion 381–4.
- Biondi B, Cooper DS: Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2010; 20(2): 135–46.
- Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, et al.: Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(5): 1352–9.
- Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, et al.: A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid*. 2016; 26(1): 144–9.
- Davies L, Welch HG, Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA* *Otolaryngology. Head & Neck Surgery*. 2014; 140 (4): 317–322.
- Durante C, Attard M, Torlontano M, et al.: Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(11): 4882–8.
- Durante C, Montesano T, Attard M, et al.: Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2748–53.
- Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al.: Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(2): 636–42.
- Grani G, Fumarola A: Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(6): 1970–82.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1): 1–133.
- Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al.: American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017; 27(4): 481–3.
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al.: An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010; 34(1): 28–35.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al.: Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014; 24(1): 27–34.
- Kim M, Kim WG, Oh HS, et al.: Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-

- Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017; 27(9): 1149–55.
19. Kim TH, Kim YN, Kim HI, et al.: Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2017; 71: 81–6.
 20. Lamartina L, Deandreis D, Durante C, et al.: ENDOCRINE TUMOURS: Imaging in the follow-up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted approach. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(5): R185–202.
 21. Lang BH, Wong CK, Tsang JS, Wong KP & Wan KY. A systematic review and meta-analysis comparing surgically-related complications between robotic-assisted thyroidectomy and conventional open thyroidectomy. *Ann. Surg. Oncol*. 2014; 21: 850–861.
 22. Lee DY, Seok J, Jeong WJ, et al.: Prediction of thyroid hormone supplementation after thyroid lobectomy. *J Surg Res*. 2015; 193(1): 273–8.
 23. Lytrivi M, Kyrilli A, Burniat A, et al.: Thyroid lobectomy is an effective option for unilateral benign nodular disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 85(4): 602–8.
 24. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, et al.: Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014; 38(1): 68–79.
 25. Mazzaferri EL, Kloos RT: Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(4): 1447–63.
 26. Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Pisano R, Fosso A, Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for benign thyroid disease: an evidence-based review. *World J Surg*. 2008;32(7):1333–40.
 27. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al.: Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol*. 2016; 2(8): 1023–9.
 28. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid*. 2016; 26(1): 150–5.
 29. Randolph GW, Duh Q, Heller KS, et al.: The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012; 22(11): 1144–52.
 30. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al.: Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004; 28(3): 271–6.
 31. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al.: Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(18): 1663–73.
 32. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al.: Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 143(10): 1015–20.
 33. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND: Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017; 27(6): 751–6.
 34. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al.: Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(1): 132–8.
 35. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et al.: Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(6): 1001–5.
 36. Viola D, Materazzi G, Valerio L, et al.: Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(4): 1316–24.
 37. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Fourth Edition ed. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Welch HG, Doherty GM: Saving Thyroids – Overtreatment of Small Papillary Cancers. *N Engl J Med*. 2018; 379 (4): 310-312.

NHÂN 6 TRƯỜNG HỢP PHẪU THUẬT LẠI SAU PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TUYẾN GIÁP

NGÔ VIỆT THỊNH¹, PHẠM HÙNG², HUỖNH VĂN HUY³, TRẦN CHÍ TIẾN⁴

ABSTRACT

Endoscopic thyroidectomy is gaining greater acceptance because of its excellent cosmetic result. As the surgical skill and understanding of the endoscopic cervical anatomy has improved, the surgical indications for endoscopic thyroidectomy have recently expanded to small size thyroid cancer. Here in, we present 6 cases of patients who had reoperated after endoscopic thyroidectomy, especially one of that have recurrent cancers around the operative bed and subcutaneous tunnel after endoscopic thyroidectomy. So, application of endoscopic surgery for thyroid cancer has to be done in a very cautious manner.

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Tuyến giáp là một tuyến nội tiết có vai trò quan trọng trong việc phát triển của cơ thể. Bình thường tuyến giáp gồm 2 thùy nối với nhau bằng eo giáp, nằm ở mặt trước khí quản, ngang vòng sụn thứ 2-3. Tuyến giáp chịu ảnh hưởng của TSH thông qua cơ chế kiểm soát ngược và tiết ra T3, T4 và tham gia vào quá trình chuyển hóa của cơ thể.

Ngày nay phẫu thuật tuyến giáp chuẩn bao gồm: cắt thùy tuyến giáp, cắt giáp gần toàn bộ, cắt giáp toàn bộ và phẫu thuật nạo hạch cổ trong trường hợp ung thư di căn hạch cổ.

Trước thế kỷ XIX, phẫu thuật tuyến giáp được xem là một thách thức to lớn đối với phẫu thuật viên vì nhiều biến chứng. Theo dor Kocher người đầu tiên xác lập những nguyên tắc phẫu thuật tuyến giáp, giúp giảm đáng kể biến chứng sau mổ.

Ngày nay với sự tiến bộ của y khoa, có nhiều phương pháp phẫu thuật tuyến giáp như: mổ hở, phẫu thuật xâm lấn tối thiểu có hỗ trợ của video (MIVAT), phẫu thuật nội soi, Robotic và nhiều phương pháp xâm lấn tối thiểu xử lý bướu giáp lành tính như: RFA, Microwave, Laser.

Phẫu thuật nội soi tuyến giáp có nhiều cách tiếp cận khác nhau như đường vú nách, đường ngực, sau tai, đường miệng... Bên cạnh ưu điểm chung của phẫu thuật nội soi là ít xâm lấn còn đạt được kết quả thẩm mỹ nhờ sẹo mổ nhỏ, lại thực hiện ở vị trí được che khuất (ngực, miệng, v.v). Trong những năm gần đây phẫu thuật nội soi tuyến giáp được

thực hiện ngày càng nhiều, có nhiều tiến bộ về phương diện kỹ thuật và mở rộng về chỉ định. Ngoài các biến chứng của phẫu thuật nội soi tuyến giáp giống như mổ hở, còn những vấn đề khó khăn của phẫu thuật nội soi có thể gặp phải như: dính vùng cổ, gieo rắc bướu ở những lỗ trocar và những khó khăn khi phẫu thuật lại ở những bệnh nhân mà có chỉ định mổ lại là một trong các yếu tố cần quan tâm để chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm chia sẻ những kinh nghiệm với quý đồng nghiệp những khó khăn khi thực hiện phẫu thuật lại những bệnh nhân đã được phẫu thuật nội soi tuyến giáp trước đó.

Thực hiện đề tài này nhằm mục đích

Có khái niệm cơ bản về phẫu thuật cắt tuyến giáp.

Những khó khăn khi phẫu thuật lại ở những bệnh nhân đã mổ nội soi tuyến giáp.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Có 6 bệnh nhân khoa ngoại 6 Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM, được phẫu thuật tuyến giáp ở những bệnh nhân đã được phẫu thuật nội soi tuyến giáp trước đó ở các Bệnh viện khác nhau.

KẾT QUẢ

Tuổi

Tuổi trung bình 26,5, lớn nhất 41 tuổi, nhỏ nhất 21 tuổi.

Giới

Cả 6 bệnh nhân đều là nữ.

¹ TS.BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSCKI. BSĐT Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS.BSCKI. BSĐT Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẦU VÀ CŌ

Độ rộng phẫu thuật và giải phẫu bệnh sau mổ

STT	Độ rộng PTNS	Kích thước bướu	GPB
1	Cắt thùy P	3*4cm	PTC
2	Cắt bướu	4cm	PTC
3	Cắt thùy P	4cm	PTC
4	Cắt thùy T	3,5cm	PTC
5	Bóc nhân	Không rõ	PTC
6	Bóc nhân	Không rõ	Không rõ

Các phương pháp phẫu thuật lần 2

STT	Siêu âm lại	Độ rộng phẫu thuật
1	Còn mô giáp thùy T 6*20mm	CTBTG
2	Còn mô giáp 2 thùy, di căn hạch cổ 2 bên	CTBTG + NHC 2 bên + VI
3	Thùy P phẫu trọn	Cắt thùy T còn lại.

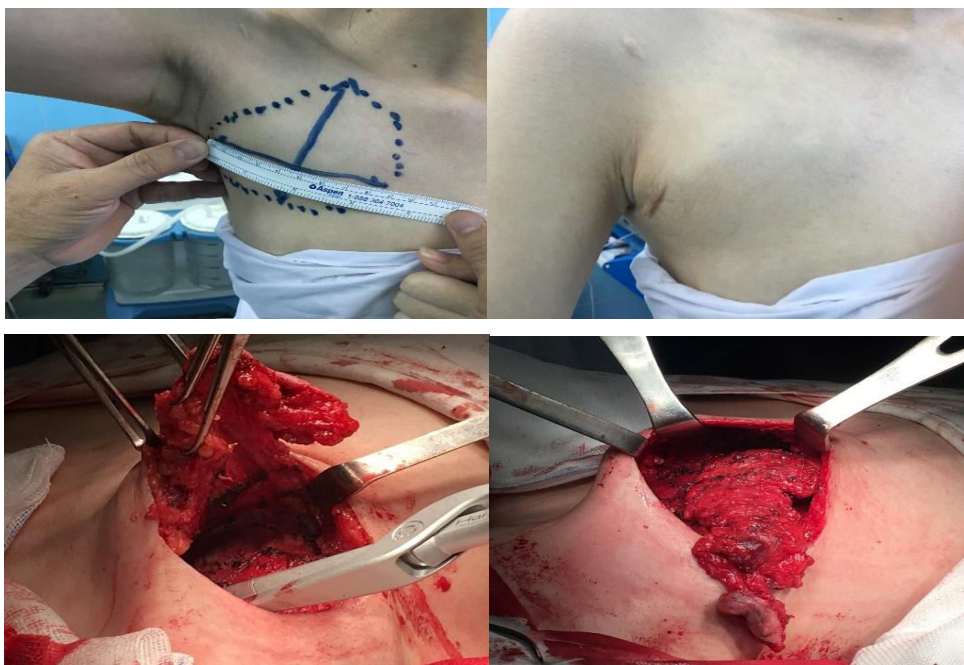
4	Thùy T phẫu trọn	Cắt thùy P còn lại.
5	Bướu giáp 2 thùy 1-3, 5cm	Cắt giáp gần trọn, GPB: Phình giáp
6	Nhiều khối tái phát thành ngực 1-4cm	Cắt rộng khối gieo rắc thành ngực

Biến chứng khàn tiếng sau mổ và hạ canxi máu

Khàn tiếng tạm thời	Hạ canxi máu tạm thời
3/6 (50%)	2/6 (33%)

Các vấn đề khác

Có 1 bệnh nhân phải phẫu thuật lần 3 cắt rộng hạch cổ VI (B,C) tái phát sau mổ lần 2 là 1 năm.



Hình bệnh nhân Ngô Thị D.T: (a), (b) – chuẩn bị bệnh nhân trước mổ; (c), (d) – khối tái phát thành ngực được cắt rộng.

BÀN LUẬN

Việc giảm độ dài sẹo mổ hay tránh một vết sẹo ở vùng trước cổ giúp đảm bảo hiệu quả thẩm mỹ cho những bệnh nhân có hạt giáp cần phẫu thuật. Trong nhiều năm qua, phẫu thuật nội soi đã bắt đầu thay thế dần các kỹ thuật phẫu thuật mổ hở thông

thường cho cả phẫu thuật vùng bụng và ngực. Trong lĩnh vực phẫu thuật vùng cổ, kỹ thuật mổ nội soi hoặc mổ xâm lấn tối thiểu hiện đang được áp dụng để điều trị bệnh lý tuyến giáp vì kết quả thẩm mỹ của nó.

Một số phương pháp tiếp cận đã được đưa ra cho phẫu thuật tuyến giáp nội soi, bao gồm tiếp cận đường nách, vú, vùng cổ và ngực trước^[7-10]. Khi nội soi tuyến giáp nội soi hiện đang dần trở nên phổ biến hơn, một số bác sĩ phẫu thuật đang cố gắng mở rộng chỉ định phẫu thuật nội soi cho các hạt giáp ác tính kích thước nhỏ. Gần đây Choi và cs^[11] báo cáo kết quả của họ về phẫu thuật nội soi tuyến giáp bằng cách tiếp cận đường vú nách cả hai bên cho 69 trường hợp ung thư tuyến giáp và 41 trường hợp bướu giáp lành tính. Họ kết luận rằng phương pháp này có thể là một lựa chọn phẫu thuật phù hợp ngay cả trong ung thư tuyến giáp có kích thước nhỏ (không lớn hơn 1cm).

Nhưng phẫu thuật nội soi tuyến giáp có một số hạn chế so với mổ hở tuyến giáp thông thường như không gian thao tác hẹp hơn, thời gian mổ lâu hơn và thời gian học kỹ thuật cũng lâu hơn. Quan trọng hơn, khả năng xử lý cũng như thao tác trực tiếp với hạt giáp trong mổ hở tuyến giáp dễ dàng hơn so với trong phẫu thuật tuyến giáp nội soi, vì so với các cơ quan khác thì tuyến giáp là cơ quan có kích thước tương đối nhỏ và nhu mô tuyến giáp lại rất dễ bị vỡ rách và chảy máu.

Về phương diện phẫu thuật điều trị ung thư, việc nạo hạch cổ đúng và đủ vẫn còn khó khăn và hầu như không thể thực hiện nạo hạch sạch và hoàn toàn trong phẫu thuật nội soi tuyến giáp, nếu như có vỡ hoặc rách mô bướu xảy ra, nguy cơ bướu gieo rắc lan rộng dọc theo khoang phẫu trường vừa mới được tạo ra là có thể xảy ra. Tái phát tại vị trí lỗ vào Trocar đã được báo cáo trong tất cả các chuyên khoa có thực hiện phẫu thuật nội soi, nhưng cơ chế chính xác của việc gieo rắc vẫn còn chưa được hiểu rõ^[12,13]. Theo đánh giá, nhiều yếu tố bao gồm như: khí bơm được sử dụng, sang chấn tại chỗ, thao tác trên mô bướu, đặc tính sinh học của bướu và kỹ năng phẫu thuật của phẫu thuật viên có liên quan đến việc tái phát^[12].

Trong một nghiên cứu thực nghiệm sử dụng tế bào ung thư được nuôi cấy, Ludemann và cộng sự^[14] cho rằng việc cấy ghép mô bướu là không liên quan với khí được bơm vào. Cũng như Halpin và cộng sự^[15] đã chứng minh rằng việc cấy ghép tại chỗ vào trocar là do sự vỡ rách của khối bướu trong quá trình thao tác và không liên quan đến việc tràn khí màng bụng. Mặc dù mẫu bệnh phẩm còn nguyên vẹn và túi bệnh phẩm không bị rách vẫn không thể loại trừ gieo rắc lỗ Trocar sau phẫu thuật nội soi ung thư đường mật; thao tác gây sang chấn lên mô bướu và kỹ năng phẫu thuật dường như là yếu tố quan trọng nhất cho việc tái phát bướu tại chỗ sau khi phẫu thuật nội soi.

Trong một nghiên cứu trên chuột, những thao tác gây sang chấn trên bướu có chủ ý trước khi cắt bỏ bướu dẫn đến hậu quả là tổn thương vị trí ngã vào dụng cụ nhiều hơn và tái phát tại vị trí rạch da nhiều hơn khi so sánh với kỹ thuật tỉ mỉ^[16]. Điều này cần được nhấn mạnh hơn trong phẫu thuật nội soi cho các hạt giáp lớn, phẫu thuật viên không thể sử dụng trực tiếp bàn tay của mình để cầm nắm bướu một cách thích hợp và từ đó bướu dễ bị tổn thương hơn do vỡ và bong tróc khi sử dụng các thiết bị dụng cụ nội soi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 ca tái phát ở vùng ngực, khối tái phát có kích thước lớn, chúng tôi đã cắt rộng khối tái phát, kèm cắt toàn bộ tuyến giáp. Trong 6 ca mổ lại, có 4 ca rất dính và rất khó bóc tách so với kỹ thuật mổ hở mà chúng tôi mổ lại và các biến chứng hạ canxi và tê tay cũng cao hơn so với những bệnh nhân được mổ hở và mổ lại.

Từ những trường hợp trên, khi thực hiện phẫu thuật nội soi tuyến giáp, cần lưu tâm tránh vỡ bướu trong quá trình phẫu thuật và sử dụng túi nhựa vinyl để lấy bệnh phẩm để tránh rơi vãi tế bào bướu. Chỉ định phẫu thuật nội soi cho ung thư tuyến giáp phải được thực hiện một cách rất thận trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kosugi C, Ono M, Saito N, et al. Port site recurrence diagnosed by positron emission tomography after laparoscopic surgery for colon cancer. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:1440–1443.
2. Itano O, Watanabe T, Jinno H, et al. Port site metastasis of sigmoid colon cancer after a laparoscopic sigmoidectomy: report of a case. *Surg Today*. 2003;33:379–382.
3. Vergote I, Marquette S, Amant F, et al. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:776–779.
4. Morice P, Camatte S, Larregain-Fournier D, et al. Port-site implantation after laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1167–1170.
5. Weyhe D, Belyaev O, Skawran S, et al. A case of port-site recurrence after laparoscopic adrenalectomy for solitary adrenal metastasis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2007;17:218–220.
6. Elbahnasy AM, Hoenig DM, Shalhav A, et al. Laparoscopic staging of bladder tumor: concerns about port site metastases. *J Endourol*. 1998;12:55–59.

7. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, et al. Endoscopic neck surgery by the axillary approach. *J Am Coll Surg*. 2000;191:336–340.
8. Inabnet WB III, Gagner M. Endoscopic thyroidectomy: supraclavicular approach. In: Gagner M, Inabnet WB III, eds. *Minimally Invasive Endocrine Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:44–54.
9. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, et al. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmetics. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000;10:1–4.
10. Takami H, Ikeda Y. Endoscopic thyroidectomy via an axillary or anterior chest approach. In: Gagner M, Inabnet WB III, eds. *Minimally Invasive Endocrine Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:56–63.
11. Choi JH, Kim SW, Chung KW, et al. Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. *World J Surg*. 2007;31:601–606.
12. Schaeff B, Paolucci V, Thomopoulos J. Port site recurrences after laparoscopic surgery. *Dig Surg*. 1998;15:124–134.
13. Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, et al. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. *World J Surg*. 1999;23:989–997.
14. Ludemann R, Watson DI, Smith E, et al. Tumor implantation during laparoscopy using different insufflation gases—an experimental study using cultured cancer cells. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2003;12:310–314.
15. Halpin VJ, Underwood RA, Ye D, et al. Pneumoperitoneum does not influence trocar site implantation during tumor manipulation in a solid tumor model. *Surg Endosc*. 2005;19:1636–1640.
16. Lee SW, Southall J, Allendorf J, et al. Traumatic handling of the tumor independent of pneumoperitoneum increases port site implantation rate of colon cancer in a murine model. *Surg Endosc*. 1998;12:828–834.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA SAU PHẪU THUẬT BẰNG ¹³¹I TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

NGUYỄN THÀNH LAM¹, VŨ VĂN THẾ², VI TRẦN DOANH², VŨ BÍCH HUYỀN², TRẦN BẢO NGỌC³

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau mổ bằng ¹³¹I. 2. Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến hành trên 87 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa được điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên từ năm 2011 đến năm 2018.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là $47,3 \pm 12,7$, nữ : nam = 4,8:1. 67% ung thư tuyến giáp là thể nhú, 63,2 % chưa có di căn, 32,2% di căn hạch cổ, 4,6% có di căn xa. 95,4% ở giai đoạn I, II và III. Mô giáp sót lại sau mổ trung bình là $3,52 \pm 1,73g$. Bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau điều trị 1, 2, 3 và trên 3 liều ¹³¹I là 60,9% , 79,3%, 87,4% và 92%. Tổng liều điều trị trung bình chúng tôi đã sử dụng là $112,5 \pm 31,2mCi$, số lần điều trị trung bình là $1,83 \pm 0,3$ lần. Ở bệnh nhân chưa có di căn xa, liều ¹³¹I từ 30-50mCi có giá trị hủy mô giáp còn sót như liều 100mCi. Kết quả điều trị ở bệnh nhân < 45 tuổi tốt hơn \geq 45 tuổi, bệnh nhân chưa có di căn và di căn hạch cổ tốt hơn có di căn xa, giai đoạn I, II, III tốt hơn giai đoạn IV, bệnh nhân có: mô giáp còn sót < 2g tốt hơn mô giáp sót \geq 2g, Tg < 10ng/dL tốt hơn Tg \geq 10ng/dL, TgAb < 100IU/mL tốt hơn TgAb \geq 100IU/mL.

Kết luận: Liều ¹³¹I thấp (30-50mCi) có hiệu quả điều trị tương tự liều cao (100mCi) ở bệnh nhân chưa có di căn xa. 60,9% bệnh nhân có kết quả tốt ngay sau 1 liều ¹³¹I. Với liều điều trị trung bình cho một bệnh nhân là $112,5 \pm 31,2mCi$, sau $1,83 \pm 0,3$ lần điều trị, 92 % trường hợp đáp ứng hoàn toàn. Bệnh nhân trẻ hơn 45 tuổi, chưa có di căn xa, ung thư ở các giai đoạn sớm, mô giáp còn sót ít sau mổ, nồng độ Tg, TgAb thấp có đáp ứng với phương pháp điều trị tốt hơn.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, ¹³¹I, Thyroglobulin, Anti Thyroglobulin, xạ hình toàn thân.

SUMMARY

The treatment results of differentiated thyroid carcinoma post-thyroidectomy with ¹³¹I at Thai Nguyen Oncology Centre

Objectives: 1. To evaluate treatment results of differentiated thyroid carcinoma patients post-thyroidectomy with ¹³¹I. 2. To study some factors related to treatment results.

Materials and method: A descriptive study was conducted on 87 differentiated thyroid carcinoma patients treated at Thai Nguyen oncology centre from 2011 to 2018.

Results: Medial age of patients was 47.3 ± 12.7 , female: male = 4.8: 1. 67% were papillary thyroid carcinoma, 63.2 % had no metastases, 32.2 % had cervical nodal metastases, 4.6% had distant metastases. 95.4 % of patients were in stage I, II, III. Post-operative thyroid remnants were $3.52 \pm 1.73g$. The rates of patients responding completely after 1, 2, 3 and over 3 doses of ¹³¹I were 60.9 %, 79.3%, 87.4% and 92% respectively. Medial total treatment dose of ¹³¹I used was $112.5 \pm 31.2mCi$, medial treatment times were 1.83 ± 0.3 times. In patients with no distant metastases, the thyroid remnant ablation of ¹³¹I with doses from 30 to 50 mCi was as well as with dose of 100mCi. The treatment results in patients under 45 years were better than in patients over 45 years, in patients with no metastases and cervical nodal metastases were better than in patients with distant metastases, in patients in stage I, II and III were better than in patients in stage IV, in patients with thyroid remnants < 2g were better than in patients with those \geq 2g, in patients with serum Tg <10ng/dL or serum TgAb < 100IU/mL were better than in patients with those \geq 10ng/dL or \geq 100IU/mL respectively.

¹ ThS.BS Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên

² Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên

³ Bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Conclusion: The treatment effectiveness of ^{131}I with low dose (30-50 mCi) was equivalent to high dose of 100mCi in patients with no distant metastases. 60.9% of patients had good results after only 1 dose of ^{131}I . With medial dose of $112.5 \pm 31.2\text{mCi}$ of ^{131}I , after 1.83 ± 0.3 treatment times, 92% patients was responded completely. Patients were younger than 45 years, patients with no distant metastases, in earlier stages of cancer, with less thyroid remnants, with lower levels of serum Tg or serum TgAb responded better than to the treatment.

Keywords: Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC), ^{131}I , Thyroglobulin (Tg), Anti Thyroglobulin (TgAb), Whole Body Scan (WBS).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp tuy chỉ chiếm 1% trong các bệnh ung thư nói chung nhưng hay gặp nhất trong ung thư các tuyến nội tiết. Gần đây bệnh có xu hướng tăng nhanh, đứng thứ 6 trong 10 loại ung thư hay gặp nhất. Tỷ lệ mắc ở nữ cao gấp nhiều lần nam, lứa tuổi hay gặp là trên 45 tuổi và dưới 20 tuổi.

Ung thư tuyến giáp có 3 loại chính: Thể biệt hóa (chiếm 80-90%), bao gồm thể nhú, thể nang và thể hỗn hợp nhú-nang. Đây là thể tiến triển âm thầm, phát hiện sớm có thể chữa khỏi hoàn toàn. Thể tủy (chiếm 5-10%), phát sinh từ các tế bào cận nang (tế bào C), có thể kiểm soát được khi chưa lan tràn. Thể kém biệt hóa (chiếm 1-2%), tiến triển và lan tràn nhanh, tiên lượng xấu. Ngày nay với nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có thể phát hiện sớm và điều trị hiệu quả. Quy trình điều trị: Với những trường hợp bệnh nhân trẻ dưới 45 tuổi, bệnh ở giai đoạn I mà u có đường kính < 1cm, giới hạn trong tuyến là mổ cắt thùy, eo giáp, bổ sung hormone giáp và theo dõi sau mổ. Với bệnh giai đoạn cuối, di căn xa nhiều nơi, thể trạng suy kiệt thì chăm sóc giảm nhẹ là ưu tiên hàng đầu. Các trường hợp khác, liệu trình điều trị bao gồm: mổ cắt toàn bộ tuyến giáp (nạo vét hạch di căn nếu có) + xạ trị ^{131}I sau 2-4 tuần (khi TSH máu > 30 $\mu\text{IU/mL}$) + hormone giáp thay thế.

Trong nước và trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên bắt đầu quy trình điều trị từ năm 2011 và thu được những kết quả rất khả quan nhưng chưa có tổng kết, đánh giá một cách hệ thống.

Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau mổ cắt toàn bộ tuyến giáp bằng ^{131}I .
2. Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau mổ điều trị bằng ^{131}I tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên từ tháng 04/2011 đến tháng 04/2018.

* *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:* Bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau mổ cắt toàn bộ tuyến giáp, có TSH $\geq 30\mu\text{TU/mL}$ được làm đủ các xét nghiệm cần thiết để điều trị bằng ^{131}I . Những bệnh nhân này sau điều trị được khám, xét nghiệm lại định kỳ mỗi 6 tháng để đánh giá kết quả điều trị.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Bệnh nhân không có chỉ định điều trị bằng ^{131}I (đang có thai, đang cho con bú), bệnh nhân được theo dõi không đầy đủ sau điều trị.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả.

Chọn mẫu

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu dựa trên các tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ và trong thời gian trên, tiến hành lấy mẫu tích lũy đến khi đủ cỡ mẫu nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Tuổi, giới của bệnh nhân.

Thể mô bệnh học.

Giai đoạn bệnh, mức độ di căn (chưa di căn, di căn hạch cổ, di căn xa).

Liều ^{131}I trung bình, số liều điều trị, tổng liều cho mỗi bệnh nhân.

Thời gian theo dõi sau điều trị.

Đáp ứng với 1 và các liều ^{131}I , sau theo dõi: 6 tháng-7 năm.

Tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị.

Kết quả điều trị theo độ tuổi, giới, thể mô bệnh học, mức độ di căn, giai đoạn bệnh, khối lượng mô giáp còn sót, mức TSH, Tg, TgAb trước điều trị.

Các bước tiến hành

Bệnh nhân được khám, làm đủ các xét nghiệm thường quy, đánh giá tình trạng bệnh trước điều trị bằng ^{131}I .

Chỉ định liều điều trị khi TSH máu $\geq 30\mu\text{IU/mL}$.

Cho bệnh nhân uống liều điều trị rồi về phòng cách ly có che chắn phóng xạ để theo dõi theo đúng quy trình kỹ thuật chuyên ngành Y học hạt nhân của Bộ Y tế (2014). Bệnh nhân ra viện khi suất liều đo cách vùng tuyến giáp $1\text{m} < 50\mu\text{Sv/h}$.

Bệnh nhân được uống Levothyroxin $2-4\mu\text{g/kg/24h}$ sau uống liều ^{131}I từ 3-5 ngày liên tục và tạm dừng 1 tháng trước mỗi đợt đến khám lại.

Xét nghiệm thường quy, định lượng Tg, TgAb bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên và xạ hình toàn thân tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

Đánh giá kết quả điều trị: (sau 1 liều ^{131}I và sau các liều)

+ Đáp ứng hoàn toàn: Tg (-) (Tg $< 10\text{ ng/mL}$) + TgAb (-) (TgAb $< 100\text{ IU/mL}$) + xạ hình toàn thân (-): (không có ổ tập trung hoạt độ phóng xạ bất thường trong cơ thể): Hủy hết mô giáp sót, không còn di căn.

+ Đáp ứng không hoàn toàn: Tg và/hoặc TgAb (+) và/hoặc xạ hình toàn thân (+)/ (-), Tg và TgAb (-) + xạ hình toàn thân (+): Chưa hoặc không hủy được mô giáp sót và/ hoặc ổ di căn.

+ Tái phát: Tg và/hoặc TgAb (+) trở lại và/hoặc xạ hình toàn thân (+) trở lại/ (-), Tg và TgAb (-) + xạ hình toàn thân (+) trở lại.

Sau mỗi liều điều trị 6 tháng, nếu còn sót mô giáp, di căn hoặc tái phát và thể trạng bệnh nhân cho phép thì tiếp tục dùng liều ^{131}I khác.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 for Windows.

Đạo đức nghiên cứu

Kỹ thuật được thực hiện theo đúng quy trình. Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân được giải thích, hướng dẫn kỹ. Các xét nghiệm đều là thường quy và cần thiết.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Một số đặc điểm của bệnh nhân trước điều trị.

Bảng 1. Tuổi, giới của bệnh nhân nghiên cứu

Độ tuổi	Nữ		Nam		Chung	
	Bệnh nhân	Tỷ lệ %	Bệnh nhân	Tỷ lệ %	Bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 45	33	37,9	8	9,2	41	47,1
≥ 45	39	44,8	7	8,1	46	52,9
Chung	72	82,7	15	17,3	87	100

Tuổi trung bình: $47,3 \pm 12,7$ (Tuổi thấp nhất: 18 Tuổi cao nhất: 74)

Nhận xét: Bệnh nhân nữ gặp nhiều hơn nam (nữ chiếm 82,7%). Tỷ lệ nữ: nam = 4,8: 1. Độ tuổi từ 45 trở lên gặp có phần nhiều hơn (52,9%).

Bảng 2. Thể mô bệnh học của bệnh nhân nghiên cứu

Thể mô bệnh học	Số bệnh nhân (n = 87)	Tỷ lệ %
Nhú	67	77
Nang	14	16,1
Hỗn hợp	6	6,9

Nhận xét: Thể nhú chiếm đa số (77%).

Bảng 3. Mức độ di căn ở bệnh nhân trước điều trị

Mức độ di căn	Số bệnh nhân (n = 87)	Tỷ lệ %
Chưa di căn	55	63,2
Di căn hạch cổ	28	32,2
Di căn xa	4	4,6

Nhận xét: Bệnh nhân chưa di căn chiếm tỷ lệ cao nhất (63,2%), di căn hạch cổ (32,2%), ít gặp di căn xa (4 trường hợp: di căn phổi, xương, hạch trung thất).

Bảng 4. Giai đoạn bệnh (theo AJCC 2002) ở bệnh nhân trước điều trị

Giai đoạn ung thư	Số bệnh nhân (n = 87)	Tỷ lệ %	
Giai đoạn I, II, III	Giai đoạn I	37	42,5
	Giai đoạn II	22	25,3
	Giai đoạn III	24	27,6
Giai đoạn IV	Giai đoạn IV	4	4,6

Nhận xét: Đa số bệnh nhân ở các giai đoạn I, II, III, nhiều nhất là giai đoạn I (42,5%), 4 trường hợp ở giai đoạn IV (4 trường hợp là nữ, ≥ 45 tuổi, di căn xa).

Bảng 5. Khối lượng mô giáp còn sót lại sau mổ (xác định bằng siêu âm)

Chỉ tiêu nghiên cứu	Giá trị trung bình	Bệnh nhân còn mô giáp sót < 2g	Bệnh nhân còn mô giáp sót ≥ 2g
Mô giáp sót sau mổ (g)	3,52 ± 1,73	50 (57,5%)	37 (42,5%)

Nhận xét: Mô giáp còn sót lại sau mổ trung bình là 3,52 ± 1,73 g, có 42,5% bệnh nhân còn mô giáp sót ≥ 2g.

Bảng 6. Nồng độ TSH, Tg, TgAb ở bệnh nhân sau mổ, trước điều trị

Chỉ tiêu nghiên cứu	Giá trị trung bình	Bệnh nhân có chỉ số ở mức thấp	Bệnh nhân có chỉ số ở mức cao
TSH (μIU/mL)	78,6 ± 19,3	< 75: 56 (64,4%)	≥ 75: 31 (35,6%)
Tg (ng/mL)	12,7 ± 8,1	< 10: 51 (58,6%)	≥ 10: 36 (41,4%)
TgAb (IU/mL)	62,3 ± 23,5	< 100: 78 (89,7%)	≥ 100: 9 (10,3%)

Nhận xét: Chỉ có 9 trường hợp (chiếm 10,3% số bệnh nhân) có TgAb từ 100IU/mL trở lên (gặp ở 4 trường hợp có di căn xa và 5 trường hợp còn sót nhiều mô giáp). 36/87 bệnh nhân có Tg ≥ 10ng/dL và 31/87 trường hợp có TSH ≥ 75μIU/mL.

Kết quả điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau mổ bằng ¹³¹I

Bảng 7. Kết quả điều trị sau 6 tháng uống liều ¹³¹I đầu tiên

Liều ¹³¹ I	n	Đáp ứng hoàn toàn		Đáp ứng không hoàn toàn		p
		Bệnh nhân	Tỷ lệ %	Bệnh nhân	Tỷ lệ %	
30 - 50 mCi	48	30	62,5	18	37,5	>0,05
100mCi	35	23	65,7	12	34,3	
150mCi	4	0	0	4	100	
Chung	87	53	60,9	34	39,1	

Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Bảng 10. Đáp ứng của bệnh nhân với liều điều trị đầu tiên theo một số yếu tố

Yếu tố nghiên cứu	Chỉ tiêu nghiên cứu	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng không hoàn toàn	p
Giới	Nữ	44	28	>0,05
	Nam	9	6	
Độ tuổi	< 45	30	11	< 0,05

Nhận xét: 4 trường hợp di căn xa uống liều 150mCi chưa có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn sau 1 liều điều trị. Trong 83 trường hợp chưa có di căn xa có 48 bệnh nhân được chỉ định liều 30-50 mCi và 35 bệnh nhân được chỉ định liều 100mCi. Liều 100mCi cho kết quả tốt hơn liều 30-50mCi chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 8. Liều ¹³¹I điều trị, số lần điều trị và thời gian theo dõi sau điều trị

Chỉ tiêu nghiên cứu	Trung bình	ít nhất	Nhiều nhất
Tổng liều ¹³¹ I cho 1 bệnh nhân (mCi)	112,5 ± 31,2	30	750
Số lần điều trị ¹³¹ I (lần)	1,83 ± 0,3	1	5
Thời gian theo dõi (năm)	3,15 ± 0,64	1	7

Nhận xét: Liều trung bình của các lần điều trị chúng tôi đã áp dụng là 112,5 ± 31,2mCi, trung bình mỗi bệnh nhân đã điều trị 1,83 ± 0,3 lần, thời gian theo dõi trung bình được 3,15 ± 0,64 năm.

Bảng 9. Tỷ lệ đáp ứng sau các liều ¹³¹I trong thời gian theo dõi

Sau liều ¹³¹ I	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng không hoàn toàn	Tái phát
1	53 (60,9%)	34 (39,1%)	0 (0%)
2	16 (53 + 16 ⇔ 79,3%)	18 (20,7%)	0 (0%)
3	7 (53 + 16 + 7 ⇔ 87,4%)	11 (12,6%)	0 (0%)
>3	4 (53 + 16 + 7 + 4 ⇔ 92%)	7 (8%)	0 (0%)

Nhận xét: Sau các lần điều trị ¹³¹I, tỷ lệ trường hợp bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn tăng lên (79,3% sau 2 liều, 87,4% sau 3 liều, 92% sau trên 3 liều), chưa thấy có tái phát, chưa có bệnh nhân nào tử vong trong thời gian theo dõi.

	≥ 45	23	23	
Thể mô bệnh học	Nhú	41	26	>0,05
	Nang + hỗn hợp	12	8	
Giai đoạn bệnh	I, II, III	53	30	<0,05
	IV	0	4	
Mô giáp còn sót	< 2g	36	14	<0,05
	≥ 2g	17	20	
TSH	< 75 µIU/mL	37	19	>0,05
	≥ 75 µIU/mL	16	15	
Tg	< 10 ng/dL	36	15	<0,05
	≥ 10 ng/dL	17	19	
TgAb	< 100 IU/mL	51	27	<0,05
	≥ 100 IU/mL	2	7	
Mức độ di căn				(1, 2) > 0,05
	Chưa di căn(1)	34	21	(1, 3) < 0,05
	Di căn hạch (2)	19	13	(2,3) < 0,05
	Di căn xa (3)	0	4	

Nhận xét: Kết quả sau 1 liều điều trị ban đầu đáp ứng ở bệnh nhân có tuổi trẻ < 45 tuổi tốt hơn so với bệnh nhân ≥ 45 tuổi, chưa có di căn xa tốt hơn có di căn xa, bệnh ở các giai đoạn I, II, III tốt hơn ở giai đoạn IV, bệnh nhân có mô giáp còn sót < 2g tốt hơn bệnh nhân có mô giáp sót ≥ 2g, bệnh nhân có Tg < 10ng/dL, TgAb < 100 IU/mL tốt hơn bệnh nhân có Tg ≥ 10ng/dL, TgAb ≥ 100IU/mL. Kết quả khác nhau về giới, thể mô bệnh học, nồng độ TSH sau mổ, trước điều trị ¹³¹I chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 11. Tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị

Tác dụng không mong muốn	Liều 30 - 50 mCi	Liều ≥ 100 mCi	Chung
Buồn nôn	4 (2,5%)	14 (8,8%)	18 (11,3%)
Đau đầu	3 (1,9%)	10 (6,3%)	13 (8,2%)
Viêm tuyến nước bọt	0 (0%)	7 (4,4%)	7 (4,4%)
Viêm đường tiết niệu	0 (0%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)
Giảm số lượng các tế bào máu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Nhận xét: Trong 159 lượt điều trị, các tác dụng không mong muốn rất ít gặp và thường nhẹ, bệnh nhân uống liều cao (≥ 100mCi) hay gặp hơn. Các trường hợp buồn nôn, đau đầu chỉ uống thuốc chống nôn, giảm đau 1-2 lần là hết, viêm tuyến nước bọt, viêm đường tiết niệu bệnh nhân tự khỏi sau 1 – 2 ngày. Chưa gặp trường hợp nào giảm số lượng hồng cầu, bạch cầu hoặc tiểu cầu trong thời gian theo dõi.

BÀN LUẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là 47,3 ± 12,7, cao hơn so với một số nghiên cứu của các tác giả trong nước^[1,2,3]. Giống như nhiều nghiên cứu khác, bệnh gặp ở nữ nhiều hơn nam, thể nhú nhiều hơn thể nang, các giai đoạn I, II, III nhiều hơn giai đoạn IV. Sau mổ cắt toàn bộ tuyến giáp, trước xạ trị bằng ¹³¹I mô giáp còn sót lại ít (trung bình 3,52 ± 1,73 g), nồng độ TSH trung bình 78,6 ± 19,3µIU/mL, Tg trung bình 12,7 ± 8,1ng/dL. Chỉ có 10,3% bệnh nhân có TgAb ≥ 100IU/mL.

Bệnh nhân của chúng tôi đáp ứng hoàn toàn sau 1 liều ¹³¹I là 60,9 %, sau 2 liều là 79,3%. Nghiên cứu của Mai Trọng Khoa: sau 1 liều đáp ứng hoàn toàn là 71% (sau 2 liều là 77,2%)^[2], nghiên cứu của Trần Văn Thiệp trên 140 bệnh nhân uống liều 30 mCi: sau ≥ 2 liều đáp ứng hoàn toàn là 70,3%^[3], của Lin J. D. là 82%^[6]. Một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 1 liều ¹³¹I thấp hơn: Apichaya Claimon là 32,9%^[4], Nguyễn Thị Lan Hương là 49,4% (87,6 % sau 3 liều)^[1]. Sau nhiều liều điều trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng dần: sau 5 liều 92% bệnh nhân của chúng tôi đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ này tương tự như của Lin J. D. là 94%

sau 3 liều^[6], của Trần Văn Thiệp là 91,4% sau hơn 3 liều^[3].

Các tác giả cũng thấy rằng có một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bệnh nhân chưa có di căn xa, kết quả ở bệnh nhân uống liều 30-50mCi và 100mCi không khác biệt rõ rệt. Nhiều tác giả khác cũng thấy dùng liều thấp (30mCi) so với liều cao (100mCi) đều đạt được kết quả tương tự, nhất là ở bệnh nhân chưa có di căn^[2,3,6]. Chúng tôi thấy rằng bệnh nhân trẻ dưới 45 tuổi đáp ứng điều trị tốt hơn với bệnh nhân tuổi trên 45. Điều này giống như nhận xét của 1 số tác giả^[4,6,8], song Mai Trọng Khoa^[2] chưa thấy sự khác biệt của kết quả điều trị theo độ tuổi. Nguyễn Thị Lan Hương, Kai Guo thấy nữ đáp ứng tốt hơn nam^[1,5], Mai Trọng Khoa^[2] thấy rằng thể nữ đáp ứng tốt hơn thể nam với liều ¹³¹I thấp còn với liều cao thì đáp ứng như nhau. Kết quả của chúng tôi chưa thấy có sự khác biệt này. Lượng mô giáp sót nhiều hay ít sau mổ hoàn toàn có ảnh hưởng đến kết quả hủy mô giáp hay kết quả điều trị bằng ¹³¹I nói cách khác phẫu thuật càng triệt để kết quả điều trị bằng ¹³¹I càng tốt^[1,2,5]. Đào Thị Bích Thủy (2005) nhận thấy bệnh nhân còn mô giáp sót < 3g hiệu quả của ¹³¹I tốt hơn những trường hợp ≥ 3g, Lin J. D. thấy đáp ứng điều trị ở bệnh nhân mổ cắt toàn bộ tuyến giáp tốt hơn ở bệnh nhân mổ cắt không toàn bộ tuyến giáp^[6]. Bên cạnh đó, mức độ di căn và giai đoạn bệnh cũng ảnh hưởng nhiều đến kết quả điều trị. Lin J. D thấy bệnh nhân giai đoạn I, II, III đáp ứng tốt hơn giai đoạn IV^[6], Thamnirat K. thấy bệnh nhân giai đoạn I đáp ứng tốt hơn^[8] Na Liu^[7], Kai Guo^[5] thấy bệnh nhân có di căn xa đáp ứng kém hơn, còn bệnh nhân của chúng tôi ở giai đoạn IV, có di căn xa đáp ứng kém hơn. Lin J. D thấy nhóm bệnh nhân có Tg trung bình 27,3 ± 4,5ng/dL đáp ứng tốt hơn nhóm có Tg trung bình 78,1 ± 29,3ng/dL, Nguyễn Thị Lan Hương thấy nhóm có Tg < 10ng/dL, Apichaya Claimon thấy nhóm có Tg < 20ng/dL, Na Liu thấy nhóm có Tg < 3,525ng/mL, Thamnirat K thấy nhóm có Tg < 30ng/dL, đáp ứng điều trị tốt hơn^[1,4,7,8]. Na Liu cũng thấy nhóm có TSH < 99,7μIU/mL đáp ứng tốt hơn^[7] nhóm có TSH ≥ 99,7μIU/mL. Nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân có Tg < 10ng/dL đáp ứng tốt hơn nhóm có Tg ≥ 10ng/dL, 9 trường hợp có TgAb ≥ 100IU/mL đáp ứng điều trị kém hơn.

Chúng tôi nhận thấy trong số bệnh nhân nghiên cứu những bệnh nhân tuổi dưới 45 thường ở các giai đoạn I, II của bệnh và có đáp ứng điều trị tốt hơn, những bệnh nhân có mô giáp còn sót nhiều, giai đoạn muộn di căn xa thường có Tg hoặc TgAb tăng cao và có đáp ứng với điều trị kém hơn. Nhiều tác giả đã chỉ ra nồng độ Tg thường tỷ lệ thuận với lượng mô giáp còn sót sau mổ và các ổ ung thư tái phát hoặc di căn, TgAb gặp nhiều hơn ở bệnh nhân

có di căn xa và sự có mặt của TgAb có thể làm Tg thấp một cách giả tạo. Việc hủy mô giáp sót và ổ nhỏ di căn nhờ tác dụng tia β của ¹³¹I, quang chạy tia β trong tổ chức ngăn vì thể những trường hợp lượng mô giáp còn sót nhiều, di căn xa, di căn ổ lớn, nhiều ổ thì hiệu quả điều trị của ¹³¹I bị hạn chế.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tác dụng không mong muốn của điều trị bằng ¹³¹I rất ít gặp và gặp khi dùng liều cao. Nhiều tổng kết trong nước cũng như trên thế giới qua thời gian lâu dài và số lượng lớn bệnh nhân đã cho thấy phương pháp điều trị đơn giản, hiệu quả, an toàn. Các tác dụng phụ và biến chứng sớm rất hiếm gặp và thường nhẹ, trong nước chưa thấy báo cáo nào về ảnh hưởng đến các dòng tế bào máu, ức chế tủy xương, đột biến di truyền cũng như gây ung thư khác.

KẾT LUẬN

Liều ¹³¹I thấp (30-50mCi) có hiệu quả điều trị tương tự liều cao (100mCi) ở bệnh nhân chưa có di căn xa. 60,9% bệnh nhân có kết quả tốt ngay sau 1 liều ¹³¹I. Với liều điều trị trung bình cho một bệnh nhân là 112,5 ± 31,2mCi, sau 1,83 ± 0,3 lần điều trị, 92% trường hợp đáp ứng hoàn toàn.

Bệnh nhân trẻ hơn 45 tuổi, chưa có di căn xa, ung thư ở các giai đoạn sớm, mô giáp còn sót ít sau mổ, nồng độ Tg, TgAb thấp có đáp ứng với phương pháp điều trị tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Lan Hương: (2013): “Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật bằng ¹³¹I tại Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 4, trang 54- 59.
2. Mai Trọng Khoa, Phan Sỹ An, Trần Đình Hà và cộng sự (2006): “Hiệu quả của ¹³¹I trong điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa”. Tạp chí Y học lâm sàng, số đặc san, trang 13 - 22.
3. Trần Văn Thiệp, Trần Đặng Ngọc Linh, Nguyễn Thành Công, Nguyễn Hữu Phúc (2013): “Hiệu quả diệt giáp bằng ¹³¹I liều thấp sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 4, trang 119 - 125.
4. Apichaya Claimon, Pawana Pusuwan, Benjapa Khiewvan (2017): ‘Factors influencing the success of the first radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma’. Journal of the medical association of Thailand, 100(2), pp. 207 - 218.
5. Kai Guo, Zhuoying Wang (2014): ‘Risk factors influencing the recurrence papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-

- analysis'. *Int J. Clin Exp Pathol.* 7(9), pp. 5393 - 5403.
6. J. D. Lin, P. F. Kao, T. C. Chao (1998): 'The effects of radioactive iodine in thyroid remnant ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma'. *The British Journal of Radiology.* 71(843), pp. 307 – 313.
 7. Na Liu, Zhaowei Meng, Qiang Jia, Jian Tan et al (2016): 'Multiple - factor analysis of the first radioactive iodine therapy in post-operative patients with differentiated thyroid cancer for achieving a disease-free status'. *Scientific Report.* 6, pp. 1 – 7.
 8. Thamnirat K., Utamakul C., Chamroonrat W., Kositwattanarek A., Anongpomjossakul Y., Sritara C. (2015): 'Factors affecting disease – free status of differentiated thyroid carcinoma patients'. *Asian Pac J Cancer Prev.* 16(2), pp. 737 - 740.

UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP KHÔNG PHẢI THỂ TỬY MANG TÍNH GIA ĐÌNH

TRẦN HÒA¹

Familial non-medullary thyroid carcinoma: FNMTc

Familial non-medullary thyroid cancer (FNMTc) comprises about 5-15% of NMTC is a heterogeneous of diseases including both non-syndromic and syndrom forms, Non-syndromic FNMTc tends to manifest paillary thyroid carcinoma, usually multifocal and bilateral. Several high-penetrance genes for FNMTc have been indentified but they are often confined to a few or single families and other susceptibility loci appear to play a small part, conferring only small increments in risk. Familial susceptibility is like to be due to a combination of genetic and environmental influences. The current focus of research in FNMTc is to charactetise the susceptibility genes and their role in carcinogenesis. FNMTc can also occur as a part of multitumor genetic syndromes such as familial adenomatous polyposis, Cowden's syndrome, Werner's syndrome and Carney complex. There tend to present at an early age and are multicentric and bilateral with distinct pathology. The clinical evaluaion of these patients is similar to that for most patients with a thyroid nodule.

Vấn đề di truyền trong ung thư biểu mô tuyến giáp thường được đề cập trong ung thư biểu mô thể tửy. Tuy nhiên, khoảng thập niên 80 của thế kỷ 20 vấn đề di truyền trong ung thư biểu mô tuyến giáp loại biệt hóa đã được lưu tâm và ghi nhận khi mà ung thư tuyến giáp là một trong các loại ung thư có tần suất mắc bệnh tăng nhanh mà hầu hết là ung thư tuyến giáp PTC người ta ước tính có đến 1% dân số nước Mỹ sẽ bị ung thư tuyến giáp trong phần còn lại của cuộc đời.

Những nghiên cứu dịch tễ cho thấy rằng nguy cơ bị ung thư tuyến giáp tăng từ 5 - 10 lần cao hơn ở những cá nhân thể hệ 1 trong những gia đình có người bị ung thư tuyến giáp so với người bình thường. Nguy cơ càng cao hơn khi có anh chị em ruột bị bệnh.

1 số lớn trường hợp bị FNMTc có tính chất lâm sàng không giống với những trường hợp bị K giáp lẻ tẻ thường thể hiện ở lứa tuổi mắc bệnh sớm hơn, đảo ngược giới tính kích thước u lớn, nhiều u, tính chất sinh học u có độ ác cao, hay tái phát thời gian sống không bệnh của bệnh nhân FNMTc thấp hơn so với 1 bệnh lẻ tẻ.

Đã có nhiều nghiên cứu xác định có sự thay đổi Nhiễm sắc thể liên quan đến FNMTc. Trong 1 thống kê ở Mỹ cho thấy có trên 3 thành viên trong 1 gia đình ở thể hệ 1 có ảnh hưởng đến 94% trường hợp ung thư, chỉ 2 thành viên trong gia đình ảnh hưởng đến 62-69% trường hợp ung thư có đột biến gen.

Những tiến bộ có ý nghĩa nghiên cứu về những hiểu biết phân tử ở những người tăng sinh tuyến giáp bắt đầu từ những năm cuối của thập kỷ 1980, đột biến điểm RAS được phát hiện đầu tiên vào năm 1988, sau đó là PAX8-PPAR8 fusion ở trên bệnh nhân ung thư biểu mô thể nang (FTC) và U tuyến nang (FA).

Mặc khác có 1 tỷ lệ có ý nghĩa ở ung thư biểu mô thể nhú (PTC) đặc biệt là nhóm biến đổi kinh điển có thể hiện đột biến RET-PTC fusion và BRAFV600E, 43% ung thư biểu mô thể nhú có thay đổi nang (FVPTC) có đột biến RAS và tăng/ giảm Akin ở 1 phần nhiễm sắc thể ở bệnh nhân FA/ FTC.

Vào năm 2014 nhóm FVPTC có tỉ lệ đột biến cao RAS và dấu hiệu phân tử giống RAS không giống với các phân nhóm khác của PTC được phát hiện.

Trong bệnh lý FNMTc được biểu hiện ở 2 nhóm bệnh

FNMTc có liên quan đến 1 số hội chứng ung thư gia đình.

FNMTc không liên quan đến 1 số hội chứng ung thư gia đình.

NHỮNG TRƯỜNG HỢP FNMTc CÓ LIÊN QUAN ĐẾN 1 SỐ HỘI CHỨNG UNG THƯ GIA ĐÌNH

Hội chứng Cowden (CS)

Hội chứng này có liên quan đến 1 số u lành hoặc u ác ở 1 loạt cơ quan trong cơ thể và là rối

¹ BS. Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh-Bệnh viện C Đà Nẵng

loạn mang tính trội, nguyên nhân do đột biến ở PTEN: gen ức chế u khu trú ở nhiễm sắc thể 10q23.3 hoặc 10q22-23. Ngoài ra còn phát hiện thêm một số gen khác ví dụ như gen SDH, PIK3CA, AKT1, KUN và SEC23B. Đột biến này không gặp trong những trường hợp ung thư giáp lẻ tẻ.

Về mặt lâm sàng được mang những đặc điểm như hình thái và phát triển nhiều tổn thương dạng nghịch phôi và carcinoma giáp, vú và nội mạc tử cung. Ung thư giáp là tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng này, có ít nhất là 2/3 bệnh nhân bị CS có tác động hình thành các bệnh lý tuyến giáp bao gồm phình giáp đa nhân, đa nhân dạng tuyến, u tuyến, FC và ít gặp hơn là ung thư biểu mô thể nhú (PTC). Đa số các tổn thương giáp đều có nguồn gốc từ tế bào nang, hình thái học thể hiện đa ổ, hai bên và thay đổi từ lành đến ác.

CS có liên quan đến đa nhân giáp dạng tuyến ở 2 bên với nhiều nốt lan tỏa hầu hết là nốt nhỏ nhưng vẫn có những nốt lớn hơn 2cm, các nốt này có sự khác biệt về mức độ phát triển, có các rìa mỏng thoái hóa của những nang giáp bình thường. Trong một số trường hợp có bệnh nhân có đến trên 100 nốt dạng tuyến giáp, những nốt này không có vỏ bao, đồng nhất, chắc và có màu vàng nâu, thiếu vắng dịch nhầy và không thể hiện biến đổi thứ phát so với người bình thường nhưng nhân giáp trong hội chứng CS bệnh nhân có nhiều nốt hơn.

Về xét nghiệm mô học có biểu hiện u tuyến, phình giáp tuyến, nốt quá sản, thể hiện trên một nền viêm tuyến giáp mãn tính lympho bào cũng thường thấy.

Các nốt dạng tuyến thường đặc, nhiều tế bào và tạo nên bởi những nang tuyến nhỏ, thiếu vắng nhiều dịch keo giáp và được phân bố cạnh nhau ở những vị trí khác. Một vài nốt có thể có những rìa xơ mỏng không liên tục tương tự như vỏ bao.

Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy 63% mất hoàn toàn sự bộc lộ PTEN, 38% mất một phần. Sự bộc lộ PTEN thường được áp dụng để chẩn đoán loại trừ CS.

Ung thư biểu mô thể nang (FTC) là đặc điểm quan trọng và hoàn chỉnh cho hội chứng CS, tổn thương vẫn thể hiện đa ổ và tiến triển từ những U tuyến nang (FA) trước đó, FTC luôn chiếm tỉ lệ cao so với các loại khác ở những bệnh nhân ung thư tuyến giáp lẻ tẻ. Chẩn đoán tổn thương giáp thường được thực hiện nhiều năm trước khi chẩn đoán CS.

Trong một số bệnh nhân CS ban đầu thường được biểu hiện những hình ảnh bệnh học không hiếm gặp trên những bệnh nhân trẻ tuổi (thường ở lứa tuổi trước 20), hầu hết là đa ổ. Khoảng 10% bệnh nhân CS sẽ bị ung thư tuyến giáp trong cuộc

đời còn lại, 35% bệnh nhân bị CS có bệnh tuyến giáp sẽ tiến triển thành ung thư tuyến giáp. Hiện nay tiêu chuẩn chính để chẩn đoán CS là FC chiếm từ 10-15% và phình giáp đa ổ (bao gồm nhân giáp dạng tuyến đa ổ) và FA là tiêu chuẩn phụ chiếm 50-70% trường hợp.

Ngoài ra tổn thương da cũng được ghi nhận trong CS, thường biểu hiện u bao lông và những trường hợp u nghịch phôi mạch máu mô mềm, biểu hiện này ở da có thể là biểu hiện đầu tiên ở CS.

Sàng lọc tuyến giáp bằng siêu âm là vấn đề cần đặt ra một cách thường quy ở những bệnh nhân CS.

Đa polyp dạng tuyến gia đình (FAP).

Ở những bệnh nhân này ngoài nguy cơ bị ung thư đại trực tràng và các tổn thương tăng sinh khác, một số FAP có gia tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp. Nguyên nhân FAP là do đột biến gen APC ở 5q21. Từ 1-12% bệnh nhân FAP tiến triển thành ung thư tuyến giáp và ung thư tuyến giáp có liên quan với FAP luôn tìm thấy ở nữ và thể hiện đột biến điểm ở gen APC, sự đột biến 1 cách có ý nghĩa khi xảy ra ở trước codon 1220. Bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp có FAP thường trẻ hơn so với bệnh nhân thông thường, lứa tuổi trung bình được chẩn đoán ở giữa lứa tuổi 20. PTC lại là dạng ung thư tuyến giáp thường gặp trong FAP và thường là đa ổ. PTC có biến đổi dạng sàng (CMV- PTC) thường có liên quan với FAP, khi ghi nhận biến thể này điều quan trọng là phải đánh giá FAP.

Hơn 60% đột biến APC xác định dựa vào đột biến cụm ở giữa codon 1284 và 1580 hoặc giữa codon 1284 với 1464. 87% bệnh nhân FAP bị PTC có đột biến dòng mầm giữa codon 778 và 1309.

Mặt dù không phải tất cả CMV-PTC có liên quan tới FAP, trung bình > 90% bệnh nhân FAP bị PTC được thông báo có thể hiện phân nhóm đột biến này. Trong khi đó chỉ 0,1 - 0,2% bệnh nhân bị PTC lẻ tẻ ghi nhận CMV-PTC.

Một số bệnh nhân FAP còn có biểu hiện u xương, bất thường về răng, nang thượng bì, u desmoid và u mầm lông (hội chứng Gordner), u nguyên bào gan và u nguyên bào tủy (gặp trong hội chứng Turcot).

Hội chứng Wermer (WS)

Rối loạn di truyền mang tính lặn nguyên nhân là do đột biến gen WRN ở 8p11.1-21.1. WS điển hình bắt đầu ở lứa tuổi 30.

Có những triệu chứng của người lớn tuổi như da mỏng, nhiều nếp nhăn, hói đầu, tai xám và thoái triển cơ, bệnh nhân có hội chứng này thường không có thời kỳ dậy thì, có những rối loạn liên quan đến

tuổi tác như đau lưng, loãng xương, đục thủy tinh thể và bệnh mạch máu ngoại biên. Những bệnh nhân này có đột biến WRN gia tăng nguy cơ phát triển nhiều tổn thương ác tính như u hắc tố, u màng não, sarcoma mô mềm, sarcoma xương và ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt. Ung thư tuyến giáp cũng được tìm thấy ở bệnh nhân trẻ. Tuổi trung bình 34, tỉ lệ nữ/ nam thấp 2:1. Đặc biệt WS thường gặp ở người Nhật và thường tiến triển thành ung thư tuyến giáp nhiều hơn so với người da trắng bị hội chứng này. Tuổi trung bình của họ là 39 tuổi trẻ hơn 10 năm so với người bình thường, FTC thường gặp tỉ lệ mắc bệnh nữ:nam khá cao 6,6:1, 18% bệnh nhân người Nhật bị WS sẽ phát triển thành ung thư tuyến giáp.

Bệnh nhân WS bị ung thư tuyến giáp hay gặp các nhóm mô bệnh học FTC, PTC và ATC. Nguy cơ bị FTC tăng đến 3 lần, nguy cơ bị ATC tăng đến 6 lần.

Việc chuyển dạng từ ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt sang ATC hay gặp ở những bệnh nhân người Nhật bị WS (có đến 13% bệnh nhân được chẩn đoán). Điều đặc biệt ở những bệnh nhân WS ở người da trắng PTC là nhóm mô bệnh học duy nhất chiếm 100% bệnh nhân. Trong khi đó đa số bệnh nhân WS người nhật thì PTC chiếm 84%, FTC 14%, ATC 2%. Trong quần thể bệnh nhân WS bệnh lý ác tính liên quan ung thư tuyến giáp và bệnh tim mạch là nguyên nhân tử vong thường gặp. Tuổi thọ trung bình của họ là 54 tuổi.

Một điều cần lưu ý chúng ta phải cẩn thận nếu không sẽ có sự nhầm lẫn giữa WS (Werner Syndrome) với MEN1 (Werner's Syndrome). Có tính chất như một bệnh lý ung bướu với sự quá sản nhiều ổ của tuyến yên, tuyến cận giáp và các tiểu đảo tụy, đôi khi cũng có biểu hiện nhân giáp thường: nốt nang đa ổ không có vỏ bao, đôi khi cũng tìm thấy FA. Tuy nhiên không có nguy cơ trở thành ung thư tuyến giáp trên những bệnh nhân có hội chứng này.

Phức hợp Carney (CNC)

Là một rối loạn di truyền mang tính trội do đột biến gen PRKAR1A ở vị trí 17q22-24 (chiếm hầu hết các trường hợp bệnh nhân được xếp nhóm 1). Một số ít hơn có đột biến ở một gen nào đó trên nhiễm sắc thể ở 2p16 (nhóm 2).

Bệnh nhân có rối loạn sắc tố ở da, niêm mạc, tăng hoạt nội tiết hoặc có những tổn thương tăng sinh ở hệ nội tiết và gia tăng nguy cơ bị u nhầy. Bệnh nhân thường thể hiện hình ảnh nốt ruồi son (lentigo) ở da, u nhầy trĩ, u nhầy da, Naevus xanh hoặc Naevus, u xơ thần kinh dạng nhầy và có thể có những chấm tàn nhang ở da. Các tổn thương có thể tiến triển ở trên nhiều cơ quan khác nhau và hình

ảnh lâm sàng có một sự khác biệt lớn giữa các bệnh nhân với nhau.

Những rối loạn liên quan đến nội tiết bao gồm có u có chức năng nội tiết hoặc không có chức năng nội tiết. Những u có chức năng nội tiết thường tiến triển ở tuyến thượng thận và tuyến yên. Những u không có chức năng nội tiết thường gặp ở tuyến giáp, tinh hoàn (u tế bào Sertoli, u tế bào Leydid) và buồng trứng.

Hầu hết bệnh nhân thường bị ở tuyến yên có thể tiết GH gây bệnh to cực (Acromegaly), u tuyến giáp. Bệnh nốt sắc tố tuyến thượng thận vò.

Khoảng 75% bệnh nhân có nhân giáp đa ổ, tuy nhiên nguy cơ dễ tiến triển thành ung thư tuyến giáp thấp khoảng 3%. Nếu có, thì thường tìm thấy ở người trẻ, nữ chiếm ưu thế, nổi bật là nhân giáp, nhân giáp dạng tuyến đa ổ, u tuyến giáp. Nhân giáp quá sản và viêm giáp lympho bào có thể được ghi nhận. Cả PTC và FTC chiếm khoảng 15% trường hợp bệnh nhân bị CNC và được coi là một trong những triệu chứng chính để chẩn đoán hội chứng CNC. Trong một nghiên cứu cho thấy 53 bệnh nhân của 12 dòng tộc có đến 11% bị bệnh lý tuyến giáp.

Tuổi thọ trung bình của bệnh nhân CNC khoảng 50-55 tuổi, có thể bình thường nếu được giám sát cẩn thận.

Hội chứng McCone- Albright:

Đây là một rối loạn tân sinh do đột biến thân của gen GNAS mà kết quả có nhiều tổn thương trên một bệnh nhân. Bên cạnh trường hợp nghịch sản xương và những nốt hạt cà phê ở da bệnh nhân còn kèm theo những bệnh lý nội tiết khác như cường giáp, u tuyến yên có chế tiết quá mức GH, hội chứng Cushing và dậy thì sớm. Tổn thương ở tuyến giáp thể hiện đơn hoặc đa nhân bao gồm quá sản tuyến đa ổ, quá sản nhú, u tuyến, u tuyến có thành phần tiến triển nhú, viêm giáp và ung thư tuyến giáp hiếm gặp.

FNMTc KHÔNG CŌ HỘI CHỨNG DI TRUYỀN

Được xem như là một thực thể lâm sàng riêng biệt mặc dù chưa có định nghĩa rõ ràng nhưng vẫn có những chứng cứ thuyết phục. Trong một số gia đình đã có sự đột biến gen làm gia tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp. Thông báo đầu tiên về PTC gia đình vào năm 1980 ở 2 gia đình người Na uy. Và bằng chứng sớm nhất của FNMTc là ở Nhật, có đến 23 bệnh nhân trong 11 gia đình bị ung thư tuyến giáp mà không tìm thấy có hội chứng di truyền nào đi kèm theo.

Có khoảng 5-10% bệnh nhân FNMTc có đột biến gen mang tính di truyền, có tác giả lại ước tính

FNMTC chiếm 5-10% tính cả các trường hợp u tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang.

Những gen gây FNMTC hiện nay chưa được hiểu biết thấu đáo, có khoảng 6 khu vực tiềm năng có chứa các gen FNMTC được xác định:

MNG1 (14q32)

Thyroid carcinom with oxyphillia (TCO: 19p13.2)

fPTC/ papillary reral Neoplana (PRN: 1q21)

MNTC1 (2q21)

PTEN (8p23.1-p22)

Phức hợp telomere- telomerase

Những tiến bộ gần đây có xác định thêm một số gen mất cảm như: HABP2, FOXE1, TTF1/NKX2 và SRGAP1. Và xác định được 3 khu vực khác nhau ở nhiễm sắc thể có chứa các gen mất cảm FNMTC.

Từ những thông báo đầu tiên tạo tiền đề cho việc phát hiện ra những vấn đề di truyền trong ung thư tuyến giáp. Trong đó nhiều hội chứng do các gen đơn độc gây nên hoặc có một số lượng nhỏ các gen liên quan đến hội chứng. Các gen này hoạt động không đồng nhất cũng như khả năng tác động của nhiều gen để tạo nên ung thư tuyến giáp. có thể gây khó khăn trong việc xác định tính di truyền của FNMTC.

Chẩn đoán FNMTC được đưa ra khi có ít nhất 3 hoặc hơn người bị FNMTC trong cùng một thể hệ thứ 1 (first- degree relative) và không có các hội chứng di truyền liên quan được biết. Một số tác giả khác cho rằng chỉ cần 2 hoặc hơn trong cùng một thể hệ bị ung thư tuyến giáp cũng được coi là FNMTC. Tuy nhiên với sự gia tăng tỉ lệ ung thư tuyến giáp lẻ tẻ những phân tích thống kê cho thấy rằng sự việc có 2 thành viên trong gia đình cùng một thể hệ bị ung thư tuyến giáp được coi là ngẫu nhiên hơn là do tác động của di truyền, được ước tính là 45%. Trong khi đó, xác suất để tìm thấy 3 thành viên trong 1 gia đình bị ung thư tuyến giáp được ước tính ít hơn 0,1%.

Tất cả phải được loại trừ những trường hợp bị ung thư tuyến giáp có nguyên nhân rõ ràng như đã được xạ trị ngoài. Mô bệnh học hầu hết bệnh nhân FNMTC là PTC và không có sự khác biệt so với PTC lẻ tẻ, tuy nhiên những bệnh nhân này có nguy cơ xâm nhập ra ngoài tuyến giáp, tái phát tại vùng vùng hoặc tại chỗ, di căn hạch và di căn xa nhiều hơn, tiên lượng xấu hơn.

FNMTC là một yếu tố tiên lượng độc lập, thời gian sống thêm không bệnh ngắn hơn.

FPTC

Là một rối loạn gen mang tính gia đình xảy ra ở vị trí 19p13. Mặc dù không xác định được đột biến dòng mầm nhưng đột biến thân ở BRAF, RÁ và TERT đã được thông báo, trong nghiên cứu của CAVACO đột biến BRAF chiếm 41%, N-RAS chiếm 23%, tuy nhiên vấn đề này vẫn chưa được đồng thuận vì trong PTC lẻ tẻ đột biến BRAF cũng chiếm khoảng 40% trường hợp, một số nghiên cứu khác lại không tìm thấy đột biến BRAF trên những bệnh nhân FNMTC.

Bệnh nhân FPTC gia tăng nguy cơ tiến triển PTC đa ổ ở cả 2 thùy giáp và nhân giáp dạng tuyến đa ổ có hoặc không có oxyphilia trên một nền viêm giáp lympho bào và có hình ảnh tăng sản đa ổ, độ ác trên lâm sàng cao hơn so với những trường hợp ung thư tuyến giáp lẻ tẻ.

Vẫn còn nhiều công việc hơn nữa để xác định vai trò của các gen đặc hiệu trong quá trình sinh u của FNMTC.

Những gen mất cảm trong FNMTC

Các gen này được xem như có tiềm năng gây nên FNMTC bao gồm:

Thyroid carcinoma với oxyphilia (Tumor Cell oxyphillia): (TCO1): 19q13.2

Được ghi nhận có mối liên quan với bệnh lí tuyến giáp trên những gia đình người Pháp và gốc Pháp. Ở khu vực này có chứa 1 gen sinh u JUNB1 được cho là gen gây bệnh. Một loạt các thành viên trong gia đình bị u tuyến đa ổ hoặc u phồng bào đa ổ tổn thương lạnh tính hay ác tính đều thể hiện đột biến TCO1 và 1/3 trường hợp là ác tính. Sự biến mất của dị hợp tử được thể hiện ở vị trí TCO1 trong các trường hợp ung thư tuyến giáp lẻ tẻ và FNMTC cho thấy sự hiện diện của gen đè nén u ở khu vực này.

fPTC/ PRN

Được định vị trên nhiễm sắc thể 1q21. Bệnh nhân không chỉ bị PTC và nhân giáp lạnh tính mà còn kèm theo u nhú thận và có thể có các bệnh lí ác tính ở những vị trí khác của cơ thể cho tới thời điểm này chưa thấy một thông báo nào phát hiện ra những bệnh lí khác có liên quan đến vị trí đột biến này.

NMTC1 (FNMTC type 1)

Là 1 rối loạn gen phức hợp đặc trưng cho PTC kinh điển, được định vị ở nhiễm sắc thể 2q21. Tuy nhiên nó có 1 mối liên quan yếu với FNMTC chỉ ghi nhận sự có mặt của gen mất cảm tại vị trí này. PTC có thay đổi nang là loại mô bệnh học thường được biểu hiện. Giữa gen TCO1 và NMTC1 có 1 sự tương

tác qua lại, những bệnh nhân mang gen này chỉ bị PTC và nhân giáp lành tính mà không làm tăng nguy cơ các tân sinh ngoài tuyến giáp ở các thành viên khác trong dòng tộc.

PTEN-8p23.1-p22

Cũng được cho rằng có mối liên quan đến PTC khi được phát hiện 5 trong số 11 thành viên trong gia đình người Bồ Đào Nha bị PTC có đột biến ở vị trí này và 6 thành viên còn lại cũng bị nhân giáp lành tính.

MULTINODULAR GOITRE1 (MNG1) hoặc Familial MULTINODULAR GOITRE SYNDROME (FMGS)

Là một rối loạn di truyền hiếm gặp, bệnh nhân có phình giáp đa ổ, có khả năng tiến triển thành PTC. Rối loạn này được xác định ở nhiễm sắc thể 14q hoặc 14q32, tại đây có chứa một gen mã cảm PTSC3 mặc dù chức năng của nó chưa được biết rõ nhưng hoạt động của PTSC3 có tiềm năng của một gen ức chế u một khi xảy ra đột biến ở gen này bệnh nhân sẽ bị PTC.

Tuy nhiên có tác giả cho rằng có một mối liên quan MNG1 với phình giáp đa ổ chứ không có liên quan với FNMTTC; chính sự hiện diện của phình giáp đa ổ là một trong những nguy cơ thấp bị PTC.

Về mặt mô học cho thấy các nang tuyến giáp mỏng không có vỏ bao, có hình ảnh quá sần nhũ. Các nhú này nhỏ, hàng tế bào có bào tương ít làm cho nhân có vẻ to ra, tuy nhiên nhân vẫn tròn đều đậm màu. Một số tế bào có bào tương ái toan.

Gần đây Gudmundsson phát hiện hai vị trí mới có liên quan đến FNMTTC ở trên quần thể người châu Âu khu trú ở nhiễm sắc thể 9q22.33 và 14q13.3 là FOXED (TTF2) và NKX2-1. Những bệnh nhân mang gen này có nguy cơ bị ung thư tuyến giáp cao hơn 5,7 lần so với người không có.

Các nghiên cứu đã xác định sự đa dạng gần với gen FOXED có liên quan với FNMTTC và ung thư tuyến giáp lành tính. Những biến đổi đa dạng ở vị trí này thể hiện ở điểm ala của thành phần polyala và những thay đổi khác. Sự đa dạng trên FOXED có liên quan với tình trạng rối loạn gen trong bệnh lý tuyến giáp.

Các gen khác có mối liên quan đến FNMTTC

Sự gia tăng số lượng đột biến gen dòng tế bào gốc ở những gen đặc hiệu trong FNMTTC bao gồm đột biến điểm của SRRN2 và SRAP1. Yu và cộng sự đã thực hiện giải trình tự đích của 31 trường hợp gen nhạy cảm ung thư ở bệnh nhân FNMTTC và kết hợp với các đột biến dòng mầm ở APC, BRAF, MSH6, MSH2, MEN1, BRCA1, BRCA2 và GNAS đã tìm thấy một sự ảnh hưởng đến sự hình thành ung thư tuyến giáp do tác động của gen này lên trên các

thành viên trong gia đình. Sự đột biến ở những vùng không mã hóa cũng đã được bắt đầu ghi nhận có vai trò trong PTC gia đình. Những vùng không mã hóa ở nhiễm sắc thể 8q24 có biểu hiện đột biến liên quan đến các dạng PTC, u hắc tố ác tính và nhân giáp. Sự đột biến còn được tìm thấy trên các gen RNA không mã hóa có liên quan đến sự hình thành PTC, ATC và các bệnh giáp lành tính khác và nó có một sự tương tác với các gen thyroid transcription factors POU2F1 và YY1.

Phức hợp telomere –telomerase

Trên tiêu bản máu của 47 bệnh nhân FNMTTC cho thấy có một sự rút ngắn chiều dài của telomere, có một sự khuếch đại cao ở gen hTERT và bộc lộ rõ hTERT mRNA so với bệnh nhân ung thư giáp lành tính. Đột biến hTERT hoặc ở thành phần telomerase mRNA không được xác định và nguyên nhân làm ngắn chiều dài telomere ở trên bệnh nhân chưa được biết rõ.

HÌNH ẢNH GIẢI PHẪU BỆNH CỦA FNMTTC

Thấy tương tự như ung thư giáp lành tính, PTC có biến đổi dạng sàng (CMVPTC) là loại mô học cần lưu tâm nhưng nó không phải là hình ảnh đặc trưng để cảnh báo một bệnh lý di truyền khi u xuất hiện đơn độc. Những tổn thương xuất hiện trên một nền đa ổ, tìm thấy ở bệnh nhân trẻ tuổi thì khả năng liên quan đến bệnh lý di truyền còn tổn thương đơn độc thì không nghĩ đến FNMTTC.

Áp dụng hóa mô miễn dịch để xác định PTEN giúp cho việc xác định CS tuy nhiên phương pháp này vẫn còn hạn chế và chưa được phổ biến

PTC là nhóm mô học nổi bật trong FNMTTC có hội chứng hay không có hội chứng, tuy nhiên FTC lại có mối liên quan thường gặp hơn ở những bệnh nhân FNMTTC có hội chứng di truyền so với những bệnh nhân bị ung thư giáp lành tính.

Như trên đã đề cập CMVPTC là một ngoại lệ nó có liên quan đến đa polyp dạng tuyến gia đình (FAP) tuy nhiên vấn đề di truyền này chưa thực sự thuyết phục bởi lẽ một số nghiên cứu đã nhận thấy có đột biến gen APC hoặc CTTNB1 ngay cả những trường hợp ung thư giáp lành tính và hơn 1/2 tổng số trường hợp CMVPTC được tìm thấy ở bệnh nhân không có FAP.

Ngoài ra người ta còn ghi nhận dấu ấn beta-catenin trong CMVPTC được bộc lộ rõ ở nhân tế bào.

Sự tiến triển thành ung thư không biệt hóa (ATC) từ các loại ung thư giáp biệt hóa tốt không phải là biểu hiện của di truyền cho dù CMVPTC có nguy cơ nhiều hơn trong việc phát triển thành ATC.

Các đột biến thân trong FNMTTC ngày càng được phát hiện nhiều hơn nhưng điều quan trọng cần được lưu ý là khi khối u dương tính với các đột biến này cũng cần phải làm thêm các test xác định đột biến mầm bởi vì các đột biến thân trong ung thư tuyến giáp có liên quan đến FNMTTC như đột biến BRAF và RAS cũng được tìm thấy ở ½ trường hợp ung thư giáp lẻ tẻ

LÂM SÀNG CỦA FNMTTC

Ung thư tuyến giáp mang tính gia đình có liên quan đến các hội chứng di truyền mà bệnh nhân thường thể hiện những kiểu hình khác nhau của các hội chứng đó. Trong khi đó những bệnh nhân FNMTTC không có hội chứng biểu hiện lâm sàng ít rõ hơn. Cũng giống như các hội chứng ung thư di truyền khác bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp di truyền có một loạt hình ảnh được ghi nhận như bệnh nhân trẻ tuổi, tổn thương đa ổ, gia đình có liên quan đến bệnh lí tuyến giáp lành tính khác bao gồm: Phình giáp đa nhân, u tuyến đa ổ, viêm giáp Hashimoto, nam giới có tần suất mắc bệnh nhiều hơn (có tác giả cho rằng 2 giới ngang nhau) so với bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp lẻ tẻ.

Theo ghi nhận của Grossman và Loh trong ung thư giáp dạng FNMTTC có đến 49-93% đa ổ, 43% u cả 2 bên, 57% di căn hạch, 50% tái phát, 29% tái phát tại chỗ, 5% di căn xa tại thời điểm chẩn đoán và tử vong 5,4%. Các nghiên cứu đều đồng thuận: ung thư tuyến giáp trong nhóm FNMTTC có độ ác cao hơn những trường hợp ung thư tuyến giáp lẻ tẻ.

Những đặc điểm lâm sàng của ung thư tuyến giáp gia đình

Bệnh nhân trẻ.

Tỉ lệ nam nữ mắc bệnh ngang bằng nhau hoặc nam nhiều hơn.

Tiền sử gia đình có người bị ung thư tuyến giáp và/ hoặc nhân giáp: thường là phình giáp đa ổ.

Đôi khi tiền sử gia đình có tổn thương liên quan hoặc không liên quan nội tiết.

Khối u đa ổ.

U bị cả 2 bên tuyến giáp.

Những đặc điểm di truyền của ung thư tuyến giáp gia đình

Hội chứng	Tính trạng di truyền	Vị trí gen	Gen	Tần suất ung thư	Loại mô học
FAP(Familial adenomatous polyposis)	Trội	5q21	APC	2-12%	CMVPTC
CS(Cowden Syndrome)	Trội	10q23.3	PTEN, SDH, PIK3CA, AKT1, KLLN, SEC23B	35%	PTC, FTC, adenomatous nodules, C-cell hyperplasia
Carney complex	Trội	2p16, 17q24	PRKAR1α	15%	PTC, FTC, follicular adenomas, adenomatous nodules
Werner syndrome	Trội	8p11-p12	WRN	18%	PTC, FTC, ATC
McCune- Albright syndrome		20q13.2-q13.3	GNAS		PTC, FTC, follicular adenomas with papillary growth
DICER1 syndrome	Trội	14q32.13	DICER1	Hiếm gặp	Nodular hyperplasia
Familial papillary thyroid carcinoma	Trội	19p13	TCO		PTC
Familial papillary thyroid carcinoma with papillary renal cell neoplasia	Chưa rõ	1q21	PRN		PTC
Familial non-medullary thyroid carcinoma type 1	Chưa rõ	2q21	NMTC1		PTC
Familial papillary thyroid carcinoma and multinodular goitre	Trội	14q32	MNG1 PTCSC3		PTC, nodular hyperplasia

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bin xu, Ronal A Ghosein (2018) - The contribution of molecular pathology to the classification of thyroid tumor Diagnostic Histohtology-
<https://doi.org/19.1016/j.mpdhp.2018.02.001>.
2. Christopher C Griffith, Raja R Seethala (2016) - Familial non medullary thyroid cancer: an update on the genetic and pathologic feature - Diagnostic Histohtology-
<https://doi.org/19.1016/j.mpdhp.2016.02.005>.
3. Electron Kebebew (2008) - Hereditary Non medullary thyroid cancer – World J Surg 32 : 678- 682.
4. Julie Guilmette & Vania Nose (2018) - Hereditary and familial thyroid tumours- Histopathology .72: 70- 81.
5. Virginia A Livols,Eza Baraban,Zubair W Baloch (2017)-Familial thyroid carcinoma : the road less traveled in thyroid pathology – an update - Diagnostic Histohtology-
<https://doi.org/19.1016/j.mpdhp.2017.06.004>.

NGHIÊN CỨU BIẾN ĐỘNG NỒNG ĐỘ DNA EBV TỰ DO HUYẾT TƯƠNG TRƯỚC VÀ SAU XẠ TRỊ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

HÀ THỊ THU VÂN¹, ĐỖ TRÂM ANH², VŨ THỊ LÝ³, HỒ VIỆT HOÀNH⁴,
NGUYỄN VĂN BA⁵, HỒ ANH SƠN⁶, HOÀNG VĂN LƯƠNG⁷, HÀN THỊ VÂN THANH³,
NGHIÊM ĐỨC THUẬN⁸, NGÔ THANH TÙNG⁹, HỒ HỮU THỌ¹⁰

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá biến động nồng độ DNA EBV tự do (cf EBV-DNA) trong huyết tương trước và sau xạ trị của các bệnh nhân ung thư vòm mũi họng (UTVMH).

Phương pháp: 28 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định UTVMH giai đoạn I - IVB và có chẩn đoán mô bệnh học được lựa chọn vào nhóm nghiên cứu; Nồng độ cf EBV-DNA trong máu ngoại được định lượng bằng quy trình Realtime PCR có độ nhạy cao của Học viện Quân y, với ngưỡng phát hiện là 25copy/ml huyết tương và đã được chuẩn hóa trên bộ mẫu chuẩn quốc tế.

Kết quả: Trong số các BN được làm xét nghiệm định lượng nồng độ cf EBV-DNA trong huyết tương với độ nhạy cao ở cả hai thời điểm trước và sau xạ trị: Tỷ lệ các bệnh nhân dương tính trước xạ trị với các nồng độ khác nhau tương ứng là 64.3% (nồng độ ≥ 300 copy/ml) và 25.0% (< 300 copy/ml). Kết quả định lượng cf EBV-DNA sau điều trị cho thấy các tỷ lệ này lần lượt là 0% (nồng độ ≥ 300 copy/ml) và 25.00% (< 300 copy/ml). Tỷ lệ bệnh nhân cho kết quả xét nghiệm âm tính sau xạ trị là 75%, cao hơn nhiều so với trước xạ trị là 10.7%. Sự khác biệt nồng độ cf EBV-DNA trong huyết tương trước và sau xạ trị có ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Biến động nồng độ cf EBV-DNA huyết tương trước và sau xạ trị, định lượng với quy trình độ nhạy cao, là dấu ấn giá trị để theo dõi đáp ứng với xạ trị ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng.

ABSTRACT

Aim: Study on changes of plasma cell-free EBV DNA among NPC patients before and after radiotherapy.

Methods: 28 NPC patients of stages I-IVB were followed up and the sensitive realtime PCR assay with a detection limit of 25 copy/ml was utilized.

Results: Before radiotherapy, there was 64.3% of NPC patients with cf EBV DNA ≥ 300 copy/ml and 25% of NPC patients with detectable cf EBV DNA of less than 300copy/ml. After radiotherapy, these number are 0% and 25%. Patients with undetectable cf EBV DNA after radiotherapy account for 75%, which is statistically different that of before-radiotherapy patients.

Conclusion: Changes of plasma cf EBV DNA, detected by a sensitive realtime PCR assay, represent a valuable biomarker for monitoring the response of NPC patients to radiotherapy.

¹ Bệnh viện Quân Y 103

² ThS. Bệnh viện Quân Y 103

³ Bệnh viện K Trung Ương

⁴ ThS.BSCKI. Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Quân Y 103

⁵ PGS.TS. Phó Giám đốc Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Quân Y 103

⁶ PGS.TS. Học viện Quân Y

⁷ PGS. TS. Phó Giám đốc Học viện Quân Y

⁸ PGS.TS. Phó Giám đốc - Bệnh viện Quân Y 103

⁹ PGS.TS. - Bệnh viện K Trung Ương

¹⁰ Phòng Công nghệ gen và di truyền tế bào - Viện Nghiên cứu Dược học Quân sự, Học viện Quân y

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng (UTVMH) là bệnh lý ác tính phổ biến hàng đầu trong các bệnh ung thư vùng đầu mặt cổ và là một trong 5 loại ung thư phổ biến ở nước ta. Tỷ lệ mắc bệnh UTVMH cao ở nam giới trong độ tuổi từ 40 - 60 tuổi, và có liên quan đến nhiều yếu tố như địa lý, chủng tộc, thói quen sinh hoạt và đặc biệt là vai trò sinh bệnh học của Epstein Barr Virus (EBV)^[1,2]. WHO phân loại UTVMH theo 3 type tùy nhiên loại mô bệnh học chủ yếu hay gặp ở các vùng dịch như ở nước ta là ung thư vòm thể không biệt hoá, đây là loại liên quan đến nhiễm EBV^[3-5].

Các tác giả Nghiêm Đức Thuận, Phạm Thị Chính, Nguyễn Đình Phúc đã xác định được sự tồn tại của EBV-DNA trong các mô sinh thiết vòm họng của bệnh nhân UTVMH ở Việt Nam và chỉ ra được vai trò của dấu ấn EBV-DNA trong chẩn đoán bệnh^[5-7]. Việc áp dụng các xét nghiệm không xâm lấn phát hiện kháng thể IgA đặc hiệu EBV và dấu ấn EBV-DNA huyết tương để tầm soát và theo dõi điều trị của bệnh UTVMH đã được tiến hành ở một số nghiên cứu trước đây. Tuy nhiên các xét nghiệm này có độ nhạy còn hạn chế (ngưỡng phát hiện 300 copy/ml) dẫn tới hiện tượng âm tính giả, do đó bỏ sót hoặc không thể theo dõi đánh giá điều trị với một tỉ lệ đáng kể số bệnh nhân^[8]. Gần đây, chúng tôi đã thiết lập thành công quy trình định lượng EBV-DNA tự do trong máu ngoại vi (cf EBV-DNA) với độ nhạy cao ở bệnh nhân UTVMH^[9]. Đây là quy trình đầu tiên ở Việt Nam được chuẩn hóa trên bộ mẫu chuẩn quốc tế và đạt được độ nhạy lên tới 96,9% và độ đặc hiệu cao (98%), giảm thiểu tối đa hiện tượng âm tính giả và dương tính giả. Bởi thế, xét nghiệm định lượng cf EBV-DNA với độ nhạy cao không chỉ giúp phát hiện sớm bằng kỹ thuật không xâm lấn, mà còn là công cụ “sinh thiết lỏng” tiện lợi và giá trị giúp theo dõi, đánh giá đáp ứng điều trị của các bệnh nhân UTVMH.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích đánh giá biến động nồng độ cf EBV-DNA tự do huyết tương ở bệnh nhân UTVMH trước và sau điều trị, góp phần đưa xét nghiệm định lượng nồng độ EBV-DNA với độ nhạy cao vào tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị bệnh nhân UTVMH tại Việt Nam.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

28 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm mũi họng giai đoạn I-IVB và được điều trị tại Bệnh viện K trung ương thời gian từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 1 năm 2018. Bệnh nhân được lựa chọn với tiêu chuẩn sau: Được chẩn đoán xác định ung

thư vòm mũi họng bằng mô bệnh học, chưa được điều trị và bệnh nhân đồng ý hợp tác nghiên cứu.

Phương pháp

Nghiên cứu tiền cứu mô tả từng trường hợp.

Khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng

+ Sinh thiết khối u chẩn đoán mô bệnh học.

+ Chẩn đoán giai đoạn T, N, M theo phân loại AJCC- 2010 của WHO.

Định lượng nồng độ cf EBV-DNA huyết tương

Nồng độ cf EBV-DNA huyết tương được xác định bằng kỹ thuật Real-time PCR với độ nhạy cao đã được chúng tôi thiết lập và mô tả chi tiết trong công bố gần đây^[9].

Xử lý số liệu

Số liệu xử lý bằng thuật toán thống kê, phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ

Chẩn đoán giai đoạn theo TNM (AJCC – 2010)

Bảng 1. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM (AJCC - 2010)

Chẩn đoán TNMs	(n=28)	%
I	4	14,3
II	8	28,6
III	10	35,7
IV	6	21,4

Nhận xét: Các bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu được chẩn đoán ở giai đoạn muộn từ III - IVB chiếm đa số (57,1%). Ngoài ra, một tỉ lệ đáng kể các bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm I và II (14,3% và 28,6%).

Chẩn đoán mô bệnh học khối u nguyên phát UTVMH

Bảng 2. Chẩn đoán mô bệnh học khối u nguyên phát vòm mũi họng

Loại mô học	n	%
Type I Ung thư biểu mô dạng biểu bì sừng hóa	0	0
Type II Ung thư biểu mô dạng biểu bì không sừng hóa	1	3,6
Type III Ung thư biểu mô không biệt hóa	27	96,4
Tổng	28	100,0

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều thuộc type III - ung thư biểu mô không biệt hóa (96,4%), chỉ có 1/28 (3,6%) bệnh

nhân thuộc type II - ung thư biểu mô dạng biểu bì không sừng hóa. Không có bệnh nhân nào thuộc type I trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

Nồng độ cf EBV-DNA tự do huyết tương trước xạ trị

Nồng độ EBV - DNA	n	%
Âm tính	3	10,7
Dương tính (<300 copy/ml)	7	25,0
Dương tính (300 – 10 ⁴ copy/ml)	12	42,9
Dương tính (> 10 ⁴ copy/ml)	6	21,4
Tổng	28	100
Nồng độ trung bình (copy/ml)	8,70 x 10 ³	

Nhận xét: Trước khi bắt đầu xạ trị, cf EBV-DNA được phát hiện ở 89,3% số bệnh nhân với quy trình định lượng cf EBV-DNA với độ nhạy cao, với nồng độ trung bình là 8,70 x 10³ copy/ml. Phần lớn các bệnh nhân có nồng độ xác định trên 300 copy/ml (64,3%), tuy nhiên, một tỉ lệ đáng kể số bệnh nhân cho kết quả cf EBV-DNA dương tính với nồng độ dưới 300 copy/ml (25%).

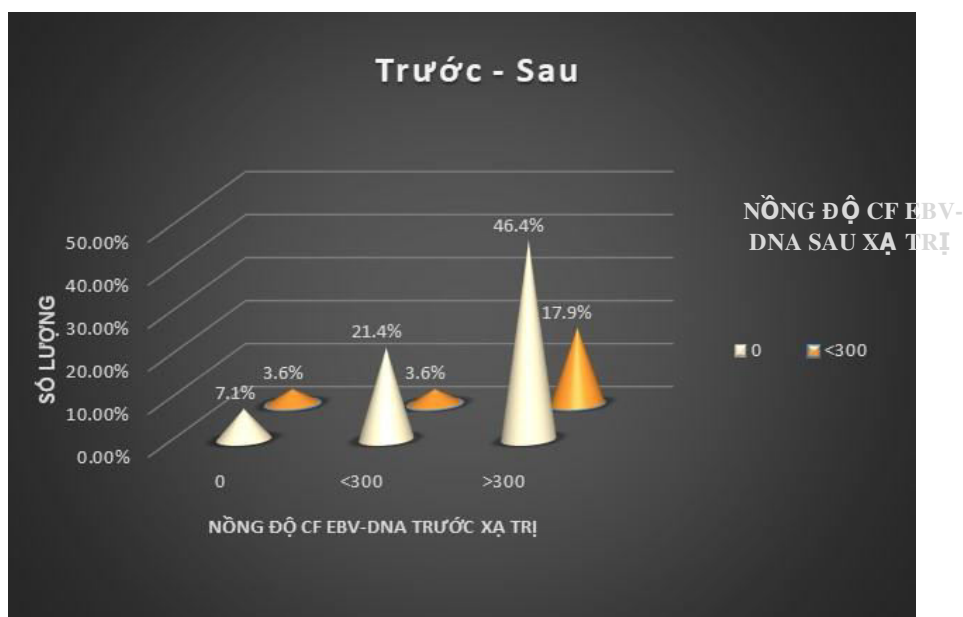
Nồng độ cf EBV-DNA tự do huyết tương sau điều trị

Bảng 4. Nồng độ cf EBV-DNA trong huyết tương sau điều trị

Nồng độ EBV - DNA	n	%
Âm tính	21	75
Dương tính (<300 copy/ml)	7	27
Dương tính (300 – 10 ⁴ copy/ml)	0	0
Dương tính (> 10 ⁴ copy/ml)	0	0
Tổng	28	100
Nồng độ trung bình (copy/ml)	1,27x10 ¹	

Nhận xét: Ngay sau khi kết thúc xạ trị, đa số các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm cf EBV-DNA âm tính (75%), chỉ còn 25% số bệnh nhân dương tính với quy trình định lượng cf EBV-DNA với độ nhạy cao. Nồng độ trung bình là 1,27 x 10¹ copy/ml. Toàn bộ số bệnh nhân dương tính với cf EBV-DNA đều có nồng độ dưới 300 copy/ml, trong đó chỉ có 7,14% (2/28) số bệnh nhân cho kết quả định lượng trên 100 copy/ml. Cả hai bệnh nhân sau đó đã được xác định bị tái phát di căn xương sau điều trị, và hiện đang trong quá trình điều trị tái phát di căn.

Biến động nồng độ cf EBV-DNA trước và sau điều trị



Hình 1. Biến động nồng độ cf EBV-DNA trước và sau xạ trị của bệnh nhân UTMH

Nhận xét: Trong số 25% (7/28) số bệnh nhân dương tính với cf EBV-DNA và nồng độ dưới 300 copy/ml trước xạ trị, 21.4% (6/28) số bệnh nhân trở về âm tính sau điều trị và 3.6% (1/28) vẫn còn dương tính với cf EBV-DNA. Trong số 64,3% (18/28) số bệnh nhân dương tính với cf EBV-DNA và nồng độ trên 300 copy/ml

trước điều trị, chỉ 46,4% (13/28) số bệnh nhân trở về âm tính sau xạ trị và vẫn còn 17,9% (5/28) số bệnh nhân dương tính với xét nghiệm sau xạ trị.

BÀN LUẬN

Ung thư vòm mũi họng liên quan mật thiết với nhiễm EBV^[10,11], và bộ gen của EBV được phát hiện trong hầu hết các tế bào của khối ung thư vòm mũi họng, đặc biệt là thể ung thư biểu mô không biệt hóa. Đây là type mô bệnh học chủ yếu của UTMH ở các vùng lưu hành dịch, trong đó có Việt Nam, phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi: số bệnh nhân thuộc type ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm 96,4%. Điều đáng lưu ý là EBV hiếm khi được phát hiện ở các ung thư biểu mô tế bào vảy xuất hiện ở vùng đầu cổ hay ở các tế bào biểu mô không phải ung thư, ngay cả vùng lân cận UTMH^[12]. Bởi thế, EBV là một dấu ấn sinh học tuyệt vời để chẩn đoán và theo dõi điều trị UTMH^[13,14].

Kỹ thuật “sinh thiết lỏng” định lượng DNA của EBV lưu hành trong máu ngoại vi (cf EBV-DNA) của các bệnh nhân bị UTMH được Mutirangura và CS công bố lần đầu tiên vào năm 1998^[15]. Phát hiện này là một bước đột phá quan trọng, cho thấy EBV-DNA trong huyết tương là dấu ấn rất đặc hiệu của UTMH. Từ đó tới nay, độ nhạy của kỹ thuật không ngừng được cải thiện lên tới 96%^[16] hay có thể đạt tới 98% với các giai đoạn muộn hơn; trong khi đó trên cùng nhóm bệnh nhân độ nhạy của xét nghiệm huyết thanh miễn dịch đặc hiệu VCA-IgA chỉ đạt 85%^[17,18]. Độ chính xác ưu việt hơn hẳn của EBV-DNA so với xét nghiệm huyết thanh miễn dịch VCA-IgA cũng đã được các nhóm nghiên cứu khác nhau trên thế giới tái khẳng định^[19,20]. Nhờ vào độ nhạy và độ đặc hiệu cao, EBV-DNA huyết tương đã trở thành dấu ấn sinh học hữu ích và tiềm năng trong bệnh UTMH và đã nhanh chóng được áp dụng trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh.

Áp dụng quy trình “sinh thiết lỏng” định lượng cf EBV-DNA tự do lưu hành trong máu ngoại vi vừa được thiết lập thành công tại Học viện Quân Y với độ nhạy 96,9% và độ đặc hiệu 98%^[9] để đánh giá biến động nồng độ cf EBV-DNA huyết tương trước và sau xạ trị ở các bệnh nhân UTMH, chúng tôi thu được kết quả sau: Tỷ lệ các bệnh nhân dương tính trước xạ trị với các nồng độ khác nhau tương ứng là 64,3% (nồng độ ≥ 300 copy/ml) và 25,0% (< 300 copy/ml), nồng độ trung bình là $8,70 \times 10^3$ copy/ml. Như vậy, một tỷ lệ đáng kể số bệnh nhân UTMH có cf EBV-DNA dương tính với nồng độ dưới 300 copy/ml trước xạ trị, và các quy trình định lượng cf EBV-DNA với ngưỡng phát hiện 300 copy/ml sẽ bỏ sót và không theo dõi được nhóm bệnh nhân này.

Kết quả định lượng cf EBV-DNA sau điều trị cho thấy các tỉ lệ này lần lượt là 0% (nồng độ ≥ 300 copy/ml) và 25,00% (< 300 copy/ml), nồng độ trung bình là $1,27 \times 10^1$ copy/ml, giảm nhiều lần so với trước điều trị. Như vậy, toàn bộ số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu cho kết quả dương tính với cf EBV-DNA đều có nồng độ dưới 300 copy/ml. Số liệu này tái khẳng định vai trò quan trọng của việc áp dụng quy trình định lượng cf EBV-DNA với độ nhạy cao trong theo dõi và đánh giá kết quả điều trị của các bệnh nhân UTMH. Tỷ lệ bệnh nhân cho kết quả xét nghiệm âm tính sau xạ trị là 75%, cao hơn nhiều so với trước xạ trị là 10,7%. Sự khác biệt nồng độ cf EBV-DNA trong huyết tương trước và sau xạ trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới trước đây sử dụng kỹ thuật định lượng với độ nhạy cao^[16]. Tỷ lệ xét nghiệm âm tính sau xạ trị trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu trước đây của Lo và CS (47%), có thể do các tiến bộ của phương pháp điều trị hiện nay, hoặc do số lượng bệnh nhân được theo dõi điều trị trong nghiên cứu này còn hạn chế ($n=15$).

Quá trình theo dõi các bệnh nhân sau khi kết thúc xạ trị từ 6-12 tháng, chúng tôi thấy cả 2/28 bệnh nhân dương tính cf EBV-DNA sau xạ trị với nồng độ trên 100 copy/ml đều bị tái phát di căn xương. Các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm cf EBV-DNA âm tính hoặc dương tính với nồng độ thấp đều chưa phát hiện thấy tái phát trong cùng khoảng thời gian theo dõi.

KẾT LUẬN

Biến động nồng độ cf EBV-DNA huyết tương trước và sau xạ trị, được định lượng bằng quy trình với độ nhạy cao, là dấu ấn giá trị để đánh giá, theo dõi đáp ứng với xạ trị ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yu, W.M. and S.S. Hussain, Incidence of nasopharyngeal carcinoma in Chinese immigrants, compared with Chinese in China and South East Asia: review. *J Laryngol Otol*, 2009. 123(10): p. 1067-74.
2. Vokes, E.E., D.N. Liebowitz, and R.R. Weichselbaum, Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, 1997. 350(9084): p. 1087-91.
3. Đại, L.C., Luận án tiến sĩ khoa học: Nghiên cứu điều trị phối hợp hoá xạ trị và xạ trị đơn thuần

- bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0). Trường Đại học Y Hà Nội, 2007.
4. Phúc, N.Đ., Luận án tiến sỹ "Nghiên cứu chẩn đoán lâm sàng và gen virus Epstein-Barr trong ung thư vòm mũi họng". Trường Đại học Y Hà Nội 2006.
 5. Thuận, N.Đ., Luận án tiến sỹ "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hoạt tính gen vi rút Epstein - Barr trong ung thư vòm họng". Học viện Quân Y, 2002.
 6. Trần Thị Chính, P.T.M.P., Lê Ngọc Anh, Nguyễn Văn Đô, Đỗ Hoà Bình, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Phan Thị Phi Phi, Định tỳ Epstein - Barr virus trong mô sinh thiết bệnh nhân ung thư vòm mũi họng bằng kỹ thuật PCR. Tạp chí nghiên cứu Y học, 2007. 50(4): p. 12-16.
 7. Phúc, N.Đ., Virus Epstein - Barr và ung thư vòm mũi họng. Y học Việt Nam, 2008. 2.
 8. Phạm Huy Tân, T.H.T., Trần Thị Thuý Hằng, Nguyễn Đình Phúc, Trần Văn Khánh, Nồng độ EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng và mối tương quan với chẩn đoán giai đoạn TNM (Tumor Nodes Metastasis). Tạp chí nghiên cứu Y học, 2015. 95(3): p. 24-31.
 9. Ho, H.T., et al., Establishment of ultrasensitive PCR assay targeting cell-free EBV DNA for early detection of nasopharyngeal carcinoma. 2017, 2017. 59(3): p. 7.
 10. Henle, W. and G. Henle, Evidence for a relation of Epstein-Barr virus to Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. *Bibl Haematol*, 1970(36): p. 706-13.
 11. Henle, G. and W. Henle, Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*, 1976. 17(1): p. 1-7.
 12. Sam, C.K., et al., Analysis of Epstein-Barr virus infection in nasopharyngeal biopsies from a group at high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*, 1993. 53(6): p. 957-62.
 13. Vasef, M.A., A. Ferlito, and L.M. Weiss, Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997. 106(4): p. 348-56.
 14. Wu, T.C., et al., Abundant expression of EBER1 small nuclear RNA in nasopharyngeal carcinoma. A morphologically distinctive target for detection of Epstein-Barr virus in formalin-fixed paraffin-embedded carcinoma specimens. *Am J Pathol*, 1991. 138(6): p. 1461-9.
 15. Mutirangura, A., et al., Epstein-Barr viral DNA in serum of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 1998. 4(3): p. 665-9.
 16. Lo, Y.M., et al., Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*, 1999. 59(6): p. 1188-91.
 17. Leung, S.F., et al., Improved accuracy of detection of nasopharyngeal carcinoma by combined application of circulating Epstein-Barr virus DNA and anti-Epstein-Barr viral capsid antigen IgA antibody. *Clin Chem*, 2004. 50(2): p. 339-45.
 18. Leung, S.F., et al., Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006. 24(34): p. 5414-8.
 19. Shao, J.Y., et al., Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2004. 100(6): p. 1162-70.
 20. Kondo, S., et al., Diagnostic value of serum EBV-DNA quantification and antibody to viral capsid antigen in nasopharyngeal carcinoma patients. *Cancer Sci*, 2004. 95(6): p. 508-13.

UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP KÉM BIỆT HÓA PHÁT SINH TỪ U QUÁI GIÁP BUỒNG TRỨNG: THÔNG BÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN.

TRẦN THỊ THÚY¹, NGUYỄN VĂN CHỦ²

TÓM TẮT

U quái giáp là một u quái trưởng thành hiếm gặp với nội bật thành phần tuyến giáp. Hình thái mô học của mô giáp có thể từ mô giáp lành, u tuyến hoặc ung thư biểu mô tuyến giáp (chuyển dạng ác tính). Đôi khi các đặc điểm mô bệnh học của u quái giáp dẫn đến chẩn đoán nhầm với các khối u buồng trứng khác và rất khó có thể dự đoán được sự tiến triển của bệnh. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ, 64 tuổi vào viện vì đau bụng vùng hạ vị, thăm khám phát hiện khối u buồng trứng phải kích thước 8×5cm. Chẩn đoán tiền phẫu là u ác tính buồng trứng, giai đoạn FIGO II. Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật cắt bỏ u. Chẩn đoán mô bệnh học sau mổ là ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hóa phát sinh từ u quái giáp. Chúng tôi xin báo cáo đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hóa mô miễn dịch một trường hợp và hồi cứu y văn về bệnh hiếm gặp này.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hóa, u quái giáp.

SUMMARY

Poorly differentiated thyroid carcinoma arising in struma ovarii: A case report and literature review

Struma ovarii is an uncommon type of ovarian mature teratoma with a predominant thyroid component. The morphological spectrum of the thyroid tissue ranges from that of normal thyroid to proliferative adenoma-like lesions and thyroid-type carcinomas (malignant transformation). The histologic features of ovarian strumal lesions sometimes cause diagnostic problems due to the confusion with other types of ovarian neoplasms and the difficulty in the prediction of their clinical behavior. We reported a case of 64-year-old female patient hospitalized with abdominal pain, who examined ovarian tumors at 8 × 5cm. The preoperative diagnosis was a ovarian malignant tumor, stage FIGO II. Patients underwent surgery to remove tumors. The post-operative pathology diagnosis was a poorly differentiated thyroid carcinoma arising in struma ovarii. We report clinical, tests, immunohistochemistry and review of the literature of this rare disease.

Keywords: Poorly differentiated thyroid carcinoma, struma ovarii.

GIỚI THIỆU

U quái giáp là một u quái thành thực hiếm gặp, được mô tả lần đầu tiên năm 1888 bởi Bottlin và sau đó bởi Pick năm 1902^[14]. Mặc dù mô giáp có thể phát hiện trong 15% các trường hợp u quái thành thực, nhưng theo định nghĩa mới nhất của Tổ chức y tế thế giới khi có trên 50% mô giáp thì được gọi là u quái giáp. Do đó, u quái giáp chỉ chiếm 2,7% trong tất cả các u quái buồng trứng^[7]. Hình thái mô học của mô giáp có thể từ mô giáp lành, quá sản dạng u tuyến hoặc ung thư biểu mô tuyến giáp giống như ung thư biểu mô tuyến giáp thông thường (chuyển dạng ác tính)^{[9],[10]}. Sự chuyển dạng ác tính của u quái giáp chiếm 5-10%, và thường gặp ung thư biểu mô thể nhú và thể nang^[14]. Đôi khi các đặc

điểm mô bệnh học của u quái giáp khiến việc chẩn đoán nhầm với các khối u buồng trứng khác đặc biệt là các khối u biểu mô và u mô đệm - dây sinh dục^{[3],[12]}. Chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến giáp phát sinh từ u quái giáp nên được dựa trên những tiêu chuẩn của ung thư biểu mô tuyến giáp thông thường. Do tính chất hiếm gặp của bệnh, mà cho đến nay vẫn chưa có sự thống nhất trong điều trị phẫu thuật và sau phẫu thuật cho những bệnh nhân này.

CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 64 tuổi, vào viện vì đau bụng vùng hạ vị, bệnh diễn biến trong 2 tháng. Bệnh nhân không sốt, đại tiện bình thường, không ra máu âm đạo. Khám lâm sàng phát hiện khối vùng hạ vị,

¹ BSNT Giải phẫu bệnh - Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện K

hở chậu phải kích thước trên 8cm, khó xác định ranh giới.

Kết quả siêu âm ổ bụng

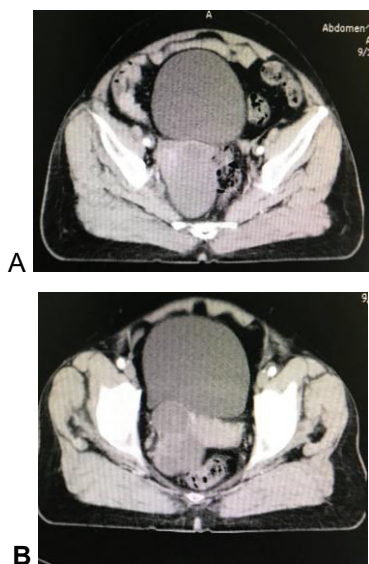
Buồng trứng phải có khối hỗn hợp âm gồm phần dịch và đặc, bờ không đều, ranh giới không rõ, kích thước 81×56mm.



Hình 1. Hình ảnh u hỗn hợp âm, ranh giới không rõ.

Kết quả chụp CLVT 128 dãy có tiêm thuốc cản quang

Buồng trứng phải có khối tổn thương dạng nang, vỏ mỏng, trong có nhiều vách và phần tổ chức ngấm thuốc mạnh sau tiêm, bờ ranh giới rõ, kích thước 54×85mm.



Hình 2. A, B: Hình ảnh CT, u buồng trứng phải.

Các xét nghiệm sinh hóa, huyết học, chất chỉ điểm u: CA125 (16,13U/mL), HE4 (53,25 Pmol/L) trong giới hạn bình thường.

Bệnh nhân được chẩn đoán: Ung thư buồng trứng, giai đoạn FIGO II và được chỉ định phẫu thuật cắt bỏ u, sinh thiết tức thì trong mổ.

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ

Về đại thể

Bệnh phẩm bao gồm u, tử cung toàn bộ kèm phần phụ 2 bên, mạc nối lớn và nhân di căn phúc mạc. U kích thước 6×5×3cm, chia nhiều thùy múi, cắt qua có nhiều nang, kích thước thay đổi, nang lớn nhất kích thước 3×2cm, lòng chứa dịch nhầy, xen lẫn những vùng đặc, chắc, diện cắt qua trắng đục. Phần phụ đối bên cắt qua buồng trứng trắng hồng dai, có một vài nang nhỏ, lòng chứa dịch trong, có tổ chức sùi vào lòng nang, cắt qua trắng xám mềm. Thân tử cung và cổ tử cung không phát hiện gì đặc biệt.

Về vi thể

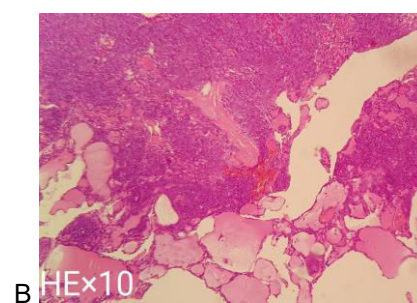
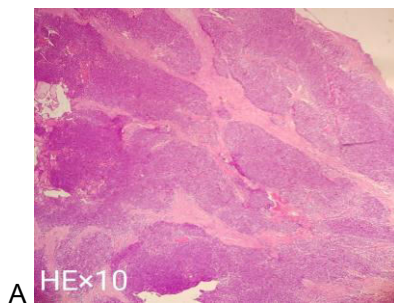
Tổ chức u dày đặc các ổ, đám tế bào dạng hình thoi, nhân lớn không đều, kiềm tính, ranh giới bào tương không rõ, tỷ lệ nhân chia cao (10/10 HPF), sắp xếp thành từng đám, ổ tế bào bị ngăn cách bởi vách xơ mạch, hyalin hóa. Xen kẽ với mô giáp trường thành, đĩa dạng về kích thước nang, lòng nang chứa chất keo, có chỗ tạo nhú, vi nhú với các tế bào hình trụ, vuông sắp xếp lộn xộn, nhân lớn tăng sắc, bào tương chế tiết. U đã di căn phúc mạc.

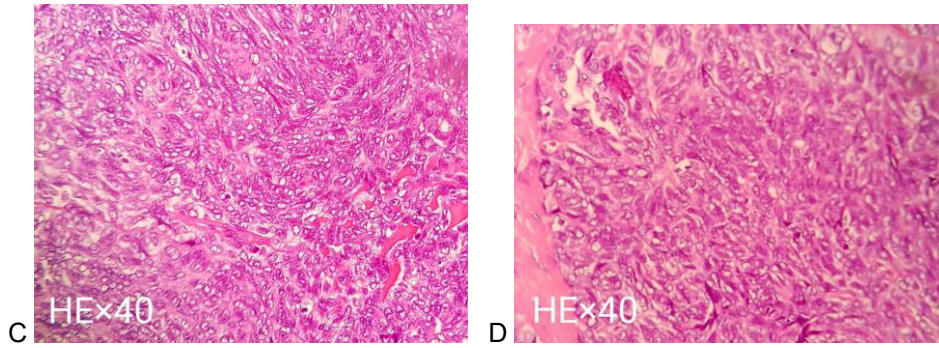
Nhuộm hóa mô miễn dịch

Tế bào u dương tính với CKAE1/AE3, PAX-8, TTF-1 và âm tính với WT-1, thyroglobulin, desmin, CD34 và caldesmon.

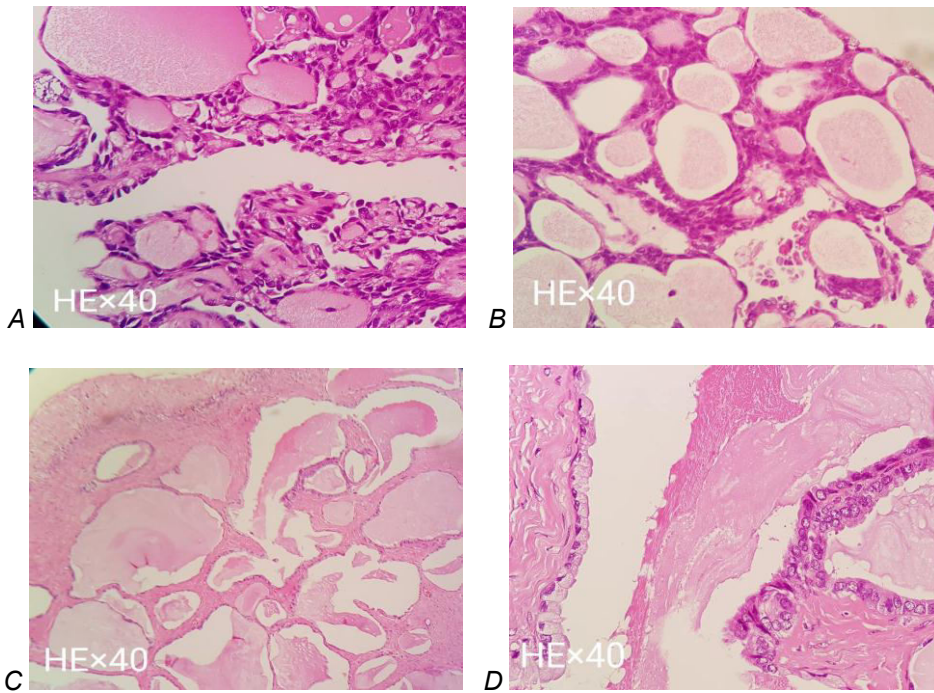
Kết luận chẩn đoán:

Ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hóa phát sinh từ u quái giáp.

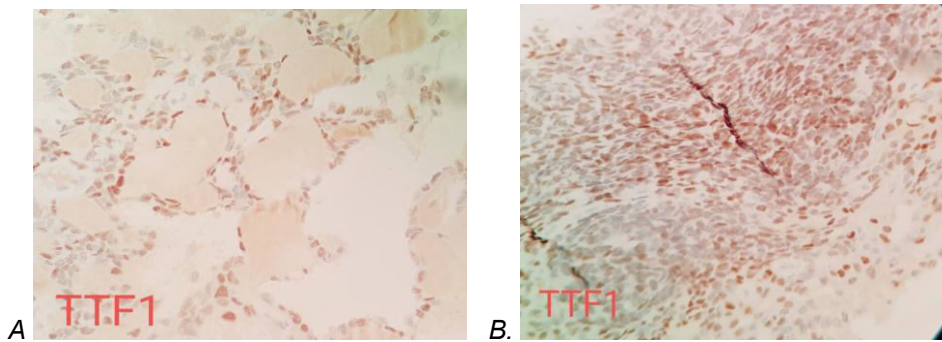


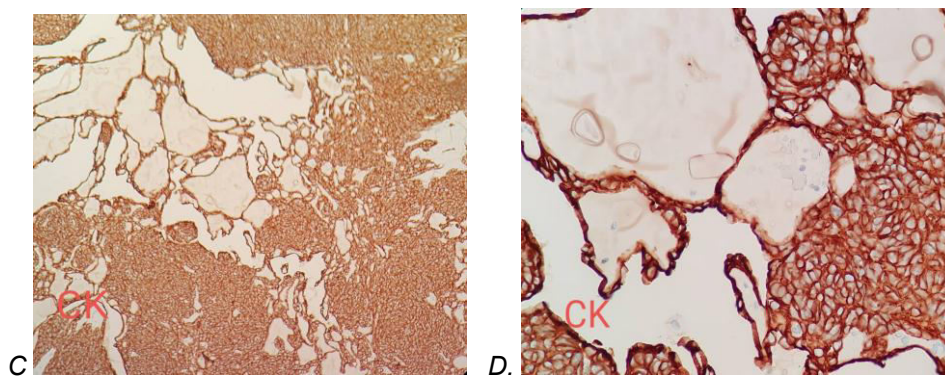


Hình 3. A: Tế bào u sắp xếp thành các đám, đảo, ổ tế bào được ngăn cách bởi mô liên kết xơ mạch, hyaline hóa; **B:** Mô u với các nang giáp trưởng thành; **C, D:** Các tế bào u hình thoi, nhân lớn không đều, kiềm tính, ranh giới bào tương không rõ.

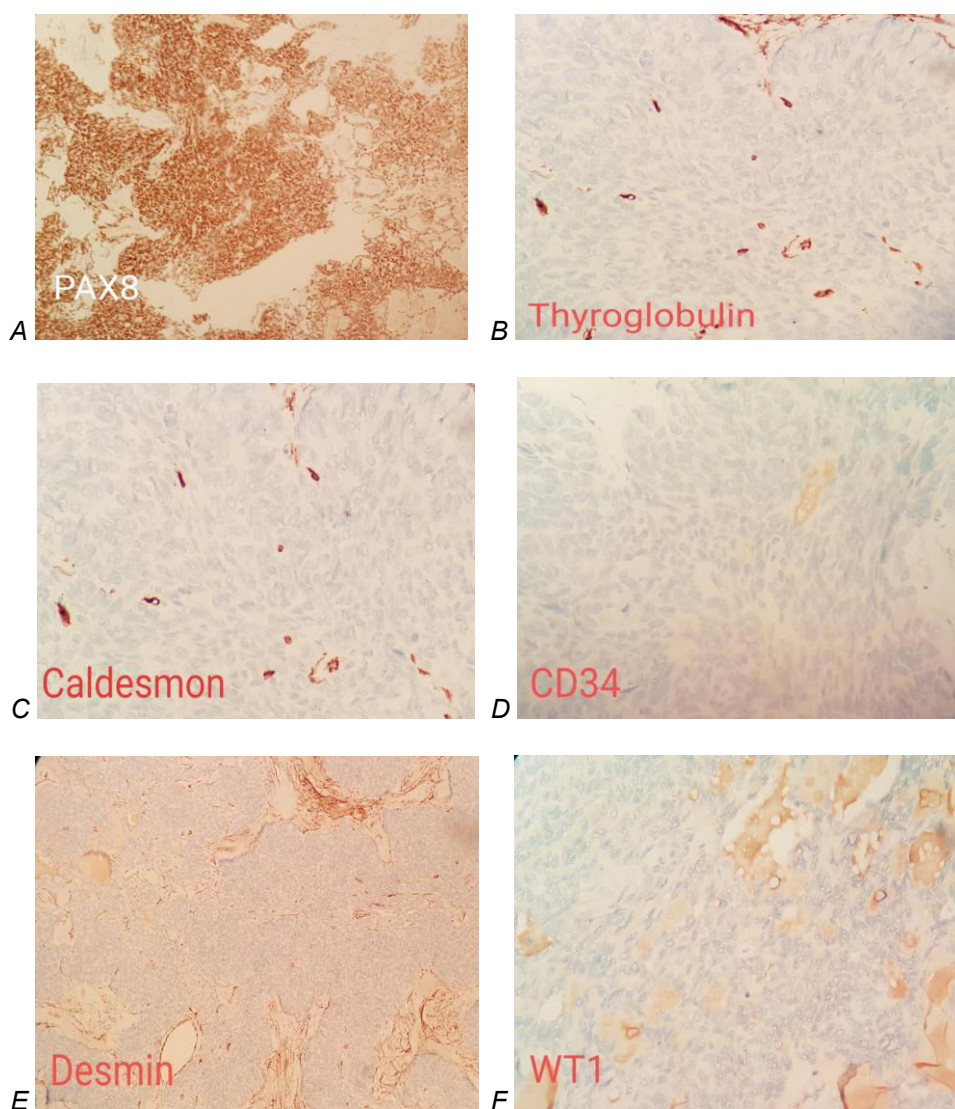


Hình 4. A, B: Mô giáp trưởng thành xen kẽ đám tế bào u; **C, D:** Cấu trúc nang thanh dịch phổi hợp.





Hình 5. Tế bào u dương tính với TTF1 (A, B) và CK (C, D)



Hình 6. Tế bào u dương tính với PAX8 (A), và âm tính với thyroglobulin (B), caldesmon (C), CD34 (D), desmon (E), WT1 (F).

BÀN LUẬN

U quái giáp là một u quái trường thành hiếm gặp với nổi bật thành phần tuyến giáp (>50%). Hình thái mô học của mô giáp có thể từ mô giáp lành, dạng u tuyến hoặc ung thư biểu mô typ tuyến giáp (chuyển dạng ác tính)^{[5],[10]}. Trường hợp chuyển dạng ác tính của u quái giáp rất hiếm, với tỷ lệ ước tính hàng năm 1/10000000 phụ nữ^[4]. Thường gặp ở thập kỷ thứ 5 và thứ 6 trong cuộc đời. Việc chẩn đoán xác định thường chỉ thực hiện được sau phẫu thuật, và không có đặc điểm đặc trưng cho khối u này.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm: Phát hiện khối tại khung chậu (45%), đau bụng (40%), cổ trướng (17%) và rất ít khi phát hiện được tế bào ung thư trong dịch ổ bụng, rối loạn kinh nguyệt (9%), cường giáp (5-8%) và huyết khối tĩnh mạch sâu (4%). CA125 có thể tăng trong một số trường hợp^[6]. Siêu âm ổ bụng thường cho thấy khối hỗn hợp âm với vùng nang và vùng đặc không đồng nhất. Hình ảnh Doppler cho thấy sự tăng sinh mạch mạnh đặc biệt là vùng trung tâm khối u. Hình ảnh CLVT mô tả một khối u nang hỗn hợp với sự ngấm thuốc khác nhau của những vùng đặc và vùng nang. Có thể thấy những vùng canxi hóa. Chụp cộng hưởng từ cũng cho thấy một khối u nang hỗn hợp với sự tăng giảm tín hiệu khác nhau giữa các vùng u^[8].

Các u quái buồng trứng thường dễ chẩn đoán nhầm với các khối u buồng trứng khác, đặc biệt khi mô giáp điển hình hoặc các thành phần u quái không rõ ràng^{[3],[12]}. Thành phần mô quái điển hình đôi khi rất nhỏ hoặc không tìm thấy ngay cả khi khai thác thêm bệnh phẩm. Rất hiếm trường hợp ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú di căn buồng trứng. Ung thư biểu mô tuyến giáp nguyên phát di căn buồng trứng có thể phân biệt được dựa vào thăm khám lâm sàng và siêu âm tuyến giáp^[11]. Trong những trường hợp u ở cả hai bên buồng trứng và không có hình thái mô bệnh học của u quái thì gợi ý khả năng ung thư biểu mô tuyến giáp nguyên phát di căn tới buồng trứng^[8].

Devaney và CS^[2] đề xuất những tiêu chuẩn chẩn đoán UTBM tuyến giáp phát sinh từ u quái giáp giống như những tiêu chuẩn được sử dụng để chẩn đoán UTBM tuyến giáp nguyên phát. Bao gồm UTBM tuyến giáp thể nhú, thể nang, thể kém biệt hóa, và UTBM không biệt hóa. Trong số đó hay gặp nhất UTBM thể nhú với 44% được chẩn đoán kịp thời với cấu trúc nhú và nhân kính mờ, sau đó là thể nang với 30%, biến thể nang của UTBM thể nhú với 26%. Tuy nhiên do u quái giáp không có vỏ nên tiêu chuẩn xâm nhập vỏ của UTBM tuyến giáp thể nang được bỏ qua trong u quái giáp. Để chẩn đoán UTBM thể nang phát sinh từ u quái giáp thì tình trạng xâm

nhập mạch rất quan trọng tuy nhiên rất ít khi tìm thấy^[5]. UTBM không biệt hóa được đặc trưng bởi hình thái nhân không điển hình và cần phải phân biệt với nhân không điển hình trong biến đổi tế bào Hurthle^[10].

UTBM kém biệt hóa là typ hiếm gặp trong ung thư tuyến giáp nguyên phát và cực kỳ hiếm gặp trong u quái giáp^[11]. Cho đến hiện nay, các tiêu chuẩn chẩn đoán UTBM tuyến giáp kém biệt hóa vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi. Trong các cuộc đồng thuận gần đây, dựa trên đề xuất của Turin^[8] cho việc sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán thống nhất, bao gồm (1) sự hiện diện của cấu trúc đặc hoặc bè hoặc đảo, (2) sự vắng mặt của các đặc điểm nhân của UTBM tuyến giáp thể nhú và (3) sự hiện diện của ít nhất một trong các đặc điểm sau: nhân không điển hình, hoạt động nhân chia $\geq 3/10$ vi trường độ phóng đại lớn (HPF) và hoại tử u. Sử dụng những tiêu chuẩn này, trường hợp của chúng tôi có cấu trúc ổ đặc, đảo tế bào với tỷ nhân nhân chia cao và không có đặc điểm nhân của UTBM tuyến giáp thể nhú được xác định là UTBM tuyến giáp kém biệt hóa phát sinh từ u quái giáp. Sự có mặt của thành phần kém biệt hóa là một yếu tố tiên lượng xấu, ngay cả khi thành phần kém biệt hóa không chiếm đa số (10-50%) cũng làm giảm tỷ lệ sống thêm đáng kể.

Sự phát triển mở rộng của khối u ra ngoài buồng trứng cùng với sự hình thành của các polyp hoặc nốt sần trên bề mặt u được coi là tiêu chuẩn chẩn đoán ác tính cho những trường hợp không rõ ràng hoặc biệt hóa cao^[10]. Những chẩn đoán phân biệt được đặt ra với u quái giáp ác tính bao gồm u thần kinh nội tiết, u Brenner, u tế bào hạt, u tuyến nang thanh dịch nhú và ung thư biểu mô tuyến nang [8]. Nhuộm hóa mô miễn dịch, đặc biệt là với thyroglobulin, TTF1, inhibin, WT1, PAX8 và CA125 sẽ hỗ trợ rất nhiều cho chẩn đoán phân biệt.

Diễn biến lâm sàng của UTBM tuyến giáp phát sinh từ u quái giáp thường kéo dài với sự tái phát muộn và thời gian sống thêm kéo dài trong hầu hết các trường hợp. Ở những bệnh nhân có hình thái mô học ác tính, tỷ lệ sống thêm 10 năm và 25 năm lần lượt là 81% và 60%. Trong số những bệnh nhân tử vong vì bệnh, thời gian sống thêm trung bình khoảng 21 năm ở những bệnh nhân giai đoạn 1A, dài hơn 5 năm so với những giai đoạn muộn hơn^[9]. Trong những nghiên cứu lớn gần đây về u quái giáp ác tính, diễn biến lâm sàng được dự đoán chỉ dựa trên hình thái mô bệnh học của khối u. Tuy nhiên, sự hiện diện của một phần nhỏ UTBM bất thực sản hoặc UTBM không biệt hóa cho thấy tiên lượng kém, thời gian sống thêm ngắn hơn so với UTBM loại khác (thể nhú, thể nang)^{[11],[10]}.

Cũng như các ung thư tuyến giáp nhóm không biệt hóa đều không nhạy cảm với điều trị I131, những trường hợp này sau phẫu thuật cần điều trị hóa chất bổ trợ.

Số lượng các bệnh nhân được công bố không nhiều vì vậy rất khó khăn để tìm ra phương pháp điều trị phù hợp nhất cho những khối u này. Đối với những phụ nữ muốn bảo tồn khả năng sinh sản có thể thực hiện phẫu thuật cắt bỏ u đơn thuần khi chắc chắn rằng khối u không xâm nhập vỏ và không di căn. Những trường hợp bệnh nhân có di căn, xâm nhập vỏ hoặc trên sinh thiết tức thì có thể khẳng định UTBM giáp phát sinh từ u quái giáp thì nên thực hiện phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn cho bệnh nhân^[12]. Theo nghiên cứu của DeSimone và CS^[1], trong 24 bệnh nhân có 8 bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật và tất cả các bệnh nhân tái phát này đều không được sử dụng biện pháp điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Chính vì vậy mà nhóm tác giả này cho rằng việc điều trị iod phóng xạ sau phẫu thuật là ưu tiên hàng đầu trong việc quản lý các bệnh nhân này.

Yassa và CS^[13] đã nghiên cứu các yếu tố nguy cơ tái phát trên các bệnh nhân UTBM tuyến giáp phát sinh từ u quái giáp ghi nhận, những khối u trên 2 cm và có nồng độ thyroglobulin trên 10 ng/ml có khả năng tái phát cao hơn, chính vì vậy mà phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp gần toàn bộ với liệu pháp iod phóng xạ được khuyến cáo sử dụng.

KẾT LUẬN

UTBM kém biệt hóa là typ hiếm gặp trong ung thư tuyến giáp nguyên phát và cực kỳ hiếm gặp trong u quái giáp. Rất khó khăn để chẩn đoán phân biệt với các loại u khác của buồng trứng và phần lớn chỉ chẩn đoán xác định được trên bệnh phẩm phẫu thuật với sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch. Phương pháp điều trị được sử dụng cho những bệnh nhân u quái giáp ác tính là phẫu thuật cắt bỏ u và điều trị hóa chất bổ trợ. Về tiên lượng, những bệnh nhân UTBM không biệt hóa hoặc UTBM kém biệt hóa tiên lượng xấu hơn những loại ung thư khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC. Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I¹³¹ therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 543-8.
- Devaney K, Snyder R, Norris H, Tavassoli F. Proliferative and histologically malignant struma ovarii: a clinico- pathologic study of 54 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:333-43.
- E. Oliva, T. Alvarez, and R. H. Young, "Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 29, no. 2, pp. 143–156, 2005.
- J. Prat, D. Cao, S. G. Carinelli, F. F. Nogales, R. Vang, and C. J. Zaloudek, "Monodermal teratomas and somatic-type tumors arising in a dermoid cyst," in *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs*, R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, S. Herrington, and R. H. Young, Eds., pp. 63–66, IARC, Lyon, France, 2014.
- K. Devaney, R. Snyder, H. J. Norris, and F. A. Tavassoli, "Proliferative and histologically malignant struma ovarii: a clinicopathologic study of 54 cases," *International Journal of Gynecological Pathology*, vol. 12, no. 4, pp. 333–343, 1993.
- Leite I, Cunha TM, Figueiredo JP, Felix A. Papillary carcinoma arising in struma ovarii versus ovarian metastasis from primary thyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *J Radiol Case Rep* 2013; 7: 24-33.
- Makani M, Kim W, Gaba AR. Struma ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review literature. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 835-9.
- Pisutt Srichaikul, Wasan Yotchai, Atthapon Jaishuen, Mongkol Boonsripitayanon (2016). Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Arising in Struma Ovarii: Case Report and Review of the Literature. *Siriraj Med J* 2016; 68: 109-113.
- R.Shacolevy, S.M.Bean,R.C.Bentley,andS.J.Robboy,"Natural history of biologically malignant struma ovarii: analysis of 27 cases with extraovarian spread," *International Journal of Gynecological Pathology*, vol. 29, no. 3, pp. 212–227, 2010.
- S. J. Robboy, R. Shaco-Levy, R. Y. Peng et al., "Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread," *International Journal of Gynecological Pathology*, vol. 28, no. 5, pp. 405–422, 2009.
- Surapan Khunamornpong, Jongkolnee Settakorn, Kornkanok Sukpan (2015). Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Arising in Struma Ovarii. Hindawi Publishing Corporation.
- W. M. Szyfelbein, R. H. Young, and R. E. Scully, "Struma ovarii simulating ovarian tumors of other types: a report of 30 cases," *American Journal of*

- Surgical Pathology*, vol. 19, no. 1, pp. 21–29, 1995.
13. Yassa L, Sadow P, Marqusee E. Malignant struma ovarii. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 469-72.
14. Zhang X, Axiotis C. Thyroid type carcinoma of struma ovarii. *Arch Patho Lab Med* 2010; 134: 786-91.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT NỘI SOI TUYẾN GIÁP TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

NGÔ VI TIẾN¹, NGUYỄN QUANG TRUNG²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phẫu thuật cắt tuyến giáp nội soi gần đây đã phát triển nhanh chóng trong lĩnh vực phẫu thuật tuyến giáp kể từ khi Gagner mô tả phẫu thuật cắt tuyến cận giáp lần đầu tiên năm 1996^[1]. Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An áp dụng kỹ thuật này từ năm 2011. Có nhiều cách tiếp cận tuyến giáp cho việc phẫu thuật nội soi tuyến giáp của nhiều tác giả trên thế giới. Nghiên cứu này chúng tôi chọn phương pháp tiếp cận bằng đường nách và quàng vú để thực hiện phẫu thuật này.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả của phẫu thuật nội bệnh lý tuyến giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 89 bệnh nhân (BN) được phẫu thuật nội soi tuyến giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 1 năm 2017 đến hết tháng 12 năm 2017.

Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Kết quả nghiên cứu: 89 BN tuổi từ 16 đến 51, nữ chiếm 87,64%, kích thước bướu từ 0,7 – 7,0cm. Tất cả bệnh nhân đều được thực hiện thành công với phương pháp mổ nội soi. Có 65 trường hợp (73,03%) bướu thùy phải, có 24 trường hợp (26,97%) bướu thùy trái. Chúng tôi thực hiện cắt thùy cho 75 trường hợp (84,27%). Thời gian mổ trung bình 70,35 ± 15,21 phút, thời gian nằm viện trung bình 5,45 ± 0.36 ngày. Không có biến chứng do CO2 gây ra.

Có 3 trường hợp bị khàn tiếng sau mổ do trong quá trình mổ bị chấn thương thần kinh quặt ngược thanh quản nhưng sau đó bệnh nhân hồi phục hoàn toàn sau 3 tháng.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi cắt bướu giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An là an toàn và hiệu quả.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi tuyến giáp, Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

ABSTRACT

Evaluate the result of endoscopic thyroidectomy at the Nghe An Oncology Hospital

Introduction: Endoscopic thyroidectomy is a recently developed procedure in the field of thyroid surgery since the first description of endoscopic parathyroidectomy by Gagner in 1996. The Nghe An Oncology hospital had applied this technique from 2011. There are ways to approach to thyroid gland for this procedure of many authors in the world. The present study reviews our initial experiences with endoscopic thyroidectomy using ipsilateral axillary and breast areolar approach to evaluate its safety and feasibility.

Purpose: To evaluate the result of endoscopic thyroidectomy.

Method: Prospective and descriptive study.

Results: 89 patients, age: 16-51 years old, female: 87,64%, the tumoral diameter: 0,7-7,0cm. All patients were successfully performed with endoscopic procedure. 65 cases (73,03%) from right lobe, 24 cases (26.9%) from left lobe. Endoscopic procedures were 75 lobectomies (84,27%). The operating time 70,35 ± 15,21 minutes, the mean length of the hospital stay was 5,45 ± 0.36 days. No CO2 gas-related complications, such as subcutaneous emphysema or hypercapnia. There was three case of hoarseness due to recurrent laryngeal nerve injury but patients recovered for 3 months.

Conclusion: The endoscopic thyroidectomy at Nghe An Oncology hospital is safety and feasibly.

Keywords: Endoscopic thyroidectomy, Nghe An Oncology Hospital.

¹ ThS.BS. Trưởng Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

² TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu giáp là một bệnh lý phổ biến trên thế giới nói chung và ở Việt Nam nói riêng. Hằng năm Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An phẫu thuật khoảng hơn 1000 trường hợp bướu cổ và số lượng BN ngày một tăng trong những năm gần đây.

Phẫu thuật tuyến giáp kinh điển, sẹo mổ ở cổ luôn luôn lộ ra bên ngoài, ai cũng nhìn thấy, nhất là khi vết mổ dài và bị sẹo lồi, trong khi đó PTNS tuyến giáp thì sẹo mổ nhỏ được che lại khi mặc quần áo và không có sẹo mổ ở cổ. Như vậy về mặt thẩm mỹ phẫu thuật nội soi tuyến giáp có ưu điểm hơn hẳn so với mổ mở.

Từ năm 2002, chỉ mới có một số bệnh viện như BV Nhân Dân Gia Định, BV Nội Tiết Trung ương, BV Chợ Rẫy, BV Trưng Vương, BV Bình Dân thực hiện được PTNS tuyến giáp. Hiện nay nhiều bệnh viện đã thực hiện được phẫu thuật này và nó dần thay thế các phẫu thuật mổ mở kinh điển.

Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An chúng tôi đã triển khai PTNS tuyến giáp từ năm 2011, chỉ định trong trường hợp bướu đơn nhân và đa nhân 1 thùy. Hiện nay chỉ định PTNS được mở rộng rất nhiều kể cả trong những trường hợp ung thư tuyến giáp hay u đa nhân 2 thùy tuyến giáp.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: “Đánh giá kết quả của PTNS tuyến giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 1/2017 đến hết tháng 12/2018”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được phẫu thuật nội soi tuyến giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 1/2017 đến hết tháng 12/2017.

Tiêu chuẩn chọn BN

Bướu giáp dạng nhân hoặc nang ở một thùy có kích thước một thùy ≤ 7,0cm.

K giáp T1N0M0, tuyến giáp còn di động theo nhịp nuốt, không có khàn tiếng.

Bệnh nhân đồng ý PTNS.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, hô hấp đang được điều trị chưa ổn định, bệnh lý rối loạn đông máu.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bướu bị viêm gây dính vào các cơ xung quanh.
- Bướu Basedow.

- Bệnh nhân bị bướu giáp tái phát sau phẫu thuật.
- Bệnh nhân đã được mổ ở vùng cổ, dưới đòn.

Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Mô tả kỹ thuật nội soi bướu giáp

Phương pháp vô cảm: Mê NKQ.

Tư thế BN và phẫu thuật viên:

- BN nằm ngửa, đầu nghiêng về bên đối diện thùy giáp có u.
- Độn gối ở dưới 2 vai và cổ để cổ ưỡn ở mức độ trung bình.
- Phẫu thuật viên đứng cùng bên thùy giáp có u, người phụ đứng dưới PTV cùng bên khối u.

Đường vào tuyến giáp: Theo đường bên.

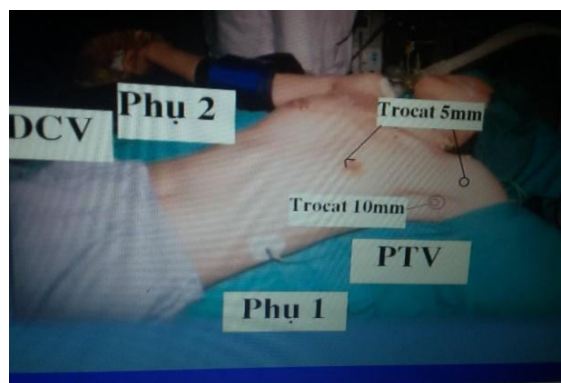
Vị trí đặt trocar: 1 trocar ở rãnh delta-ngực cùng bên bướu, 1 trocar ở quầng vú cùng bên bướu tại điểm 2 giờ (mổ bên thùy phải) và 10 giờ (mổ bên thùy trái). Đặt 2 trocar 5mm dưới sự quan sát của camera sao cho đều vào đường bóc tách của khí CO2 và vị trí ngoài da cách đều trocar 10mm.

Bơm hơi CO2 áp lực 7-9 mmHg, sau đó tiếp tục tách lớp cơ bám da bằng dụng cụ nội soi để tạo phẫu trường mổ.

Tách vạt da: Dùng dao điện bóc lộ khoang vô mạch lên trên cho tới sụn giáp, tách bề rộng vạt da từ bờ ngoài của cơ ức-đòn-chùm bên thùy giáp bệnh tới đường giữa.

Tách cơ theo đường bên.

Bóc lộ tuyến giáp, đánh giá xử trí tổn thương, lấy bệnh phẩm bằng túi ni lon qua lỗ troca 10mm, đặt dẫn lưu.



Phương pháp phẫu thuật

Cắt bán phần 1 thùy giáp kèm u, cắt một thùy tuyến giáp, cắt toàn bộ tuyến giáp.

Thời gian phẫu thuật và thời gian nằm viện**Biến chứng sau mổ**

Tụ dịch, chảy máu, tổn thương dây thần kinh quặt ngược, tê bì vùng mổ, hạ canxi máu.

Thất bại mổ nội soi chuyển sang mổ hở**Sự hài lòng của người bệnh sau mổ****Xử lý số liệu**

Phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Tuổi, giới**

Tuổi trung bình $30,5 \pm 3,1$ (16-51) tuổi.

Nam 11 (12,36%), nữ 78 (87,64%).

Phân loại bệnh

Có 23 bệnh nhân (25,84%) trường hợp bướu dạng nang, 66 bệnh nhân (74,16%) bướu dạng nhân.

FNA trước mổ được thực hiện ở 100% trường hợp, trong đó có 5 trường hợp (5,62%) nghi ngờ ung thư.

Kích thước u

Đường kính trung bình của bướu giáp là $3,25 \pm 0,94$ cm (2-7cm).

Phương pháp phẫu thuật

Tất cả các bệnh nhân đều được phẫu thuật nội soi thành công. Có 65 trường hợp (73,03%) bướu thùy phải, có 24 trường hợp (26,97%) bướu thùy trái. Chúng tôi tiến hành cắt bán phần 1 thùy TG cho 14 trường hợp (15,73%), cắt 1 thùy cho 75 trường hợp (84,27%) bao gồm cả 5 trường hợp ung thư tuyến giáp.

Thời gian phẫu thuật

Ngắn nhất 35 phút, dài nhất: 125 phút, trung bình $70,35 \pm 15,21$ phút.

Thời gian nằm viện

Ngắn nhất 4 ngày, dài nhất 12 ngày, trung bình $5,45 \pm 0,36$ ngày.

Biến chứng sau mổ

Bảng 1. Biến chứng sau mổ

Biến chứng sau mổ	Số lượng	Tỷ lệ %
Tụ dịch sau mổ	6	6,74
Nhiễm trùng sau mổ	3	3,37
Khàn tiếng sau mổ	3	3,37

BÀN LUẬN.**Tuổi, giới**

Tuổi trung bình là $30,5 \pm 3,1$, chủ yếu là nữ chiếm (87,64%). Nghiên cứu trên 750 trường hợp của Trần Ngọc Lương^[2] tuổi trung bình là 28,3 và tỉ lệ nữ giới là 95,1%. Của tác giả Đỗ Hữu Liệt^[3] trên 426 bệnh nhân thì nữ chiếm 93%, tuổi trung bình là 36,5 tuổi.

Kích thước bướu và vấn đề chỉ định phẫu thuật

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân của chúng tôi là bướu đơn nhân hoặc đa nhân 1 thùy có kích thước mỗi thùy $\leq 7,0$ cm, ung thư tuyến giáp T1N0M0. Trần Ngọc Lương^[2] chỉ định phẫu thuật: bướu giáp nhân, bướu giáp đa nhân, Basedow, ung thư tuyến giáp với kích thước từ 1 - 5,8cm. Đỗ Hữu Liệt^[3] chỉ định phẫu thuật cho bướu giáp nhân lành tính có kích thước ≤ 6 cm. Hiện nay chưa có một chỉ định thống nhất cho phẫu thuật nội soi tuyến giáp, chỉ định tùy thuộc từng phẫu thuật viên và từng trường hợp cụ thể.

Chỉ định cắt thùy, hay cắt bán phần một thùy tuyến giáp tùy thuộc và kích thước khối u và vị trí khối u. Nghiên cứu của chúng tôi có 6 trường hợp (thêm 1 trường hợp STTT trong mổ là K giáp) ung thư tuyến giáp được chỉ định cắt 1 thùy tuyến giáp + eo giáp.

Biến chứng sau mổ

Chúng tôi có 6 bệnh nhân tụ dịch sau mổ, trong đó có 2 bệnh nhân tụ dịch sau nhiễm trùng vết mổ. Tất cả 6 bệnh nhân này đều được điều trị ổn định bằng chọc hút dịch. Có 3 bệnh nhân bị nhiễm trùng vết mổ, cấy định danh vi khuẩn đều kháng nhiều loại kháng sinh, điều trị bằng kháng sinh liều cao. 3 trường hợp khàn tiếng tạm thời sau mổ, trong đó có 2 trường hợp khối u to nằm sát chỗ đổ vào của thần kinh quặt ngược thanh quản, nên tổn thương thần kinh (khỏi sau 4 tuần) còn 1 trường hợp tổn thương do dao siêu âm chạm vào thần kinh (trường hợp này khỏi sau 3 tháng). Không có trường hợp nào chảy máu sau mổ.

Trần Ngọc Lương^[2] ghi nhận có 1 ca chảy máu mổ lại, 1 ca khàn tiếng sau mổ (750 bệnh nhân). Đỗ Hữu Liệt^[3] ghi nhận 2,1% trường hợp chảy máu, 3,5%, 11,2% khàn tiếng tạm thời.

Thời gian phẫu thuật và thời gian nằm viện

Thời gian mổ là bình $70,35 \pm 15,21$ ngắn nhất 35 phút, kéo dài nhất 125 phút. Thời gian nằm viện sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi là $5,45 \pm 0,36$ ngày. Jeryong^[4] phẫu thuật trung bình là 89,93 phút, thời gian nằm viện là 5,37 ngày. Jun-ho Choe^[5] là 165,3 phút và thời gian nằm viện là 4

ngày. Trịnh Minh Tranh^[6] phẫu thuật trung bình 125, 02 và thời gian nằm viện là 4,58 ngày. Thời gian nằm viện và thời gian phẫu thuật của chúng tôi không khác biệt nhiều so với các tác giả khác.

Kết quả thẩm mỹ, sự hài lòng của người bệnh

86 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi hài lòng với kết quả phẫu thuật. Có 3 bệnh nhân bị nhiễm trùng vết mổ chưa hài lòng về phẫu thuật do vùng mổ viêm, xơ dính, dị cảm. Trong các nghiên cứu trong và ngoài nước^[2-4-5] đều khẳng định tính thẩm mỹ, tâm lý tự tin của bệnh nhân sau mổ bướu cổ nội soi.

KẾT LUẬN

Qua 89 trường hợp mổ nội soi bệnh lý tuyến giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, chúng tôi có một số kết luận sau:

Nữ 78 BN chiếm 87,64%, thời gian mổ là $70,35 \pm 15,21$ phút (35 đến 125 phút), thời gian nằm viện $5,45 \pm 0,36$ ngày, không có trường hợp nào chảy máu sau mổ phải mổ lại, tụ dịch sau mổ 6,74%, tỉ lệ nhiễm trùng vết mổ và khàn tiếng tạm thời là 3,37%.

Chúng tôi nhận thấy đây là phương pháp phẫu thuật an toàn, hiệu quả và thẩm mỹ cao, có thể áp dụng cho nhiều loại bệnh lý tuyến giáp khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. M. Gagner (1996). Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*, 83 (6), 875.
2. Trần Ngọc Lương (2005). Một số nhận xét về kỹ thuật mổ nội soi tuyến giáp bằng đường thành ngực trước và đường nách: qua 200 trường hợp bướu nhân ở 1 thùy. *Tạp chí y học thực hành*, 8 (517), tr.38-41.
3. Đỗ Hữu Liệt (2015). Phẫu thuật nội soi tuyến giáp đường tiếp cận nách và quầng vú. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 12 (4), tr. 22-27.
4. K. Jeryong, L. Jinsun, K. Hyegyong và cộng sự (2008). Total endoscopic thyroidectomy with bilateral breast areola and ipsilateral axillary (BBIA) approach. *World J Surg*, 32 (11), 2488-2493.
5. J. H. Choe, S. W. Kim, K. W. Chung và cộng sự (2007). Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. *World J Surg*, 31 (3), 601-606.
6. Trịnh Minh Tranh (2008). So sánh sử dụng khung nâng với bơm khí CO2 tạo phẫu trường trong phẫu thuật nội soi tuyến giáp. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 12 (4), tr.272-276.

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI SỬ DỤNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU VÀ HÓA CHẤT BỔ TRỢ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ Vòm MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN III-IVB

HOÀNG ĐÀO CHINH¹, BÙI QUANG BIỂU,² LÊ VĂN QUẢNG³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và độc tính của hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều có hóa chất bổ trợ trong điều trị ung thư vòm mũi họng (UTVMH) giai đoạn III-IVB.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu lâm sàng không đối chứng trên 42 bệnh nhân (BN) UTVMH giai đoạn III-IVB, được xạ trị điều biến liều (XTĐBL) đồng thời với cisplatin 100mg/m² ngày 1, 22, 43, có hóa chất bổ trợ 03 chu kỳ cisplatin 80mg/m² ngày 1; 5-FU 1000 mg/m² ngày 1-4 mỗi 4 tuần, từ tháng 1/2014 đến tháng 5/2018 tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108.

Kết quả: Tại thời điểm 1 tháng sau xạ trị, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần tương ứng là 81% và 19%. Thời gian theo dõi trung bình là 26,5 tháng (4,9-55,6 tháng). Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 2 năm tương ứng là 94,5%, 84,4% và 92,1%. Độc tính cấp độ 4 xảy ra ở 4 BN (9,5%). Độc tính độ 3 bao gồm độc tính trên huyết học (33,3%), viêm niêm mạc (7,1%) và viêm da (4,8%). Tỉ lệ khô miệng độ 2 là 23,8% và không có BN khô miệng độ 3.

Kết luận: XTĐBL kết hợp hóa trị đồng thời với cisplatin có hóa chất bổ trợ trong điều trị UTVMH giai đoạn III-IVB bước đầu cho tỉ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng và sống thêm toàn bộ cao với tác dụng phụ chấp nhận được.

Từ khóa: Xạ trị điều biến liều, cisplatin, ung thư vòm mũi họng.

ABSTRACT

Results of concurrent chemoradiotherapy using intensity-modulated radiation therapy and adjuvant chemotherapy in stage III-IVB nasopharyngeal carcinoma

Purpose: To evaluate the results and toxicities of concurrent chemotherapy with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and adjuvant chemotherapy for stage III-IVB nasopharyngeal carcinoma (NPC).

Methods and Materials: Uncontrolled clinical study on 42 stage III-IVB NPC patients underwent IMRT concurrently with cisplatin 100mg/m² on days 1, 22, and 43 followed by 3 cycles of adjuvant cisplatin 80mg/m² on day 1; 5-FU 1000mg/m² on days 1 through 4 administered every four weeks, from January 2014 to May 2018 at 108 Central Military Hospital.

Results: At one months after radiotherapy, 81% and 19% of patients achieved complete and partial response, respectively. The mean follow-up was 26.5 months (4.9-55.6 months). The 2-year locoregional recurrence-free survival, disease-free and overall survival rates were 94.5%, 84.4% and 92.1%, respectively. Grade 4 acute toxicities occurred in four patients (9.5%). Grade 3 acute toxicities were haematotoxicity (33.3%), mucositis (7.1%) and dermatitis (4.8%). 23.8% of patients had grade 2 but none had grade 3 xerostomia.

Conclusion: Treatment of NPC with concurrent IMRT and cisplatin followed by adjuvant chemotherapy initially resulted in good local control and high survival rates with acceptable toxicities.

Key words: Intensity-modulated radiation therapy, cisplatin, nasopharyngeal carcinoma.

¹ BS. Khoa Xạ - Xạ phẫu, Viện Ung thư - Bệnh viện Trung ương Quân Đội 108

² ThS.BS. Chủ nhiệm Khoa Xạ - Xạ phẫu, Viện Ung thư - Bệnh viện Trung ương Quân Đội 108

³ PGS.TS. Phó Giám đốc Bệnh viện K, Chủ nhiệm Bộ môn Ung thư - Đại học Y Hà Nội

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng là bệnh phổ biến nhất trong ung thư đầu - cổ ở Việt Nam. Theo số liệu ghi nhận của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) năm 2012, UTMH đứng hàng thứ 8 ở cả hai giới với tỉ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi là 5,4/100.000 dân^[1]. Hiện nay, hóa xạ trị đồng thời được xem là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho UTMH giai đoạn II-IVB^[2,3]. Các nghiên cứu cho thấy xạ trị đồng thời với Cisplatin sử dụng kỹ thuật 3 chiều theo hình dạng khối u (3D-CRT) làm cải thiện tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng, tăng tỷ lệ sống còn sau 5 năm thêm 10-20% so với xạ trị đơn thuần^[2-4]. Gần đây, XTĐBL được xem là kỹ thuật tiêu chuẩn cho UTMH nhờ có nhiều ưu điểm hơn kỹ thuật xạ trị 3D-CRT^[5]. Các nghiên cứu XTĐBL kết hợp hóa trị đồng thời trong điều trị UTMH giai đoạn III-IVB cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ-tại vùng 2 năm đạt 96%, sống thêm toàn bộ 2 năm 85-94%, đồng thời giảm tỷ lệ tác dụng phụ độ 3-4 trong đó có khô miệng^[6-8]. XTĐBL sử dụng bộ chuẩn trực đa lá điều trị UTMH được tiến hành tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12/2013.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả và độc tính của hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều có hóa chất bổ trợ trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 42 BN UTMH giai đoạn III-IVB điều trị từ tháng 1/2014 đến tháng 5/2018 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

BN UTMH có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô.

Giai đoạn bệnh III, IVA, IVB theo AJCC 2010.

Tuổi 18-70.

Chỉ số toàn trạng ECOG 0-1.

Chức năng gan, thận, tủy xương cho phép điều trị hóa xạ trị đồng thời:

+ Bạch cầu ≥ 4 G/L

+ Hemoglobin ≥ 100 G/L

+ Tiểu cầu ≥ 100 G/L

+ Creatinine $\leq 132\mu\text{mol/L}$

+ SGOT/SGPT ≤ 2 lần giới hạn bình thường

Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Bệnh nhân điều trị đủ 3 chu kỳ Cisplatin trong thời gian hóa xạ trị đồng thời và ít nhất 01 chu kỳ hóa chất bổ trợ Cisplatin - 5FU.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có bệnh nặng kết hợp như: tim mạch, tiểu đường, suy hô hấp, rối loạn tâm thần không kiểm soát, nhiễm trùng cấp tính.

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Đã điều trị ung thư trước đó bằng hóa xạ trị.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu lâm sàng không đối chứng.

* BN được hội chẩn, giải thích quy trình điều trị, viết cam kết điều trị.

Phác đồ điều trị

BN được XTĐBL đồng thời với 3 chu kỳ cisplatin (100 mg/m²) ngày 1, 22, 43, sau đó điều trị bổ trợ 3 chu kỳ cisplatin 80mg/m² ngày 1 và 5-FU 1000mg/m²/ngày 1-4 cách nhau mỗi 4 tuần. Chỉ định liều theo kỹ thuật nâng liều đồng thời: 70Gy/33 phân liều cho khối u nguyên phát và hạch di căn (PTV70); 59,4Gy/33 phân liều cho vùng có nguy cơ di căn cao (PTV59.4); 54Gy/33 phân liều hoặc 50Gy/25 phân liều (dùng 3D-CRT) cho vùng có nguy cơ di căn thấp; 5 phân liều/tuần từ thứ 2 đến thứ 6 trong 6,5 tuần. Giới hạn liều cho các tổ chức lành theo nghiên cứu RTOG 0225^[6]. BN được theo dõi hàng tuần trong thời gian hóa xạ trị đồng thời và các tuần truyền hóa chất bổ trợ. Tiêu chuẩn giảm liều Cisplatin và 5-FU theo nghiên cứu RTOG 0225^[6].

Theo dõi đánh giá sau điều trị

Theo dõi BN định kỳ ở thời điểm 1 tháng sau xạ trị, sau đó 3 tháng/lần trong 2 năm đầu tiên.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Đánh giá tỷ lệ đáp ứng u nguyên phát, hạch di căn sau hóa xạ trị 1 tháng dựa trên hình ảnh MRI theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u rắn (RECIST 1.1)^[9].

Đánh giá tỷ lệ độc tính cấp tính và muộn theo tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố có hại (CTCAE 4.03)^[10]: Chọn thời điểm 3 tháng sau điều trị hóa xạ trị đồng thời để tính mốc thời gian cho độc tính cấp và muộn.

Đánh giá tỷ lệ sống thêm.

Xử lý số liệu

Các số liệu được ghi nhận và thống kê sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của BN được liệt kê trong bảng 1. Tuổi trung bình là 46,6 (giới hạn 22-70), nam giới chiếm đa số (76,2%). Ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm 95,2%. Thể tích trung bình của u nguyên phát và hạch bệnh lý là 53,2cm³ (6,8 – 184,6cm³). 40 BN được chẩn đoán giai đoạn bằng chụp FDG-PET/CT.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	Số BN (n=42)	%
Tuổi trung bình (năm)	46,6 (22 - 70)	
Nam	32	76,2
Nữ	10	23,8
Chỉ số toàn trạng		
ECOG 0	29	69
ECOG 1	13	31
Giải phẫu bệnh (WHO 2005)		
Ung thư tế bào vảy sừng hóa	2	4,8
Ung thư biểu mô không biệt hóa	40	95,2
Giai đoạn T		
T1	13	31
T2	2	4,8
T3	16	38,1
T4	11	26,2
Giai đoạn N		
N0	2	4,8
N1	12	28,6
N2	18	42,
N3	10	23,8

Giai đoạn M

M0	42	100
Giai đoạn bệnh		
III	22	52,4
IVA	10	23,8
IVB	10	23,8

Điều trị hóa chất

27 BN (64,3%) nhận đủ liều Cisplatin trong quá trình hóa xạ trị đồng thời. 38 BN (90,5%) hoàn thành đủ 3 chu kỳ hóa chất hỗ trợ.

Tỉ lệ đáp ứng

34 BN (81%) đáp ứng hoàn toàn và 8 BN (19%) đáp ứng một phần. Trong đó, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn tại u nguyên phát và hạch tương ứng là 85,7% và 95,2%. 8 BN đáp ứng một phần bao gồm 6 BN còn u và 2 BN còn hạch tồn dư.

Độc tính

Bảng 2 thống kê độc tính cấp. Độc tính cấp độ 4 xảy ra trên 4 BN (9,5%), trong đó cả 4 BN (9,5%) có giảm bạch cầu hạt, 03 BN (7,1%) có thiếu máu, 01 BN (2,4%) giảm tiểu cầu, 01 BN (2,4%) sốt giảm bạch cầu hạt, 01 BN (2,4%) viêm gan nhiễm độc. Độc tính cấp độ 3 xảy ra trên 19 BN (45,2%), trong đó 14 BN (33,3%) có độc tính trên huyết học, 4 BN (9,5%) viêm niêm mạc, 2 BN (4,8%) viêm da do xạ trị. 1 BN có đột quy nhồi máu độ 2 sau kết thúc điều trị hóa chất hỗ trợ 01 tháng mà không có tiền sử gia đình và các yếu tố nguy cơ đột quy.

Bảng 2. Độc tính cấp

Độc tính	Số bệnh nhân theo độ độc tính				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Triệu chứng toàn thân					
Sụt cân	30	7	1	0	-
Hệ tiêu hóa					
Buồn nôn	25	11	1	-	-
Nôn	22	9	1	0	0
Viêm niêm mạc	9	29	4	0	0
Viêm da	32	8	2	0	0
Hệ thần kinh					
Dị cảm (tê bì chân tay)	24	9	1	-	-
Đột quy nhồi máu ^a	0	1	0	0	0

Huyết học					
Giảm bạch cầu	8	15	13	3	0
Giảm bạch cầu hạt	8	10	9	4	0
Thiếu máu	23	13	2	0	0
Giảm tiểu cầu	19	1	0	1	0
Sốt giảm bạch cầu hạt					
	-	-	1	1	0
Chức năng thận					
Tăng creatinine máu	10	1	0	0	0
Chức năng gan					
Tăng GOT, GPT máu	20	2	0	1 ^b	0
Tăng bilirubin máu	13	1	1	0	0
Tổng số BN					
	1 (2,4%)	18 (42,9%)	19 (45,2%)	4 (9,5%)	0 (0%)

a: BN không có tiền sử gia đình và các yếu tố nguy cơ liên quan đến đột quy; b: 1 BN có HBsAg (+) và chức năng gan trước điều trị bình thường

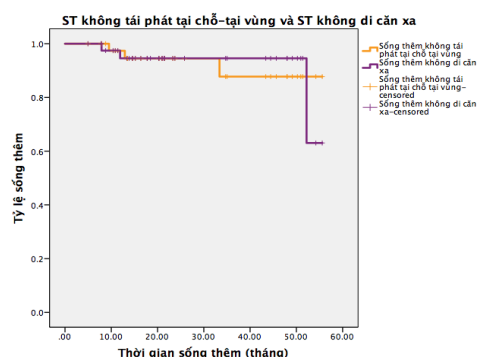
Bảng 3 liệt kê các độc tính muộn. 2 BN (4,8%) có hoại tử vòm độ 5 gây chảy máu vòm độ 5. 13 BN (31%) có nhược giáp độ 1-2. Tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, khô miệng độ 2 xảy ra trên 25 BN (59,5%) và độ 1 trên 17 BN (40,5%). Với thời gian phục hồi trung bình 7,3 tháng, khô miệng độ 2 chỉ còn trên 10 BN (23,8%) và khô miệng độ 1 còn 25 BN (59,5%). Không có khô miệng độ 3.

Bảng 3. Độc tính muộn

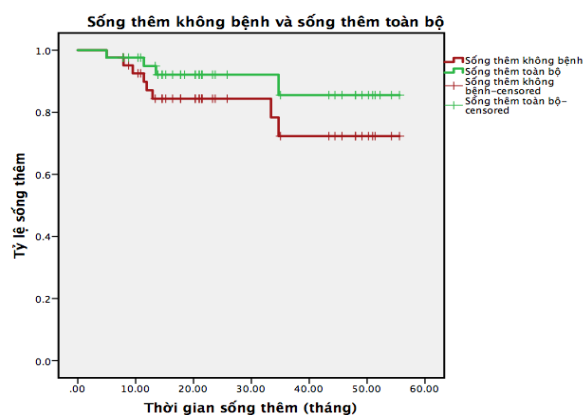
Độc tính	Số bệnh nhân theo độ độc tính				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Khô miệng	25	10	0	-	-
Nhược giáp	12	1	0	0	0
Da	24	0	0	-	-
Hoại tử vòm	-	2	1	1	2
Chảy máu vòm	0	0	1	0	2

Tỷ lệ sống thêm

Với thời gian theo dõi trung bình 26,5 tháng (4,9-55,6), trung vị 21 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng 2 năm là 94,5% (Biểu đồ 1). Trong đó, 01 BN tái phát tại chỗ và tại vùng, 01 BN tái phát tại chỗ, 01 BN tái phát tại vùng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 2 năm là 84,4% và 92,1% (Biểu đồ 2). Tỷ lệ sống thêm không di căn xa 2 năm là 94,6% (Biểu đồ 1). Trong thời gian theo dõi có 3 bệnh nhân di căn xa bao gồm phổi (1 BN), gan (1 BN), xương (1 BN). Có 4 bệnh nhân tử vong trong đó có 2 BN tử vong do chảy máu vòm sau hoại tử, 1 BN tử vong do di căn xa, 1 BN tử vong do tắc động mạch cảnh trong.



Biểu đồ 1. Sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng và sống thêm không di căn xa



Biểu đồ 2. Sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ

BÀN LUẬN

XTĐBL đã trở thành phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho ung thư vùng đầu-cổ nói chung trong đó có UTMH. Mặc dù hóa xạ trị đồng thời với cisplatin có tỷ lệ độc tính và không hoàn thành phác đồ điều trị cao nhưng hiện tại cisplatin vẫn là thuốc được ưu tiên lựa chọn trong điều trị căn bệnh này. Các nghiên cứu XTĐBL kết hợp hóa trị đồng thời trong điều trị UTMH giai đoạn III-IVB cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ-tại vùng 2 năm đạt 96%, sống thêm toàn bộ 2 năm 85-94%, đồng thời giảm tỷ lệ tác dụng phụ độ 3-4 trong đó có khô miệng^[6-8].

Nghiên cứu của Songthong cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần ở 73 BN UTMH giai đoạn II-IVB được XTĐBL kết hợp với carboplatin có hóa chất bổ trợ là 82,2% và 17,8%, trong đó đáp ứng hoàn toàn tại u và hạch tương ứng là 94,5% và 83,6%^[11]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự của Songthong với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần là 81% và 19%. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại u nguyên phát và hạch tương ứng là 85,7% và 95,2%. Sự khác biệt trong tỷ lệ đáp ứng u và hạch so với nghiên cứu của Songthong có thể do đặc điểm về giai đoạn u và hạch, trong đó nghiên cứu của chúng tôi có giai đoạn T4 chiếm 26,2% so với 12,3% của Songthong.

Về độc tính, chúng tôi so sánh với nghiên cứu RTOG 0025 vì phác đồ điều trị gần tương tự. Nghiên cứu RTOG 0225 sử dụng tiêu chuẩn CTCAE 2.0 cho đánh giá độc tính cấp và tiêu chuẩn RTOG cho độc tính muộn, trong khi nghiên cứu này dùng tiêu chuẩn CTCAE 4.03 cho cả độc tính cấp và muộn. Theo nghiên cứu RTOG 0225, 68 BN (giai đoạn I-IVB) được XTĐBL trong đó 57 BN (giai đoạn II-IVB) được hóa trị phối hợp có tỷ lệ độc tính cấp độ 5, 4 và 3 tương ứng là 4,4%, 11,8% và 61,8%^[6]. Nghiên cứu của chúng tôi không có độc tính cấp độ 5, độ 4 và độ 3 là 9,5% và 45,2%. Về độc tính trên huyết học, nghiên cứu RTOG 0225 có độc tính độ 4 và độ 3 tương ứng là 4 BN (7%) và 31 BN (54,3%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính cấp độ 4 và độ 3 trên huyết học xảy ra ở 4 BN (9,5%) và 14 BN (33,3%). Nghiên cứu RTOG 0225 có độc tính cấp viêm niêm mạc độ 4 và độ 3 là 4,4% và 36,8%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có viêm niêm mạc độ 4, viêm niêm mạc độ 3 là 7,1%. Tỷ lệ viêm niêm mạc độ 3-4 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu RTOG 0225 có thể do định nghĩa khác nhau trong 2 phiên bản CTCAE 4.03 và 2.0. Tóm lại, tỷ lệ độc tính cấp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu RTOG 0225. Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận 1 BN có đột quỵ nhồi máu độ 2 do tắc động mạch cảnh trong cùng bên với khối u vòm sau truyền hóa chất bổ trợ độ 3. Về độc tính muộn, chúng tôi cũng ghi nhận 2 trường hợp hoại tử

vòm gây chảy máu độ 5 sau 6 tháng điều trị. Chúng tôi cho rằng cần tránh điểm liều xạ trị cao (hot spot) trên những khối u vòm có kích thước lớn, xâm lấn rộng vào phần mềm, mạch máu xung quanh và trên bệnh nhân tuổi cao trên 60 tuổi. Tỷ lệ khô miệng độ 2 trong nghiên cứu này là 23,8% so với 13,5% trong nghiên cứu RTOG 0225. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ đánh giá triệu chứng khô miệng chủ quan của bệnh nhân trong khi nghiên cứu của RTOG đánh giá tình trạng khô miệng qua định lượng tiết nước bọt kích thích và không kích thích. Một hạn chế của nghiên cứu là chưa đánh giá được một số tác dụng phụ muộn khác như khí hàm, hoại tử thùy thái dương, rối loạn nuốt.

Về thời gian sống thêm, nghiên cứu của chúng tôi có thời gian sống thêm tương tự nghiên cứu của Kwong^[7] và Ng WT^[8]. Trong nghiên cứu của Ng WT, 193 BN UTMH với 93% giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời có/ không hóa chất bổ trợ sử dụng kỹ thuật XTĐBL. Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ, sống thêm không tái phát tại vùng, sống thêm không di căn xa và sống thêm toàn bộ 2 năm tương ứng là 95%, 96%, 90%, và 92%^[8]. Nghiên cứu của Kwong, 50 BN UTMH giai đoạn III-IVB được XTĐBL trong đó có 34 BN được hóa xạ trị đồng thời có hóa chất bổ trợ hoặc bổ trợ trước, có thời gian theo dõi trung bình 25 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng, sống thêm không di căn xa, sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ 2 năm tương ứng là 95,7%, 94,2% và 93,1%, 92,1%^[7]. Với thời gian theo dõi trung bình 26,5 tháng, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng 2 năm là 94,5%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 2 năm là 84,4% và 92,1%. Tỷ lệ sống thêm không di căn xa 2 năm là 94,6%. Với số lượng BN còn hạn chế và thời gian theo dõi chưa đủ dài, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho kết quả khả quan đặc biệt là tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ-tại vùng cao (94,5%), trong khi giai đoạn bệnh T4 chiếm 26,2%.

KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin sử dụng kỹ thuật XTĐBL có hóa chất bổ trợ trong điều trị UTMH tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 bước đầu có tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bệnh cao với độc tính chấp nhận được, đặc biệt không có BN khô miệng độ 3. Tuy nhiên, nghiên cứu cần tiếp tục với số lượng BN đủ lớn, với thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá thời gian sống thêm 3 - 4 năm và các tác dụng phụ muộn của điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer - World Health Organisation, GLOBOCAN 2012:

- Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al (1998). Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*, 16(4), 1310-1317.
 - Baujat B, Audry H, Bourhis J et al (2006). Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(1), 47-56.
 - Bùi Vinh Quang (2012). Nghiên cứu điều trị ung thư vòm họng giai đoạn II,IV (M0) bằng phối hợp hóa xạ trị gia tốc 3 chiều (3D) theo hình dạng khối u, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
 - Taheri-Kadkhoda Z, Pettersson N, Bjork-Eriksson T et al (2008). Superiority of intensity-modulated radiotherapy over three-dimensional conformal radiotherapy combined with brachytherapy in nasopharyngeal carcinoma: a planning study. *Br J Radiol*, 81(965), 397-405.
 - Lee N, Harris J, Garden AS et al (2009). Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol*, 27(22), 3684-3690.
 - Kwong DL, Sham JS, Leung LH et al (2006). Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(2), 374-381.
 - Ng WT, Lee MC, Hung WM et al (2011). Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79(2), 420-428.
 - Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-247.
 - U.S. Department of Health and Human Services - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. U.S: NIH Publication; 2010.
 - Songthong A, Chakkabat C, Kannarunimit D et al (2015). Efficacy of intensity-modulated radiotherapy with concurrent carboplatin in nasopharyngeal carcinoma. *Radiol Oncol*, 49(2), 155-162.

VAI TRÒ CỦA PTH VÀ XẠ HÌNH TRONG CHẨN ĐOÁN BƯỚU TUYẾN CẬN GIÁP TRÊN NHỮNG BỆNH NHÂN CÓ BƯỚU VÙNG TUYẾN GIÁP

PHÙNG VĂN LINH¹, TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH², VÕ KHẮC NAM³, PHAN THẾ SUNG⁴

TÓM TẮT

Cơ sở: Hóc môn tuyến cận giáp (PTH) và xạ hình tuyến cận giáp bằng Tc99m sestamibi là những xét nghiệm cơ bản quan trọng giúp chẩn đoán bướu tuyến cận giáp. Trong trường hợp bệnh nhân có bướu vùng tuyến giáp kèm tăng PTH máu, xạ hình tuyến cận giáp được xem là chỉ định đầu tay để chẩn đoán bướu tuyến cận giáp.

Mục tiêu: Xác định giá trị của PTH, xạ hình bằng ^{99m}Tc-sestamibi trong chẩn đoán bướu tuyến cận giáp ở bệnh nhân có bướu vùng tuyến giáp.

Đối tượng và phương pháp: hồi cứu 63 trường hợp bướu vùng tuyến giáp kèm PTH tăng, được xạ hình tuyến cận giáp được tiến hành phẫu thuật tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM từ 10/2014 đến 06/2018.

Kết quả: có 13 trường hợp có bướu tuyến cận giáp (10 ca bướu tuyến, 3 ca tăng sản tuyến cận giáp). Giá trị tiên đoán dương có bướu tuyến cận giáp khi PTH tăng và khi PTH đạt ngưỡng $\geq 157,38$ pg/ml lần lượt là: 20,6% và 35,7%. Xạ hình tuyến cận giáp có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm khi PTH tăng và khi PTH đạt ngưỡng $\geq 158,38$ pg/ml lần lượt là: 69,2%, 58%, 30%, 87,9% và 60%, 72,2%, 54,5%, 76,5%.

Kết luận: Cần kết hợp cả hai xét nghiệm PTH và xạ hình trong chẩn đoán bướu tuyến cận giáp. Đặc biệt khi giá trị PTH tăng trên 157,38pg/ml thì giá trị tiên đoán dương của xạ hình lên đến 54,5%, đồng nghĩa là khi đó cứ 2 ca xạ hình dương tính thì 1 ca có bướu tuyến cận giáp.

Từ khóa: Bướu tuyến cận giáp, PTH, xạ hình tuyến cận giáp với ^{99m}Tc-sestamibi.

ABSTRACT

Role of PTH level and parathyroid scan in diagnosis of parathyroid tumors in patients with nodules in thyroid area

Background: Parathyroid hormone (PTH) level in blood and parathyroid scan with Tc 99m sestamibi are important tests in diagnosis of parathyroid tumors. In patients having nodules in thyroid areas with high PTH level, parathyroid scan with Tc 99m sestamibi is considered as the primary test in detecting of parathyroid tumor.

Aims: To determine role of PTH, parathyroid scan with ^{99m}Tc-sestamibi in parathyroid tumor diagnosis in patients with thyroid area nodules.

Methods: Retrospective study of 63 consecutive patients with thyroid nodules and high PTH level who underwent parathyroid scan and thyroid surgery at Oncology hospital HCM City from October 2014 to June 2018.

Results: there are 13 cases parathyroid tumors (10 adenoma, 3 hyperplasia). PPVs (having parathyroid tumor) in patients with high PTH level and PTH level ≥ 157.38 pg/ml are 20.6%; and 35.7% respectively. The sensitivity, specificity, PPV, NPV of parathyroid scan with high PTH level and PTH level ≥ 157.38 pg/ml are 69.2%, 58%, 30%, 87.9% and 60%, 72.2%, 54.5%, 76.5% respectively.

¹ ThS.BSCKII. Bệnh viện Đa khoa Nguyễn Đình Chiểu Bến Tre

² TS.BS. Trưởng Bộ môn Ung thư Đại học Y Dược TP. HCM - Trưởng Khoa Xạ 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS.BS. Phó Trưởng Khoa - Điều hành Khoa Y Học hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ BSCKII. Phó Trưởng Khoa Y Học Hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Conclusions: PTH and parathyroid scan with Tc 99m sestamibi should be combined in diagnosis of parathyroid tumor. Especially, when the PTH level was higher than 157.38pg/ml, the positive predictive value of parathyroid scan was 54.5%, which means that there would be 1 parathyroid tumor for every 2 positive parathyroid scan cases.

Keywords: Parathyroid tumor, Parathyroid hormone (PTH), parathyroid scan with ^{99m}Tc-sestamibi.

MỞ ĐẦU

Xét nghiệm PTH thường được chỉ định trước khi tiến hành phẫu thuật cắt giáp toàn phần nhằm phát hiện và xử lý kịp thời những trường hợp suy cận giáp sớm sau phẫu thuật. Những bệnh nhân có PTH tăng sẽ được làm xạ hình tuyến cận giáp bằng ^{99m}Tc-sestamibi để tìm bướu tuyến cận giáp kèm theo nếu có. Khi phát hiện được bướu tuyến cận giáp thì sẽ lên kế hoạch xử trí nhân giáp kèm bướu tuyến cận giáp.

Mục tiêu của nghiên cứu này là xác định giá trị của PTH và xạ hình tuyến cận giáp bằng ^{99m}Tc-sestamibi trong chẩn đoán bướu tuyến cận giáp ở những bệnh nhân có bướu vùng tuyến giáp có tăng PTH máu.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Tất cả các trường hợp bướu vùng trước cổ (chủ yếu là bướu giáp) có chỉ định phẫu thuật thỏa tất cả các tiêu chuẩn sau: - có PTH máu tăng; - có được xạ hình tuyến cận giáp bằng ^{99m}Tc-sestamibi; - được phẫu thuật và có kết quả giải phẫu bệnh lý của bướu sau phẫu thuật tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ 10/2014 đến 06/2018.

Cỡ mẫu: căn cứ vào độ nhạy tham khảo của xạ hình tuyến cận giáp với Tc 99m sestaminbi là 58%^[5], sai số Δ = 15%, độ tin cậy 95%. Cỡ mẫu cần thiết tính được là 42 bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu chẩn đoán, hồi cứu mô tả cắt ngang.

Tiêu chuẩn đánh giá

Tiêu chuẩn vàng để đánh giá có hay không có bướu tuyến cận giáp là giải phẫu bệnh lý của bướu sau mổ. Tiêu chuẩn để đánh giá xét nghiệm PTH và xạ hình tuyến cận giáp là độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương và giá trị dự đoán âm. Dùng phép kiểm χ² và Fisher để kiểm định các giá trị trung bình. Dùng phương pháp phân tích đường cong ROC để phân tích tương quan giữa giá trị PTH và tình trạng phát hiện bướu tuyến cận giáp.

KẾT QUẢ

63 bệnh nhân bướu vùng trước cổ kèm PTH tăng, được xạ hình tuyến cận giáp bằng ^{99m}Tc-sestamibi, được phẫu thuật tại BV. Ung bướu TP. HCM. 13 bệnh nhân được xác định bằng giải phẫu bệnh lý sau mổ là có bướu tuyến cận giáp.

Đặc điểm của nhóm bệnh nhân

Tuổi trung bình: 51,5 ± 11,8 tuổi (17 – 67 tuổi), đa phần ở nhóm tuổi từ 45 – 65 tuổi chiếm tỉ lệ: 75%

Tỉ lệ nữ/ nam = 54/9 = 6/1.

Tất cả các bệnh nhân đều có bướu vùng tuyến giáp nghi bướu giáp trên lâm sàng + siêu âm. Trong đó tất cả các trường hợp đều ghi nhận trên siêu âm có nhân giáp, chỉ 1 trường hợp siêu âm nghi ngờ có bướu tuyến cận giáp.

Giá trị của PTH trước mổ

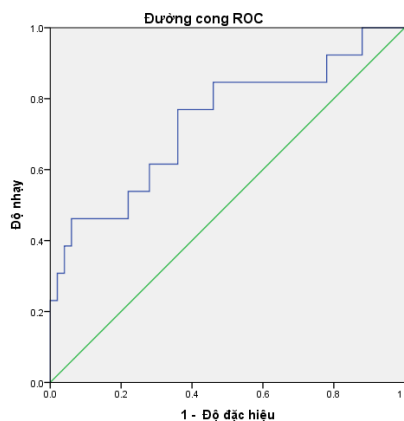
Tất cả các trường hợp đều có PTH cao hơn giá trị bình thường.

PTH trung bình: 173,25 ± 107,7pg/ml (bình thường: 15 - 68,3pg/ml).

PTH trung vị: 144pg/ml (102,8 - 892,1pg/ml).

Giá trị dự đoán dương (PPV) của PTH tăng trong chẩn đoán bướu TCG là 20,6% (13/63).

Phân tích đường cong ROC: chọn điểm cắt với giá trị ngưỡng PTH là 157,38pg/ml.



Biểu đồ. Đường cong ROC của PTH trước mổ và có bướu tuyến cận giáp

Diện tích dưới đường cong là 73,4% với $p=0,01$ ($<0,05$), như vậy trị số PTH trước mổ cao hay thấp có khả năng phân biệt giữa có bướu và không bướu tuyến cận giáp.

Khi PTH đạt ngưỡng 157,38pg/ml:

Bảng 1. Ngưỡng PTH trước mổ $\geq 157,38\text{pg/ml}$ và có bướu TCG

		Bướu tuyến cận giáp		Tổng
		Có	Không	
PTH $\geq 157,38$ pg/ml	(+)	10	18	28
	(-)	3	32	35
Tổng		13	50	63

Độ nhạy: $10/13 = 76,9\%$ và độ đặc hiệu: $32/50 = 64\%$.

Giá trị tiên đoán dương: $10/28 = 35,7\%$. Giá trị tiên đoán âm: $32/35 = 91,4\%$.

Giá trị của xạ hình TCG bằng ^{99m}Tc -sestamibi

Có thực hiện: 63 trường hợp (dương tính: 30 trường hợp, âm tính: 33 trường hợp)

Bảng 2. Kết quả xạ hình TCG bằng ^{99m}Tc -sestamibi

		Bướu tuyến cận giáp		Tổng
		Có	Không	
Xạ hình TCG bằng ^{99m}Tc -MIBI	(+)	9	21	30
	(-)	4	29	33
Tổng		13	50	63

$p=0,08$.

Độ nhạy: $9/13 = 69,2\%$. Độ đặc hiệu: $29/50 = 58\%$.

Dương tính giả: $21/50 = 42\%$. Âm tính giả: $4/13 = 30,8\%$.

Trong 21 ca dương tính giả: 17 ca bướu giáp lành và 4 ca ung thư tuyến giáp.

Trong 4 ca âm tính giả: kích thước bướu tuyến cận giáp nhỏ (2 ca: 10mm và 2 ca: 15mm).

Giá trị tiên đoán dương: $9/30 = 30\%$. Giá trị tiên đoán âm: $29/33 = 87,9\%$.

Bảng 3. Kết quả xạ hình TCG bằng ^{99m}Tc -sestamibi khi PTH $\geq 157,38\text{pg/ml}$

		Bướu tuyến cận giáp		Tổng
		Có	Không	
Xạ hình TCG bằng ^{99m}Tc -MIBI	(+)	6	5	11
	(-)	4	13	17
Tổng		10	18	28

$p=0,13$.

Độ nhạy: $6/10 = 60\%$. Độ đặc hiệu: $13/18 = 72,2\%$.

Giá trị tiên đoán dương: $6/11 = 54,5\%$. Giá trị tiên đoán âm: $13/17 = 76,5\%$.

BÀN LUẬN

Giá trị của PTH trong chẩn đoán bướu TCG

Trong nghiên cứu của chúng tôi, do tiêu chuẩn chọn mẫu là những bệnh nhân có bướu vùng trước cổ kèm PTH tăng, nên 100% bệnh nhân đều có tăng PTH với trị số trung bình là 173,25pg/ml. PTH trung bình trong nghiên cứu này thấp hơn các nghiên cứu của Shafiei B. (2012)^[4]: 251,89pg/ml và Zheng^[6]: 1.180,5pg/ml. Tuy nhiên, tỉ lệ có bướu tuyến hay tăng sản TCG chỉ là 20,6% (PPV: 20,6%).

Điều này có nghĩa là cứ mỗi 5 bệnh nhân có bướu vùng trước cổ kèm PTH máu tăng thì có 1 bệnh nhân có bướu TCG.

Khi PTH đạt ngưỡng 157,38pg/ml (# 160pg/ml): PPV = 35,7%.

Điều này có nghĩa là cứ mỗi 3 bệnh nhân có bướu vùng trước cổ và PTH máu tăng $\geq 157,38\text{pg/ml}$ thì có 1 bệnh nhân có bướu TCG.

Giá trị của xạ hình TCG bằng ^{99m}Tc -sestamibi

Trong nghiên cứu của Kebapci M.^[2], trên 27 trường hợp cường cận giáp nguyên phát có nhân giáp đi kèm, xạ hình TCG có độ nhạy: 70%. Trong nghiên cứu này, độ nhạy của xạ hình TCG: 69,2%.

Trong nghiên cứu của Shafiei B.^[4], trên 48 trường hợp cường cận giáp nguyên phát có nhân giáp đi kèm, với ngưỡng PTH trung bình trước mổ: 251,89pg/ml, xạ hình TCG có độ nhạy: 59,2% và độ đặc hiệu: 77,4%. Trong nghiên cứu này, khi PTH đạt ngưỡng 157,38pg/ml thì xạ hình có độ nhạy: 60% và độ đặc hiệu: 72,2%.

Qua đó, kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác.

Khi PTH tăng, xạ hình có PPV: 30%.

Điều này có nghĩa là cứ mỗi 3 bệnh nhân có bướu vùng trước cổ và PTH máu tăng và kết quả xạ hình TCG (+) thì có 1 bệnh nhân có bướu TCG.

Khi PTH đạt ngưỡng 157,38pg/ml, xạ hình có PPV: 54,5%.

Điều này có nghĩa là cứ mỗi 2 bệnh nhân có bướu vùng trước cổ và PTH đạt ngưỡng 157,39pg/ml và kết quả xạ hình TCG (+) thì có 1 bệnh nhân có bướu TCG.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ xạ hình dương tính giả lên đến 42%. Các trường hợp này có nhân giáp lành và ác tính. Theo Fakhran S.^[1], nhân giáp đặc là nguyên nhân thường gặp gây ra tình trạng dương tính giả nhất trong xạ hình TCG bằng ^{99m}Tc-sestamibi. Trong 4 trường hợp xạ hình âm tính giả đều có bướu TCG kích thước nhỏ: 2 ca 10mm và 2 ca còn lại là 15mm. Theo Rahman H.A.^[3], kích thước bướu TCG nhỏ là nguyên nhân gây nên tình trạng âm tính giả của xạ hình TCG.

KẾT LUẬN

Hồi cứu 63 bệnh nhân nhập viện vì bướu vùng trước cổ có kèm PTH máu tăng, được khảo sát bướu tuyến cận giáp, chúng tôi ghi nhận được:

Khi PTH tăng

Giá trị tiên đoán dương trong phát hiện bướu tuyến cận giáp là: 20,6%.

Với giá trị ngưỡng của PTH trước mổ trong dự đoán bướu tuyến cận giáp là 157,38pg/ml thì độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là: 76,9%; 64%; 35,7% và 91,4%.

Xạ hình tuyến cận giáp bằng ^{99m}Tc-MIBI

Để định vị tiền phẫu có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao, lần lượt là 69,2% và 58%. Giá trị tiên đoán dương khi PTH tăng là 30% và khi PTH đạt ngưỡng 157,38pg/ml là 54,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fakhran S., Branstetter B.F. (2008). "Parathyroid imaging". *Neuroimag Clin N Am*, 18, pp. 537–549.

2. Kebapci M., Entok E., Kebapci N., et al. (2004). "Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy". *J. Endocrinol. Invest*, 27, pp. 24-30.
3. Rahman H.A., Haque J.A., Jahan W.A., et al. (2016). "Association of histological findings with ^{99m}Tc-sestamibi parathyroid imaging in hyperfunctional parathyroid gland". *Journal of National Institute of Neurosciences Bangladesh*, 2 (1), pp. 14-18.
4. Shafiei B., Hoseinzadeh S., Fotouhi F., et al. (2012). "Preoperative ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter: comparison of SPECT-CT, SPECT, and planar imaging". *Nuclear Medicine Communications*, 33 (10), pp. 1070-1076.
5. Tublin M.E., Pryma D.A., Yim J.H., et al. (2009). "Localization of parathyroid adenomas by sonography and ^{99m}Tc-Sestamibi SPECT before minimally invasive parathyroidectomy". *J Ultrasound Med*, 28, pp. 183-190.
6. Zheng Y-X., Xu S-M., Wang P., et al. (2007). "Preoperative localization and minimally invasive management of primary hyperparathyroidism concomitant with thyroid disease". *Journal of Zhejiang University Science B*, 8 (9), pp. 626-631.

ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT UNG THƯ TUYẾN GIÁP DẠNG TỬY

TRẦN MINH HOÀNG¹, TRẦN CHÍ TIẾN², NGÔ VIỆT THỊNH³, TRẦN TỐ QUYÊN⁴, LÊ VĂN LỘC⁵

TÓM TẮT

Mở đầu: Ung thư tuyến giáp dạng tửy khởi u ác tính thuộc thân kinh nội tiết chiếm từ 2-5% ung thư tuyến giáp. Theo y văn MTC đã được chẩn đoán và điều trị từ lâu, theo thời gian y học có nhiều thay đổi trong thực hành điều trị. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả điều trị phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng tửy.

Phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, thực hiện từ tháng 8/2013 đến 10/2018.

Kết quả: Tổng số 12 trường hợp bị MTC. Độ tuổi mắc bệnh nhiều nhất từ 40-60 tuổi. Kết quả xét nghiệm calcitonin trước phẫu thuật phần lớn là tăng (10 trường hợp, chiếm 83.33%). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp được cắt toàn bộ tuyến giáp và nạo nhóm hạch trung tâm (nhóm VI), có 2 trường hợp cắt toàn bộ tuyến giáp, nạo vét hạch cổ cùng bên và nhóm hạch trung tâm (nhóm VI), có 9 trường hợp cắt toàn bộ tuyến giáp, nạo vét hạch cổ hai bên và nhóm hạch trung tâm (VI). Trong 6 trường hợp FNA nghi ngờ MTC, có 4 trường hợp giải phẫu bệnh sau mổ là MTC. Hai trường hợp còn lại 1 trường hợp ra PTC, 1 trường hợp nghi ngờ MTC. Hai trường hợp này chúng tôi làm tiếp hóa mô miễn dịch kết quả ra MTC. Trong 9 trường hợp nạo hạch cổ hai bên và nhóm VI có 7 trường hợp di căn hạch cổ hai bên và nhóm VI, một trường hợp hạch viêm (cả hai bên và nhóm VI), một trường hợp ra PTC di căn hạch (cả hai bên và nhóm VI). Một trường hợp chỉ nạo hạch nhóm VI có kết quả giải phẫu bệnh hạch viêm. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có một trường hợp có PTH sau mổ giảm, bệnh nhân được điều trị hạ calci. Sau 4 tháng PTH trở về bình thường. Tất cả các trường hợp đều được xạ trị bổ túc sau mổ.

Bàn luận: Calcitonin là dấu ấn chính trong chẩn đoán, xếp giai đoạn, theo dõi sau điều trị và tiên lượng trong MTC. Hóa mô miễn dịch đóng vai trò quyết định trong xác định chẩn đoán đối với những trường hợp có kết quả giải phẫu bệnh không rõ ràng.

BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

MTC - Medullary thyroid carcinoma - Ung thư tuyến giáp dạng tửy
 ATA - American Thyroid Association - Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ
 NCCN - National Comprehensive Cancer Network - Mạng lưới ung thư quốc gia
 PTC - Papillary thyroid carcinoma - Carcinôm tuyến giáp dạng nhú
 Ct - Calcitonin
 CEA - Carcinoembryonic Antigen - Kháng nguyên phôi
 CT - A computed tomography - Chụp cắt lớp vi tính
 MRI - Magnetic resonance imaging - Chụp cộng hưởng từ
 ACTH - Adrenocorticotrophic hormone - Hormon tuyến thượng thận.
 FNA - Fine Needle Aspiration - Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ.

ABSTRACT

Background: Medullary thyroid carcinoma is a neuroendocrine tumor account for 2-5% of thyroid cancer. we aim to evaluation of surgical efficacy in patients with Medullary thyroid carcinoma.

Methods: A retrospective analysis was performed between August 2013 and November 2018.

Results: A total of 12 cases of MTC. MTC was the most for Age range from 40 to 60 years. Calcitonin preoperative test results are mostly increased (10 cases, accounting for 83.33%). In our study, one case was

¹ BSKKI. Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² ThS.BSKKII. Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ TS.BSKKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ BSKKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ BS. Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

total thyroidectomy and dissection of the lympho nodes in the central compartment (level VI), two cases was total thyroidectomy, dissection of the lympho nodes in the central compartment (level VI) and dissection of the involved lateral neck compartments (levels II–V), nine cases was total thyroidectomy, dissection of the lympho nodes in the central compartment (level VI) and dissection of the involved bilateral neck compartments (levels II–V). In 6 cases of FNA suspected MTC, there were 4 cases of postoperative MTC. In 2 cases: one was PTC, one case suspected MTC. In these three cases, we performed immunohistochemical results in MTC. In nine cases was total thyroidectomy and dissection of the lympho nodes in the central compartment (level VI) and dissection of the involved bilateral neck compartments (levels II–V), there were 7 cases were nodal metastases, one case was inflammatory of nodes (dissection of the involved bilateral neck compartments and level VI), one was PTC of nodal metastases (dissection of the involved bilateral neck compartments and level VI). one case with total thyroidectomy and dissection of the lympho nodes in the central compartment (level VI) was inflammatory of nodes. In our study, only one case of postoperative was hyporathyroid, and patients were treated for hypocalcaemia. After 4 months PTH returned to normal. All patients received postoperative radiotherapy.

Conclusions: *Calcitonin is the primary marker of diagnosis, staging, follow-up and prognosis in MTC. Immunohistochemistry plays a decisive role in determining the diagnosis of cases with unclear anatomical findings.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp dạng tủy, còn được gọi là carcinom dạng đa bào, là loại ung thư thường gặp thứ 3 trong các ung thư tuyến giáp (chiếm 2 đến 5%)^{[26][27][29]}.

Không giống như ung thư tuyến giáp dạng nang hay dạng nhú là hai loại xuất nguồn từ các tế bào sản xuất nội tiết tố tuyến giáp từ nang giáp, ung thư dạng tủy của tuyến giáp bắt nguồn từ các tế bào C. Những tế bào cạnh nang này tiết ra một loại nội tiết tố khác gọi là Calcitonin, không có vai trò kiểm soát sự chuyển hóa như các nội tiết tố tuyến giáp khác.

Bệnh di căn đến các hạch bạch huyết vùng cổ xảy ra sớm, có thể lan truyền theo đường máu đến gan, phổi hoặc xương^[18]. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính. Tỷ lệ sống trung bình của ung thư tuyến giáp dạng tủy khoảng 8, 6 năm, tỷ lệ tử vong chiếm 8,6% trong ung thư tuyến giáp. Xuất độ mắc bệnh của ung thư tuyến giáp dạng tủy thấp đã làm cho nghiên cứu toàn diện về căn bệnh này khó khăn và hầu hết các nghiên cứu cho đến nay đã được dựa chủ yếu vào các nghiên cứu đơn lẻ, hồi cứu. Các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư tuyến giáp dạng tủy vẫn có sự thay đổi trong các mô thức thực hành liên quan đến mức độ phẫu thuật cũng như quản lý bệnh sau mổ. Xạ trị ngoài không cải thiện sống còn, chỉ kiểm soát bệnh lý mang tính tại chỗ^[15].

Tính chung tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến giáp dạng tủy thấp nên tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh những nghiên cứu về ung thư tuyến giáp dạng tủy còn ít. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích góp phần đánh giá về những đặc điểm chung của bệnh cũng như hiệu quả của phẫu thuật trong bối cảnh có những thay đổi

trong các mô thức thực hành liên quan đến mức độ phẫu thuật của ung thư tuyến giáp dạng tủy.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Đánh giá vai trò của calcitonin và hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp dạng tủy.

2. Đánh giá hiệu quả phẫu thuật trên bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp dạng tủy.

TỔNG QUAN

Lịch sử

Câu chuyện về MTC bắt đầu với việc phát hiện một quần thể tế bào riêng biệt phân tán với số lượng rất nhỏ trong nhu mô tuyến giáp có tính chất phổi, mô học và có chức năng khác biệt với tế bào nang tuyến giáp.

Trong báo cáo của mình năm 1876, mang tên “Những đóng góp cho giải phẫu học tuyến giáp của chó”, E. Cresswell Baber lần đầu tiên mô tả số lượng tế bào khác biệt về hình thái này. Baber gọi là các tế bào nhu mô riêng biệt^[25].

Các tế bào này sau đó được Nonidez đề xuất vào năm 1932 gọi là các tế bào cạnh nang. Thuật ngữ này không hoàn toàn chính xác vì các tế bào này đều có ở cả hai vị trí cạnh nang và trong nang. Các nghiên cứu ban đầu về quần thể tế bào này được thực hiện trên tuyến giáp động vật, có số lượng tế bào cạnh nang nổi bật và lớn hơn khi so sánh với các tế bào của người^[25].

Năm 1966, tác giả Pearse đề xuất thuật ngữ tế bào C, chức năng của chúng là bài tiết ra calcitonin^[25].

Trong bài báo tổng quan năm 1977 của tác giả Hazard mang tựa đề: “Tế bào C của tuyến giáp và ung thư tuyến giáp dạng tủy”. Hazard báo cáo trường hợp đầu tiên của ung thư tuyến giáp dạng tủy như là một chẩn đoán bệnh học đặc biệt cho một khối u tuyến giáp, được ghi nhận vào năm 1947 nhưng chưa được công bố.

DỊCH TẾ HỌC

Ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tủy (MTC) là một khối u ác tính thần kinh nội tiết phát sinh từ các tế bào C của tuyến giáp. MTC ít phổ biến hơn so với các loại ung thư tuyến giáp khác, chiếm khoảng 2-5% trong các ung thư tuyến giáp được chẩn đoán và không có sự gia tăng về số trường hợp mới mắc so với các ung thư tuyến giáp được ghi nhận trong thập kỷ qua.

MTC có thể mang tính gia đình hoặc cá thể. Ba phần tư bệnh nhân mắc bệnh không mang tính gia đình và thường xuất hiện trong khoảng từ 50-60 tuổi. Tầm soát ung thư tuyến giáp không được thực hiện ở những bệnh nhân không có tiền sử gia đình và do đó, hầu hết các trường hợp bệnh này được xác định trong quá trình đánh giá cho tuyến giáp có thể sờ thấy được nhân giáp hoặc nhân giáp tìm thấy ngẫu nhiên trên xét nghiệm cận lâm sàng. MTC không mang tính gia đình thường di căn hạch cổ trung tâm (Nhóm VI), hạch cổ bên (Nhóm II-V) và di căn hạch cổ đối bên chiếm 40%.

CALCITONIN VÀ CEA HUYẾT THANH TRONG MTC

Calcitonin được tạo ra bởi tế bào C tuyến giáp. Calcitonin gây gia tăng nồng độ canxi ion hóa trong huyết thanh ($[Ca^{2+}]$), gastrin và pentagastrin, β -adrenergics, glucagon, glucocorticoid, CGRP và alcohol.

Mức độ calcitonin hầu như tăng cao ở những bệnh nhân có MTC không mang tính gia đình (mặc dù các mức này có thể không tăng cao ở những bệnh nhân MTC mang tính gia đình không có triệu chứng có số lượng tế bào ung thư nhỏ). Bệnh di căn khi lượng calcitonin $> 20pg/mL$ ^[29]. Sau phẫu thuật ban đầu cho MTC, tăng calcitonin cho thấy có tái phát tại chỗ hoặc di căn xa.

Theo hướng dẫn mới nhất của ATA trong MTC, đối với nồng độ calcitonin trong huyết thanh $>500pg/mL$ cần làm thêm một số chẩn đoán hình ảnh để đánh giá tình trạng di căn. Tương tự như vậy, Theo NCCN nồng độ calcitonin trong huyết thanh $\geq 400pg/mL$ và hay có sự hiện diện của di căn hạch cần làm thêm một số chẩn đoán hình ảnh để đánh giá tình trạng di căn. Các chẩn đoán hình ảnh bao gồm: chụp cắt lớp vi tính (CT) của ngực và bụng hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) có cản quang.

Một số MTC cũng tiết ra CEA, nhưng chu kỳ bán hủy dài và độ đặc hiệu thấp nên ít hữu ích hơn calcitonin trong chẩn đoán và theo dõi sau điều trị.

PHÂN LOẠI

Loại không mang tính gia đình

Chiếm khoảng 80% các trường hợp MTC. Bệnh nhân thường có một nhân tuyến giáp không triệu chứng nhưng nếu bệnh tiến triển tại chỗ, bệnh nhân có thể phát triển các triệu chứng toàn thân như tiêu chảy. Có những bằng chứng cho thấy có sự xâm lấn và di căn tại thời điểm chẩn đoán. Di căn hạch cổ (50% bệnh nhân) hoặc xâm lấn các cấu trúc lân cận như thần kinh, khí quản và thực quản. Khoảng 5% bệnh nhân sẽ có di căn xa các cơ quan di căn bao gồm gan, xương và phổi.

Loại mang tính gia đình

Bao gồm Hội chứng đa u tuyến nội tiết (MEN II-A và MEN II-B) là một nhóm các rối loạn nội tiết kết hợp với nhau trên cùng một người bệnh và loại MTC mang tính gia đình mà không có kết hợp với bệnh lý nội tiết.

Loại MEN II-A bao gồm MTC, u sắc bào thượng thận và cường tuyến cận giáp.

Loại MEN II-B bao gồm MTC, u sắc bào thượng thận và u hạch thần kinh ở niêm mạc (khối u ở trong miệng) và hội chứng Marfan.

Loại MTC mang tính gia đình mà không có kết hợp với bệnh lý nội tiết: loại này tiến triển chậm hơn

TẾ BÀO HỌC VÀ BỆNH HỌC

Đại thể bước thường cứng màu xám trắng đến vàng nâu, giới hạn rõ, không có bao. Vi thể cho thấy nhiều tế bào có hình dạng và nhiều kiểu sắp xếp; tế bào có thể tròn, nhiều cạnh, hình thoi nhưng không xếp thành dạng nhú hay dạng nang. Tế bào có thể kém biệt hóa, có nhiều phân bào nhưng không có hoại tử và không có thắm nhuộm đa nhân trung tính như trong trường hợp ung thư không biệt hóa. Có những vùng mô liên kết có thắm hyalin, nhuộm màu như chất dạng bột. Có thể thấy hình ảnh xâm lấn mạch máu. Mô ung thư di căn cũng giống như mô ung thư tại tuyến giáp.

CƠ CHẾ PHÂN TỬ - TIỀN GEN UNG THƯ RET

Vào đầu những năm 1987. Gen gây bệnh MEN2A được xác định liên quan đến nhiễm sắc thể số 10. Ba hội chứng khác nhau về mặt lâm sàng của MEN2A, MEN2B, và ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy gia đình (FMTC) được thể hiện cùng một vị trí trên bản đồ di truyền. Các hội chứng MEN2 cuối cùng được chứng minh là có liên quan đến đột biến gen tiền ung thư RET vào năm 1993.

Một đột biến đơn lẻ trong codon 918 của nhiễm sắc thể 10 trong lĩnh vực xúc tác nội bào của RET đã được chứng minh là có liên quan với MEN2B^[26].

CHẨN ĐOÁN

Triệu chứng lâm sàng: thường không đặc hiệu.

Thường gặp nhất là hạt giáp đơn độc hoặc tuyến giáp to.

Khó thở, khó nuốt hoặc nuốt vướng khi đã có xâm lấn.

Tiêu chảy, sụt cân do tăng Ct.

Hội chứng Cushing do tăng tiết ACTH.

Hội chứng Carcinoid.

Hội chứng MEN:

+ TC của bướu sắc bào: Con Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, đỏ mồm hôi nhiều.

+ Triệu chứng của cường cận giáp: mệt mỏi, táo bón, khát nhiều, tiểu nhiều, sỏi thận.

Chẩn đoán trước mổ dựa vào FNA và Ct máu

FNA

+ An toàn, chính xác, hữu ích.

+ Tỷ lệ chính xác 82-89%, độ nhạy 63%.

+ Kém hơn Calcitonin máu về độ nhạy và độ đặc hiệu.

Calcitonin

+ Calcitonin bình thường ở nam cao hơn nữ, không thay đổi theo tuổi.

+ Calcitonin tăng nhẹ trong tăng sản tế bào C, viêm giáp, suy thận, bướu thần kinh nội tiết không phải tuyến giáp và tăng nhiều trong MTC.

+ Calcitonin hiếm khi âm tính giả.

+ Là dấu ấn chính trong tầm soát, chẩn đoán, xếp giai đoạn, theo dõi sau điều trị và tiên lượng trong MTC.

Tỷ lệ MTC thay đổi tùy theo nồng độ Calcitonin

Nồng độ Ct máu (pg/mL)	Tỷ lệ MTC
<10	Hiếm
20 - 50	8,3%
50 - 100	25%
>100	100%

Nghi ngờ MTC trước mổ khi FNA(+) và Calcitonin máu >100pg/ml

Các xét nghiệm khác cần phải làm khi nghi ngờ MTC

Đánh giá độ lan rộng

+ CEA, siêu âm cổ và trung thất trên.

+ CT scan cổ ngực, CT gan 3 thì hoặc MRI khi Calcitonin máu >400pg/mL hay có hạch N1.

+ PET không sử dụng thường qui.

Tìm PHEO và PHPT đi kèm: Canxi máu, PTH, metanephrine, CT hay MRI thượng thận

RET test.

Xếp giai đoạn TNM

T1	< 2cm khu trú trong tuyến giáp
T1a	<1cm
T1b	1-2cm
T2	2-4cm, khu trú trong tuyến giáp
T3	> 4cm, khu trú trong tuyến giáp Xâm lấn cơ ức giáp, mô mỡ quanh tuyến giáp
T4a	Xâm lấn mô mềm dưới da, thanh quản, khí quản, thực quản, thần kinh hồi thanh quản
T4b	Xâm lấn cân trước cột sống, bó cảnh và trung thất
N1a	Di căn hạch nhóm VI
N1b	Di căn hạch cổ 1 bên, 2 bên, đối bên, trung thất trên

CHỈ ĐỊNH VÀ PHẪU THUẬT DỰ PHÒNG TRONG MTC CÓ YẾU TỐ DI TRUYỀN

Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính cho MTC. Trong MEN2A và MEN2B, phẫu thuật cắt tuyến giáp sớm được thực hiện theo cách dự phòng hoặc trị liệu, có thể làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh và cải thiện kết quả điều trị ung thư lâu dài.

Ngoài việc quyết định khi nào cần thực hiện phẫu thuật tuyến giáp sớm, bác sĩ phẫu thuật cũng phải hiểu kiểu gen và lâm sàng của bệnh nhân. Đối với kế hoạch phẫu thuật một cách triệt để, siêu âm cổ trước phẫu thuật để xác định bệnh tuyến giáp và di căn hạch bạch huyết là điều cần thiết. Mục tiêu của tuyến giáp trong hội chứng MEN2 hoàn chỉnh và an toàn loại bỏ tất cả các mô tuyến giáp.

Phẫu thuật cắt tuyến giáp dự phòng thường được chấp nhận là phương pháp điều trị cho những bệnh nhân có đột biến gen tiền ung thư RET. Mục tiêu của can thiệp sớm sẽ ngăn ngừa bệnh ác tính xuất hiện ngay từ đầu, tránh cho bệnh nhân không bị MTC và nguy cơ tiềm ẩn tử vong do bệnh di căn^[29].

MEN 2B:	Cắt giáp dự phòng khi <1 tuổi (mức khuyến cáo C)
NHC nhóm VI khi hạch di căn hay hạt giáp >5mm, Calcitonin máu >40pg/ml	
MEN 2A FTMC	Cắt giáp dự phòng lúc 3-5 tuổi (mức khuyến cáo C)
NHC nhóm VI khi có hạch di căn hay hạt giáp >5mm, Calcitonin >40pg/ml	
BN MEN 2B >1tuổi, MEN 2A >5 tuổi	Đánh giá kỹ trước Cắt giáp toàn bộ (mức khuyến cáo A)

PHẪU THUẬT TRONG MTC

Theo hướng dẫn của ATA^[28]

Cắt toàn bộ tuyến giáp

Không di căn hạch

- + Nạo hạch cổ nhóm VI
- + NHC cùng bên dựa trên calcitonin máu (>20pg/mL)

Di căn hạch

- + Nạo hạch cổ nhóm VI
- + NHC cùng bên (bướu) nhóm II-V
- + NHC đối bên II-V, nếu calcitonin > 200pg/mL hoặc ghi nhận hạch di căn

Theo hướng dẫn của NCCN^[22]

Bướu <1cm

Cắt giáp toàn bộ + NHC nhóm VI.

Bướu ≥1cm hoặc hai thùy

Cắt toàn bộ tuyến giáp + NHC nhóm VI.

Nạo hạch cổ di căn (lâm sàng, hình ảnh).

Nạo hạch cổ phòng ngừa (bướu lớn, xâm lấn).

Xạ trị ngoài

Không làm giảm Ct sau mổ, không cải thiện sống còn.

Cải thiện, kiểm soát tại chỗ hoặc những trường hợp nguy cơ cao.

Chỉ định trong trường hợp Calcitonin máu tăng, M0 hay còn để lại bướu sau mổ.

Không sử dụng thay thế phẫu thuật.

Điều trị nội tiết thay thế

Hóa trị

Không có hiệu quả nhiều, phối hợp thuốc không cải thiện tỉ lệ đáp ứng.

Liệu pháp nhắm trúng đích

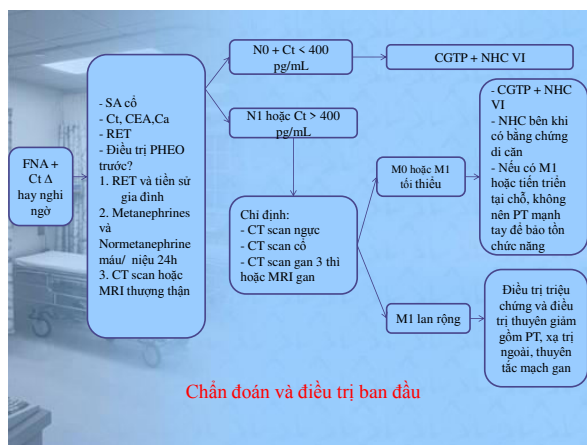
Sorafenib, Vandetanib.

Điều trị giảm triệu chứng

Loperamide và codein được sử dụng để điều trị tiêu chảy và giảm đau.

Điều trị di căn xương bao gồm phẫu thuật, xạ trị ngoài, thuyên tắc mạch hoặc tiêm cement, và bisphosphonate.

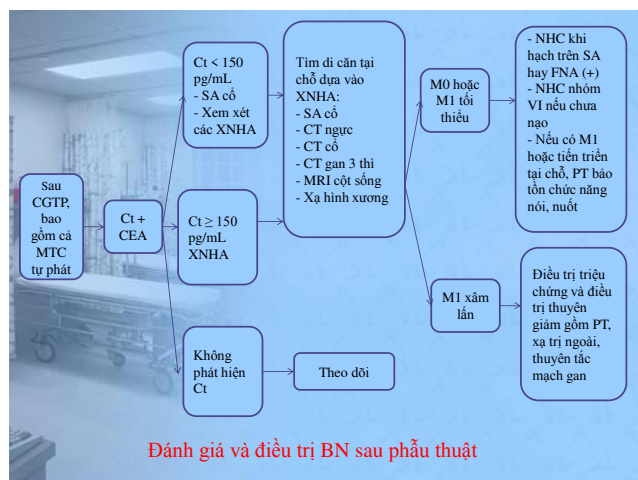
Trong trường hợp di căn gan, hóa - thuyên tắc giúp giảm kích thước bướu và giảm mức độ nghiêm trọng của tiêu chảy.



Chẩn đoán và điều trị ban đầu

THEO DÕI VÀ GIÁM SÁT BỆNH NHÂN BỊ MTC

Xét nghiệm nồng độ calcitonin máu, CEA 3 tháng sau Phẫu thuật, mỗi 6 tháng trong năm đầu, mỗi năm sau đó. Calcitonin tăng <150pg/mL, khám lâm sàng, siêu âm cổ, bụng, CT ngực, gan, MRI cột sống, PET, lặp lại mỗi 6 tháng. Nếu Calcitonin >150pg/mL, hình ảnh học di căn. Siêu âm cổ, CT ngực, xạ hình xương, CT scan có cản quang 3 pha gan, MRI chậu, cột sống.



Đánh giá và điều trị BN sau phẫu thuật

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp dạng tủy được chẩn đoán và điều trị tại khoa Ngoại 6.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tất cả bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp dạng tủy được phẫu thuật tại khoa ngoại 6.

Bệnh nhân hợp tác điều trị, trả lời đầy đủ bảng câu hỏi soạn sẵn và tái khám theo lịch hẹn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa ngoại 6 bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM trong thời gian từ tháng 8 năm 2013 đến tháng 10 năm 2018.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, cắt ngang.

Cỡ mẫu: tất cả các bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp dạng tủy được phẫu thuật tại khoa Ngoại 6.

Phương pháp tiến hành

Mẫu được chọn tất cả các bệnh nhân thỏa tiêu chí được đưa vào nghiên cứu Thu thập số liệu dựa vào bảng câu hỏi soạn sẵn.

Bệnh nhân được tái khám để đánh giá lại vết mổ theo lịch hẹn.

Các biến số cần thu thập

Tuổi: Chia theo nhóm.

Giới: Nam, nữ.

Bệnh lý đi kèm.

Các chỉ số cận lâm sàng: PTH, Calcitonin, CEA, siêu âm, FNA

Phương pháp mổ.

Phương pháp xử lý số liệu

Chọn lọc những bảng câu hỏi đúng theo yêu cầu nghiên cứu.

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0.

Phương pháp thống kê: sử dụng chi-squared test (χ^2 test), OR, với khoảng tin cậy 95%.

KẾT QUẢ

Giới

	Nam	Nữ
Số lượng	6 (50%)	6 (50%)

Bệnh nhân nữ và nam bằng nhau chiếm 50%.

Tuổi

	20≤	20- ≤40	40-≤60
Số lượng	1(8.4%)	4(33.3%)	7(58.3%)

Lý do nhập viện

	Khối u vùng cổ	Hạch cổ	BV khác chuyên đến
Số lượng	10 (83.3%)	1(8.3%)	1(8.3%)

Thời gian khởi bệnh

	Dưới 1 năm	Trên 1 năm
Số lượng	9 (75%)	3 (25%)

Tiền căn

Không có bệnh nhân nào điều trị về bệnh lý tuyến giáp trước đây

Có một trường hợp bị bướu nguyên bào thần kinh.

Đa bướu nội tiết

Không có trường hợp nào có đa bướu tuyến nội tiết.

Yếu tố gia đình

Không có trường hợp nào có kèm yếu tố gia đình.

Calcitonin

	Không tăng	<20 - 200pg/mL	≥200pg/L
Số lượng	2	2	8

CEA

	Tăng	Không tăng
Số lượng	8(66.67%)	4(33.33%)

Siêu âm vùng cổ

Nhân giáp

	Bên Phải	Bên Trái	Cả hai
Thùy	3	8	2

	>1cm	≤1cm
Kích thước	12	0

	Echo kém	Echo hỗn hợp
Số lượng	10	2

Hạch

	Bên Phải	Bên Trái	Trung tâm	Hai bên
Vị trí vùng cổ	5	6	1	3

Siêu âm bụng tổng quát

Không có trường hợp nào bất thường trên siêu âm bụng.

CT Scan bụng-chậu có cản quang

Có 6 trường hợp được chụp CT Scan bụng chậu có cản quang, không có trường hợp nào bất thường trên CT Scan bụng-chậu.

Nội soi tai mũi họng

Không có trường hợp nào bất thường trên nội soi tai mũi họng.

FNA

	MTC	Nghi ngờ MTC	Khác
Nhân giáp	2	6	3
Hạch	2	2	4

Phương pháp phẫu thuật

	Số lượng
Cắt giáp toàn bộ+nạo hạch cổ hai bên+VI	9
Cắt giáp toàn bộ+nạo hạch cổ một bên+VI	2
Cắt giáp toàn bộ+VI	1

Cắt lạnh

	Nhân giáp
Có	9
Không	3

Tính chất đại thể bướu

	Xâm lấn vỏ bao	Không xâm lấn vỏ bao
>1cm	3	9

Tính chất đại thể hạch

	Vỡ vỏ bao	Không vỡ vỏ bao
	2	10

Kết quả giải phẫu bệnh

	MTC	PTC	Viêm
Nhân giáp	11	1	
Hạch	9	1	2

Kết quả hóa mô miễn dịch

	Phù hợp MTC
Nhân giáp	5

Biến chứng sau mổ

Hạ canxi	1
Không	11

Chuyển xạ sau mổ

Chuyển xạ sau phẫu thuật là 12 bệnh nhân.

Tái phát hay di căn xa

Chưa ghi nhận trường hợp nào tái phát hay di căn xa.

Thời gian theo dõi sau phẫu thuật

	4 năm	2 năm	1 năm	8 tháng	6 tháng	3 tháng	2 tháng
Số trường hợp	3	1	1	1	2	2	2

BÀN LUẬN**Giới**

Theo y văn tỷ lệ mắc bệnh ở giới nữ nhiều hơn so với giới nam (khoảng 3/2)^[25]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ bằng nhau, sự khác biệt này có thể do số mẫu trong khảo sát của chúng tôi chưa nhiều.

Tuổi

Tuổi mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ nhất là 7 tuổi, lớn nhất 58 tuổi. Độ tuổi mắc bệnh nhiều nhất từ 40 đến 60 tuổi. Kết quả này cũng phù hợp y văn^[25].

Calcitonin

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả xét nghiệm calcitonin trước phẫu thuật phần lớn là tăng (10 trường hợp, chiếm 83.33%) kết quả này phù hợp với nhiều công trình nghiên cứu và y văn^{[2][10][25][29][30][32]}. Tuy nhiên có 2 trường hợp kết quả xét nghiệm calcitonin không tăng. Trong đó có

một trường hợp được bệnh viện bạn chuyển đến sau khi cắt một thùy tuyến giáp mang bướu, có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là carcinom tuyến giáp dạng tủy (chẩn đoán trước mổ là phình giáp) và một trường hợp khác được chẩn đoán trước phẫu thuật là bệnh lành tính (có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là carcinom tuyến giáp dạng tủy). Trong nghiên cứu của tác giả Yigit Turk và cộng sự đã xét nghiệm calcitonin máu thường quy cho 640 bệnh nhân bị bướu giáp, kết quả chỉ có 4 trường hợp được chẩn đoán MTC (chiếm 0.62%), việc xét nghiệm calcitonin thường quy trên tất cả các bệnh nhân bị bướu giáp chưa được khuyến cáo^[32]. Như vậy hai bệnh nhân được chẩn đoán trước mổ lành tính nên không xét nghiệm calcitonin trước mổ, chúng tôi xét nghiệm calcitonin sau mổ có kết quả không tăng là hợp lý.

CEA

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả xét nghiệm CEA trước phẫu thuật phần lớn là tăng (8 trường hợp chiếm 66.67%) kết quả này phù hợp với nhiều công trình nghiên cứu và y văn^{[2][10][25][29][30][32]}. Tuy nhiên có 4 trường hợp kết quả xét nghiệm CEA không tăng, trong đó có hai trường hợp có chẩn đoán trước phẫu thuật không nghĩ đến ung thư tuyến giáp dạng tủy nên không được xét nghiệm CEA khi chưa cắt bướu. Một trường hợp được bệnh viện bạn chuyển đến sau khi cắt bướu có kết quả giải phẫu bệnh là carcinom tuyến giáp dạng tủy, một trường hợp khác được chẩn đoán trước phẫu thuật là bệnh lý lành tính, có kết quả giải phẫu bệnh là carcinom tuyến giáp dạng tủy. Hai trường hợp được chẩn đoán ban đầu là ung thư tuyến giáp dạng tủy nhưng CEA không tăng. Theo y văn, CEA ít nhạy hơn calcitonin trong chẩn đoán MTC. CEA được coi là hữu ích để đánh giá sự tiến triển của bệnh ở những bệnh nhân có MTC rõ ràng về mặt lâm sàng.

Siêu âm vùng cổ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10 trường hợp bướu có mật độ echo kém, 2 trường hợp bướu có mật độ echo hỗn hợp nghĩ lành tính. Các nghiên cứu của các tác giả khác cũng ghi nhận phần lớn các trường hợp có echo kém, ít hơn là dạng hỗn hợp^{[21][28]}. Về kích thước bướu, tất cả 12 trường hợp có kích thước bướu lớn hơn 1cm, kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác^[21]. Có 2 trường hợp có nhân giáp bất thường cả hai thùy (đa ổ), trong đó có 1 trường hợp có kèm hình ảnh bất thường hạch cổ hai bên và trung tâm (nhóm VI).

Có 7 (58.33%) trường hợp hạch cổ có hình ảnh bất thường trên siêu âm tại thời điểm chẩn đoán, kết quả này cho thấy ung thư tuyến giáp dạng tủy thường cho di căn hạch sớm. Tác giả Mei-juan Liu khảo sát 35 trường hợp ung thư tuyến giáp dạng tủy

ghi nhận có 16/35 (45.7%) trường hợp hạch cổ có hình ảnh bất thường trên siêu âm^[21].

CT Scan cổ ngực và bụng-chậu có cản quang

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 trường hợp được chụp CT Scan cổ ngực và bụng-chậu có cản quang, không có trường hợp nào có bất thường. Đối với những bệnh nhân có Calcitonin máu trên 400 pg/mL, chúng tôi chỉ định thêm CT Scan cổ ngực và bụng-chậu có cản quang để xác định tình trạng di căn xa. Theo y văn khi lượng calcitonin máu trên 400–500pg/mL khả năng di căn xa cao^{[22][26][29]}.

FNA, giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch

Khi thực hiện FNA các nhân giáp, chỉ có 2 trường hợp là MTC, 6 trường hợp nghi ngờ MTC, 1 trường hợp là tổn thương dạng nang, 1 trường hợp nghi ngờ PTC biến thể nang và 1 trường hợp là phình giáp (BV bạn đọc kết quả).

Trong 6 trường hợp nghi ngờ MTC, có 4 trường hợp giải phẫu bệnh sau mổ là MTC. Hai trường hợp còn lại 1 trường hợp ra PTC, 1 trường hợp nghi ngờ MTC. Hai trường hợp này chúng tôi làm tiếp hóa mô miễn dịch kết quả ra MTC.

Có 2 trường hợp FNA hạch cổ cho kết quả MTC. Hai trường hợp nghi ngờ MTC di căn hạch, hai trường hợp này có kết quả giải phẫu bệnh là MTC. Bốn trường hợp còn lại, 2 trường hợp FNA hạch cổ là carcinom di căn hạch, 2 trường hợp FNA hạch cổ là hạch viêm, bốn trường hợp này đều có kết quả giải phẫu bệnh là MTC di căn hạch.

Các nghiên cứu của các tác giả cũng nhận định kết quả của FNA cũng có những sai số trong chẩn đoán MTC^{[5][9][29]}.

Có 1 trường hợp cắt giáp toàn bộ, nạo hạch cổ hai bên và nhóm VI cho kết quả giải phẫu bệnh sau mổ ở bướu giáp là nghi ngờ MTC, hạch cổ hai bên và nhóm VI là hạch viêm. Hóa mô miễn dịch của mô bướu phù hợp MTC.

Phương pháp phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp được cắt toàn bộ tuyến giáp và nạo nhóm hạch trung tâm (Nhóm VI). Đây là trường hợp được chẩn đoán trước mổ là phình giáp hạt thùy trái, được phẫu thuật cắt trọn thùy phải tại bệnh viện bạn, kết quả giải phẫu bệnh của bướu sau mổ là MTC, chúng tôi tiến hành hội chẩn lại lame của bệnh phẩm tại khoa giải phẫu bệnh của bệnh viện ung bướu, kết quả hội chẩn lame là MTC, đồng thời khảo sát calcitonin, CEA máu, kết quả cả hai xét nghiệm là bình thường. Calcitonin và CEA máu không tăng có thể do khối bướu đã được phẫu thuật cắt bỏ. Kết quả siêu vùng cổ không thấy bướu ở thùy còn

lại, không phát hiện hạch cổ bệnh lý. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ có hạch nhóm VI là hạch viêm.

Chúng tôi có 2 trường hợp cắt toàn bộ tuyến giáp, nạo vét hạch cổ cùng bên và nhóm hạch trung tâm (Nhóm VI). Cả 2 trường hợp này FNA nhân giáp trước mổ nghi ngờ MTC, được cắt lạnh trong lúc mổ đều ra kết quả MTC. Có một trường hợp không có dấu hiệu di căn hạch cổ cùng bên nhưng lượng calcitonin máu trên 300pg/mL. Trường hợp còn lại có dấu hiệu di căn hạch cổ cùng bên và lượng calcitonin máu nhỏ hơn 200pg/mL, nên chúng tôi chỉ nạo kèm hạch cổ cùng bên không nạo hạch cổ đối bên. Kết quả giải phẫu bệnh cả 2 trường hợp có di căn hạch cổ cùng bên và nhóm VI (MTC di căn hạch).

Chúng tôi có 9 trường hợp cắt toàn bộ tuyến giáp, nạo vét hạch cổ hai bên và nhóm hạch trung tâm (VI): trong đó có 1 trường hợp MTC đa ổ hai thùy kèm di căn hạch cổ hai bên, có 1 trường hợp MTC đa ổ hai thùy, bướu xâm lấn các cấu trúc lân cận, lượng calcitonin máu trên 2000pg/mL, có 1 trường hợp bướu kích thước lớn (18cm) xâm lấn cấu trúc lân cận, có 1 trường hợp bướu một thùy nhưng có di căn hạch cổ hai bên và lượng calcitonin trên 4000pg/mL, năm trường hợp còn lại có bướu một thùy, có dấu hiệu di căn hạch cổ cùng bên và lượng calcitonin máu trên 2000pg/mL.

Theo hướng dẫn của ATA^[29]

Cắt toàn bộ tuyến giáp

Không di căn hạch.

+ Nạo hạch cổ nhóm VI.

+ NHC cùng bên dựa trên calcitonin máu (>20pg/mL).

Di căn hạch

+ Nạo hạch cổ nhóm VI.

+ NHC cùng bên (bướu) nhóm II-V.

+ NHC đối bên II-V, nếu calcitonin >200pg/mL hoặc ghi nhận hạch di căn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi 11 trường hợp được thực hiện phương pháp phẫu thuật theo hướng dẫn của ATA.

Theo hướng dẫn của NCCN^[22]

Bướu <1cm

Cắt giáp toàn bộ + NHC nhóm VI

Bướu ≥1cm hoặc hai thùy

+ Cắt toàn bộ tuyến giáp + NHC nhóm VI.

+ Nạo hạch cổ di căn (lâm sàng, hình ảnh).

+ Nạo hạch cổ phòng ngừa (bướu lớn, xâm lấn).

Trong nghiên cứu của chúng tôi 1 trường hợp được thực hiện phương pháp phẫu thuật theo hướng dẫn của NCCN.

Tính chất đại thể bướu

Trong 4 trường hợp bướu xâm lấn vỏ bao có 3 trường hợp có di căn hạch cổ hai bên.

Biến chứng sau mổ

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có một trường hợp có PTH sau mổ giảm, bệnh nhân được điều trị hạ calci. Sau 4 tháng PTH trở về bình thường.

Chuyển xạ sau mổ

Tất cả các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi đều được chuyển qua khoa xạ để tiếp tục xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Xạ trị sau phẫu thuật không được chỉ định sau khi cắt bỏ tuyến giáp trong MTC; Tuy nhiên, nó nên được xem xét ở những bệnh nhân có di căn hạch hoặc xa (phổi, gan, xương...). Xạ trị ngoài không làm giảm calcitonin máu sau mổ, không cải thiện sống còn. Có cải thiện, kiểm soát tại chỗ hoặc những trường hợp nguy cơ cao^[28].

Theo dõi sau mổ

Xét nghiệm nồng độ calcitonin, CEA 3 tháng sau Phẫu thuật, mỗi 6 tháng trong năm đầu, mỗi năm sau đó.

Tái phát sau mổ

Chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào bị tái phát hay di căn xa. Do thời gian theo dõi sau phẫu thuật chưa dài, cần có thời gian theo dõi lâu hơn.

KẾT LUẬN

Calcitonin có vai trò rất quan trọng trong tầm soát, chẩn đoán, xếp giai đoạn, đưa ra phương pháp phẫu thuật, theo dõi sau điều trị và tiên lượng trong MTC.

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong bệnh lý MTC.

Hóa mô miễn dịch đóng vai trò quyết định trong chẩn đoán khi kết quả giải phẫu bệnh chưa có kết quả rõ ràng.

Xạ trị ngoài không cải thiện sống còn, chỉ kiểm soát triệu chứng lâm sàng tại chỗ.

Bệnh nhân cần được theo dõi sau điều trị phẫu thuật, cần được thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Accardo G, Conzo G, Esposito D, Gambardella C (2017). Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *Int J Surg*,41 Suppl 1:S2-S6.
2. Al-Qurayshi Z, Khadra H (2018). Risk and survival of patients with medullary thyroid cancer: National perspective. *Oraloncology*.
3. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (2015).
4. Aubert .S, Berdelou .A, Gnemmi .V(2018). Largeporadic thyroid medullary carcinomas: predictive factors for lymph node involvement. *Virchows Arch. ar*, (3):461-468.
5. Ayana Suzuki, Mitsuyoshi Hirokawa, Nami Takada (2017). Fine-needle aspiration cytology for medullary thyroid carcinoma: a single institutional experience in Japan. *Endocrine Journal*, 64 (11), 1099-1104.
6. Cano JM, Galán R, López R (2017). Recurrent Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: A Case of Sustained Response to Prolonged Treatment with Somatostatin Analogues. *Thyroid*. 27 (11): 1450-1455.
7. Cote GJ, Evers C, Hu MI, Grubbs EG (2017). Prognostic Significance of Circulating RET M918T Mutated Tumor DNA in Patients With Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1; 102(9):3591-3599.
8. Cristina Romei, Raffaele Ciampi, Francesca Casella (2018). RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget*, Vol.9, (No. 11), pp: 9875 – 9884.
9. E.J. Ha, J.H. Baek, D.G. Na, J.-h. Kim (2015). The Role of Core Needle Biopsy and Its Impact on Surgical Management in Patients with Medullary Thyroid Cancer: Clinical Experience at 3 Medical Institutions. *Am J Neuroradiol*, 36:1512–17.
10. Golubić AT, Pasini Nemir E, Žuvić M, Mutvar A (2017). The value of 18F-DOPA PET/CT in patients with medullary thyroid carcinoma and increased calcitonin values. *Nucl Med Commun*, 38(7):636-641.
11. Gregory W. Randolph (2013). *Medullary Thyroid carcinoma .Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2th edition, P: 289- 298.
12. Israel Pena, Gary L. Clayman, et al (2017). Management of the lateral neck compartment in patients with sporadicmedullary thyroid cancer. *Head & Neck*, 40:79–85.
13. Jie Zhou, Yan Luo, Bu Yun Ma (2017). Contrast-enhanced ultrasound diagnosis of hepatic metastasis of concurrent medullary-papillary thyroid carcinoma A case report. *Medicine*, 96:50.
14. Kathryn S. Dyhdalo, Deborah J. Chute (2018), Barriers to the Recognition of Medullary Thyroid Carcinoma on FNA: Implications Relevant to the NewAmerican Thyroid Association Guidelines. *Cancer Cytopathology*.
15. Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA (2017). Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Surg.*, 69(2):151-160.
16. Linda X. Jin; Jeffrey F. Moley (2016). Surgery for Lymph Node Metastases of Medullary Thyroid Carcinoma: A Review. *Cancer*.
17. Madhuchhanra Roy, Herbert Chen, et al (2013). Current Understanding and Management of Medullary Thyroid Cancer. *The Oncologist*, 18:1093–1100.
18. Masanori Okamoto¹, Akira Takazawa¹ et al (2017). Initial clinical presentation of single soft tissue metastasisof medullary thyroid carcinoma without primary tumor in the thyroid gland. *World Journal of Surgical Oncology*, 15:221.
19. Mohamed Abdulaziz Al Dawish, Asirvatham Alwin Robert et al (2018). Thyroid Nodule Management: Thyroid-Stimulating Hormone, Ultrasound, and Cytological Classification System for Predicting Malignancy. *Cancer Informatics*, Volume 17: 1–9.
20. Momin S, Chute D, Burkey B, Scharpf J (2017). Prognostic variables affecting primary treatment outcome medullar thyroid cancer. *Endocr ract.*; 23(9):1053-1058
21. Mei-juan Liu, Zhong-feng Liu, Yuan-yuan Hou (2017). Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*, Vol.8, (No. 16), pp: 27520 – 27528.
22. National Comprehensive Cancer Network (2018). *Medullary Thyroid carcinoma*. Thyroid cancer, version 1, p: 44- 50.
23. Rosario PW, Calsolari MR (2017). Basal Serum Calcitonin, After Calcium Stimulation, and in the Needle Washout of Patients with Thyroid

- Nodules and Mild or Moderate Basal Hypercalcitoninemia. *Horm Metab Res*, 49(2):129-134.
24. Shih-Wei Chen, Yen-Kung Chen (2017). High CEA levels in a case of resected colorectal cancer: delayed diagnosis of metachronous medullary thyroid cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 15:230.
25. Stracy S. Wang, Douglas B. Evans et al (2016). *Medullary thyroid cancer*. Published by Springer Nature.
26. Vencent T. Devita et al (2015). Principles and practice of oncology. *Cancer*, 10th edition, p: 11184- 11186.
27. Zaid Al-Qurayshi, Helmi Khadra (2018). Risk and survival of patients with medullar thyroid cancer: national perspective. *Oral Oncology*, 83: 59–63.
28. Wang H, Liu M, Yang J, Song Y (2016). High frequency ultrasound features and pathological characteristics of medullary thyroidcarcinoma. *Pharm Sci*. 29(6 Suppl):2269-2271.
29. Wells Jr SA, Asa SL, et al (2015). Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*; 25(6): 567- 610.
30. Woliński K, Kaznowski J, Klimowicz A, Maciejewski A (2017). Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullarythyroid cancer-comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen. *Endokrynol Pol*, 68(4):434-437.
31. Xiwei Zhang, Dangui Yan et al (2017). Is new American Thyroid Association risk classification for hereditary medullary thyroid carcinoma applicable to Chinese patients? A single-center study. *Chin J Cancer Res*, 29(3): 223-230.
32. Yigit Turk, Ozer Makay, Murat Ozdemir (2017). Routine calcitonin measurement in nodular thyroid disease management: is it worthwhile?. *Ann Surg Treat Res*, 92(4):173-178.

BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU

Họ tên: Tuổi:.....

Giới: Nam Nữ

Ngày nhập viện: Số hồ sơ:

Địa chỉ (Tỉnh/Thành):

Nghề nghiệp:

Lý do nhập viện:

Thời gian khởi bệnh:tháng

1/Tiền căn

Đã điều trị trước về bệnh lý tuyến giáp PP điều trị:

Điều trị bệnh khác PP điều trị:

2/ Đa bướu nội tiết

Có Không

3/ Yếu tố gia đình

Có Không

4/ Calcitonin:

5/ CEA:

6/ Siêu âm cổ

Nhân giáp

Thùy phải Thùy trái

ĐẦU VÀ CỔ

Kích thước:cm.

Tính chất: Không vỡ vỏ bao Vỡ vỏ bao

Hạch cổ

Bên phải Bên trái

Nhóm: Kích thước:cm.

Tính chất: Không vỡ vỏ bao Vỡ vỏ bao

7/ Siêu âm bụng tổng quát

8/ CT Scan cổ-ngực, bụng-chậu:

9/ Nội soi Tai Mũi Họng:

10/ FNA trước mổ

Nhân giáp:

Hạch:

11/ Phương pháp mổ

CGTB + NHC VI CGTB + NVHC cùng bên + VI

CGTB + NVHC 2 bên + VI

Cất lạnh bươu: Có Không

Cất lạnh hạch: Có Không

12/ Tính chất đại thể của bươu

Kích thước:

Số lượng:

Mật độ:

Không xâm lấn Xâm lấn vỏ bao

13/ Tính chất đại thể của hạch

Kích thước:

Số lượng:

Mật độ:

Không vỡ vỏ bao Vỡ vỏ bao

14/ Kết quả GPB

Bươu:

Hạch:

15/ Hóa mô miễn dịch

Phù hợp MTC Không phù hợp

16/ Biến chứng sau mổ

Không Chảy máu sau mổ Khó thở thanh quản

Rò đường chấp Nhiễm trùng vết mổ Hạ canxi

17/ Chuyển xạ sau mổ

Có

Không

18/ Tái phát

Tại vị trí tuyến giáp

Hạch

Nơi khác

Thời gian tái phát:

19/ Di căn xa

Có

Không

Cơ quan di căn:

20/ Theo dõi sau mổ

Lịch theo dõi:

Khám lâm sàng:

Sinh hóa:

Thời gian theo dõi:

PHỔI - LÒNG NGỰC

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ ERLOTINIB TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO CÓ ĐỘT BIẾN EGFR TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

LÊ THU HÀ¹, NGUYỄN HOÀNG GIA², LÊ THỊ LỆ QUYÊN²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị erlotinib (Tarcevar) ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR.

Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, có theo dõi dọc. Từ 01/2009 đến tháng 06/2018 có 28 BN UTP không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR nhạy cảm thuốc, di căn não được điều trị bằng erlotinib tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội; bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo “Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc” (RECIST), độc tính của phác đồ theo tiêu chuẩn NCI 2.0-WHO và thời gian sống thêm.

Kết quả:

Tỷ lệ đáp ứng tổn thương ngoài não là 60,7%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 72,7%. Tỷ lệ đáp ứng tổn thương não 64,2%, kiểm soát tổn thương não là 89,3%.

Thời gian SKTT trung bình là: 6,5±4,7 tháng (min: 2,3; max: 19,3). SKTT 3 tháng là: 81,5%; 6 tháng: 51,1%; 1 năm: 17,9%.

SKTT tại não trung vị là 9,1 tháng (min: 3,5; max: 28,9). SKTT tại não 3 tháng là 100%; 6 tháng là 91,0%; 1 năm là 30,2%.

Thời gian STTB trung bình là 11,9 tháng. BN tử vong sớm nhất là sau 3,1 tháng; sống lâu nhất là 48,9 tháng. STTB 3 tháng là 100%; 6 tháng là 81,1%; 1 năm là 59,5%; 2 năm là 25,5%.

Thuốc dung nạp tốt. Độc tính chủ yếu là nổi ban và tiêu chảy, đa số là độ I và II, rất ít gặp độc tính độ III và IV.

Kết luận: Điều trị thuốc erlotinib (Tarcevar) là một lựa chọn trong ung thư phổi tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR, với tỷ lệ kiểm soát bệnh cao và dung nạp thuốc tốt.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não, non-small cell lung cancer, đột biến EGFR.

ABSTRACT

Results of erlotinib for brain metastasis in EGFR mutated non-small cell lung cancer

Objectives: to evaluate results of erlotinib (Tarcevar) for brain metastasis in EGFR mutated non-small cell lung cancer

Patients and Methods:

Clinical trial, no control group. From January 2009 to June 2018, we enrolled 28 EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastasis. All patients were treated erlotinib (Tarcevar) 150mg/day. We assessed response rate and toxicity.

¹ TS. Trưởng Khoa Nội 1-Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

² ThS. BS. Khoa Nội theo yêu cầu 1-Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Results:

Efficacy: Overall response rate of brain metastasis was 64,2% and disease control rate was 89,3%. Extra brain lesions have overall response rate 60,7% and disease control rate 72,7%.

Median of progression free survival of extra brain lesions was 6,5 months (mode 6,0 months, min: 2,3; max: 19,3) and overall survival was 11,9 months. Progression-free survival of brain metastasis was 9,1 months.

Toxicity: Treatment was very well tolerated. The most common toxicity was rash (71,3%) and diarrhea (39,3%), almost grade I and II, other toxicities were less common.

Conclusion: *Erlotinib is an optional treatment for brain metastasis in EGFR mutated non-small cell lung cancer, with high disease control rate and well tolerated.*

Keywords: *brain metastasis, non-small cell lung cancer, EGFR mutated, erlotinib (Tarceva).*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất. Theo thống kê của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (GLOBOCAN 2012), ước tính có khoảng 1,8 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 12,9% trong tổng số tất cả các bệnh ung thư và chiếm gần 27% trong tổng số ca tử vong do ung thư nói chung^{[1],[2]}. Ở nam giới, UTP là ung thư có tỷ lệ mắc cao nhất (1,2 triệu ca mới mắc, chiếm 16,7% trong tổng số ung thư mới mắc ở nam giới), đặc biệt ở đông Âu và đông Á. Ở nữ giới tỷ lệ mắc thấp hơn và khác nhau ở từng vùng, cao nhất ở Bắc Mỹ và Bắc Âu.

UTP chia làm hai loại chính, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN). Trong đó UTPKTBN chiếm 85%-90%.

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, phần lớn bệnh nhân UTP đến bệnh viện ở giai đoạn muộn, bệnh đã lan tràn di căn xa. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn muộn rất thấp (4%)^[3]. Điều trị UTP giai đoạn muộn là điều trị toàn thân do tính chất lan tràn của bệnh.

Đặc điểm của ung thư phổi giai đoạn tiến triển là thường di căn vào não, xương, tuyến thượng thận... Khoảng 60 - 70% các trường hợp ung thư di căn não là từ ung thư phổi. Trước đây, điều trị ung thư phổi di căn não gặp nhiều khó khăn do phần lớn các thuốc hóa chất không hoặc ít qua được hàng rào máu não. Di căn não là một trong những yếu tố tiên lượng xấu của ung thư phổi. Theo April F. Eichler, nếu bệnh nhân không được điều trị đặc hiệu (chỉ chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng đơn thuần bằng các thuốc chống phù não, chống co giật,...) thì thời gian sống thêm trung bình là 1 - 2 tháng. Xạ trị toàn não là phương pháp được dụng nhiều để giảm kích thước khối di căn não, chống phù não, giải phóng chèn ép. Tuy nhiên, xạ trị toàn não cũng có nhược điểm là các tác dụng phụ như mất trí nhớ ngắn hạn

và nếu có tái phát thì không sử dụng lại được trong vòng 1 năm.

Erlotinib (Tarceva) là thuốc dùng đường uống có cơ chế là ức chế tyrosin kinase receptor (TKI) của yếu tố phát triển biểu mô (EGFR). Đây là thuốc đầu tiên trong nhóm được chứng minh đem lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN) có đột biến EGFR^{[4],[5],[6]}. Thuốc Erlotinib có khả năng xuyên qua hàng rào máu não, nên có khả năng sử dụng cho những bệnh nhân UTPKTBN di căn não^{[7],[8],[9],[10]}.

Hiện tại Erlotinib đang được sử dụng trên các bệnh nhân UTP di căn não tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội và cho những kết quả khả quan trên lâm sàng. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu về hiệu quả và độc tính của phác đồ trong điều trị ung thư phổi di căn não. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Đánh giá hiệu quả Erlotinib (Tarceva) trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não" với 2 mục tiêu:

Đánh giá hiệu quả Erlotinib (Tarceva) trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não

Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của đơn trị liệu Erlotinib.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Đối tượng nghiên cứu****Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

Chẩn đoán xác định UTPKTBN di căn não.

Chẩn đoán mô bệnh học là UTPKTBN.

Có đột biến gen EGFR nhạy cảm thuốc trên exon 19 và 21.

Trên 18 tuổi, PS ECOG 1,2,3.

Có tổn thương di căn não đo được bằng MRI sọ não, đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Di căn não không có triệu chứng lâm sàng (hội chứng TALNS hay hội chứng thần kinh,...) hoặc các trường hợp tổn thương tại não tiến triển sau xạ trị.

Được dùng tối thiểu 2 tháng Tarceva tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đột biến gen EGFR trên exon 18 và 20 hoặc không rõ tình trạng đột biến gen EGFR.

Được điều trị erlotinib (Tarceva) kết hợp với xạ trị não.

Được điều trị với các TKIs khác như gefitinib.

Suy gan, suy thận nặng.

Mắc ung thư thứ 2.

Bệnh nhân dị ứng với thuốc.

BN bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng phụ trầm trọng) hay từ chối hợp tác, không theo dõi được.

Phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn.

Bước 2: Điều trị thuốc erlotinib (Tarcevar)

Liều lượng: 150mg/ ngày dùng đường uống, uống liên tục ngày 1 lần, (1 viên 150mg) cho đến khi tiến triển rõ rệt trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh hay có tác dụng không mong muốn nặng, uống 1 tiếng trước ăn hoặc sau ăn 2 tiếng, không hút thuốc lá trong thời gian uống thuốc.

Sau mỗi đợt (1 tháng) điều trị bệnh nhân được khám lại để đánh giá lâm sàng, xét nghiệm máu và các tác dụng không mong muốn để có thể điều chỉnh liều thuốc trường hợp nặng cho thích hợp (mỗi lần giảm 50mg).

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu sau mỗi 2 đợt (2 tháng) điều trị hay khi có triệu chứng nghi ngờ trên lâm sàng đều được đánh giá đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng, nếu bệnh tiến triển có triệu chứng hay không chịu được tác dụng không mong muốn sau chăm sóc hoặc giảm liều ở bất kỳ thời điểm nào sẽ chuyển điều trị triệu chứng, còn lại sẽ điều trị đến khi bệnh tiến triển.

Bệnh nhân được xử trí các tác dụng phụ, giảm liều hoặc dừng thuốc theo hướng dẫn điều trị NCI 2.0

Bước 3: Đánh giá hiệu quả điều trị

Đánh giá đáp ứng chủ quan bằng hỏi bệnh nhân, người nhà, quan sát khi thăm khám. Đánh giá sự thay đổi các triệu chứng chủ quan theo 4 mức độ:

+ Đáp ứng hoàn toàn: Các triệu chứng biến mất hoàn toàn.

+ Đáp ứng một phần: Triệu chứng biến mất hoặc giảm nhẹ, không xuất hiện triệu chứng mới.

+ Bệnh giữ nguyên: Các triệu chứng không thay đổi về số lượng và mức độ.

+ Bệnh tiến triển: Xuất hiện triệu chứng mới hoặc có trên 1 triệu chứng nặng hơn.

Đánh giá đáp ứng khách quan tổn thương tại não và ngoài não theo “Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc” (RECIST).

Đánh giá các độc tính của phác đồ theo tiêu chuẩn của WHO – NCI 2.0.

Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ, và thời gian sống thêm không tiến triển tại não bằng phương pháp Kaplan-Meier

Xử lý số liệu

Nhập số liệu, làm sạch, mã hóa số liệu: dùng phần mềm SPSS 16.0.

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn.

So sánh trung bình: Test ANOVA (p< 0,05).

So sánh tỷ lệ: Test Chi square (p<0,05).

KẾT QUẢ

Chúng tôi thu thập được 28 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả thu được:

Đặc điểm lâm sàng

Tuổi, giới

Tuổi trung bình là 58,8 ± 10,3. BN trẻ nhất là 37 tuổi, già nhất là 82 tuổi.

Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ=2,2.

Triệu chứng lâm sàng**Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng	n	%	
Triệu chứng, hội chứng thần kinh	Hội chứng tăng áp lực nội sọ	20	23,6
	Liệt nửa người	1	3,6
	Không có triệu chứng thần kinh	20	72,8
Triệu chứng, hội chứng hô hấp	Ho khan	16	59,3
	Ho có đờm	7	25,0
	Ho ra máu	1	3,6
	Không có triệu chứng hô hấp	4	12,5
Triệu chứng, hội chứng do chèn ép,	Đau ngực	15	53,1
	Khàn tiếng	2	7,2
Triệu chứng toàn thân	Mệt mỏi, chán ăn	16	57,1
	Hạch cổ	2	7,2

Nhận xét:

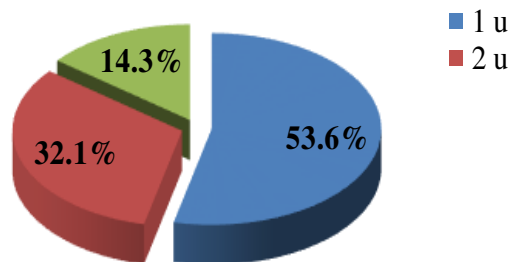
Rất ít gặp các hội chứng thần kinh, 72,8% các trường hợp không có triệu chứng

Đau ngực là triệu chứng chèn ép lồng ngực hay gặp nhất với >50% trường hợp.

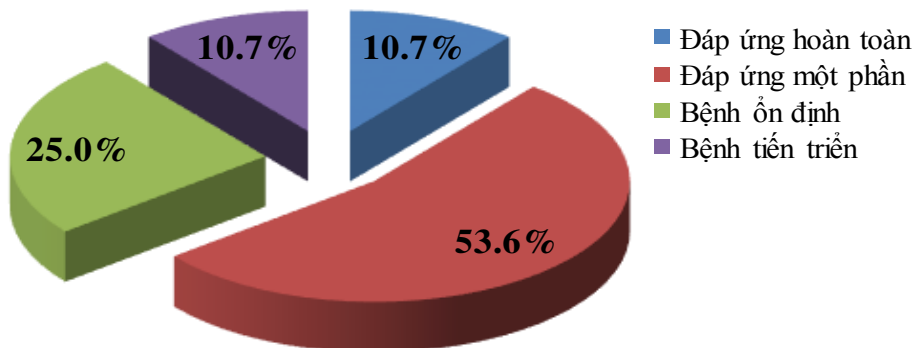
Đặc điểm di căn**Bảng 2. Vị trí di căn ngoài não**

Vị trí cơ quan di căn	n	%
Phổi	10	38,5
Gan	8	30,8
Thượng thận	6	23,1
Hạch động mạch chủ bụng	1	3,8
Phân mền	1	3,8
Tổng	26	100

Nhận xét: Phổi là vị trí di căn ngoài não thường gặp nhất (38,5%).

**Biểu đồ 1. Số lượng di căn não được chỉ định điều trị**

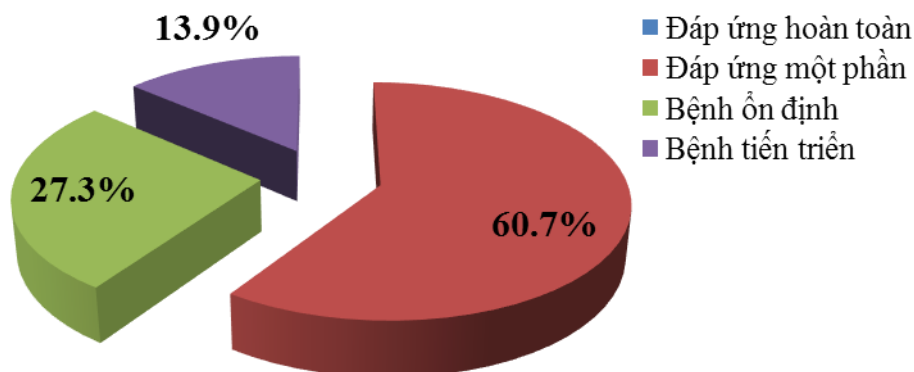
Nhận xét: Có 15/28 BN di căn não 1 u, chiếm 53,6%

Kết quả điều trị**Biểu đồ 2. Đáp ứng khách quan tại não**

Nhận xét:

Có 18/28 BN đáp ứng tại não, chiếm 64,2%.

Có 25/28 BN kiểm soát khối u tại não (bao gồm đáp ứng và ổn định), chiếm 89,3%.



Biểu đồ 3. Đáp ứng khách quan ngoài não

Nhận xét: Có 17/28 BN đáp ứng khách quan ngoài não với điều trị, chiếm 60,7%; trong đó không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn

Độc tính

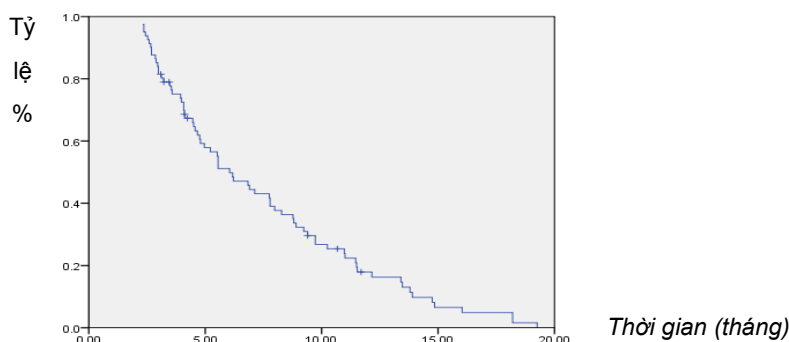
Độc tính (n=308 chu kì)	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Hạ huyết sắc tố	229	74,4	72	23,4	7	2,3	0	0,0	0	0,0
Hạ bạch cầu	297	96,4	6	2,0	5	1,6	0	0,0	0	0,0
Hạ bạch cầu trung tính	301	97,8	4	1,3	3	0,9	0	0,0	0	0,0
Hạ tiểu cầu	294	95,4	10	3,5	4	1,1	0	0,0	0	0,0
Tăng men gan	304	98,8	4	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tăng creatinine	306	99,4	2	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nổi ban (n=28)	8	28,7	14	50,0	4	14,2	2	7,1	0	0
Khô da(n=28)	19	67,9	6	21,4	3	10,7	0	0	0	0
Viêm kẽ móng (n=28)	26	92,9	2	7,1	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy (n=28)	17	60,7	7	25,0	3	10,7	1	3,6	0	0

Nhận xét:

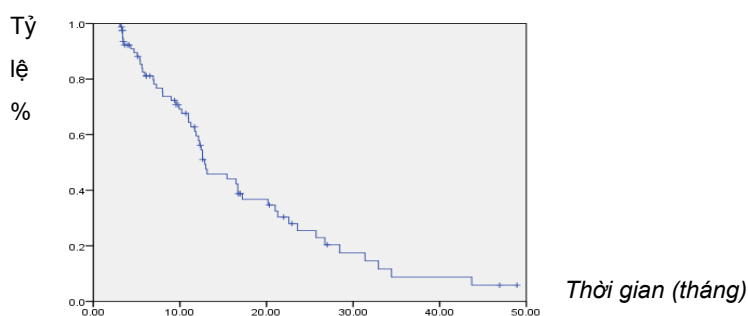
Độc tính nổi ban trên da hay gặp với tỷ lệ 71,3%. Chủ yếu mức độ I và II (chiếm 64,2%). Độc tính độ III gặp 2/28 bệnh nhân, chiếm 7,1%. Không có bệnh nhân nào nổi ban độ IV. Khô da gặp 32,1%, viêm kẽ móng gặp 7,1% các trường hợp. Không gặp độc tính khô da và viêm kẽ móng độ III và IV.

Tiêu chảy gặp 39,3% các trường hợp, độ III chiếm 3,6%.

Độc tính lên huyết học, chức năng gan thận ít gặp, chỉ gặp độc tính độ nhẹ, không gặp trường hợp nào độc tính nặng độ III và IV.

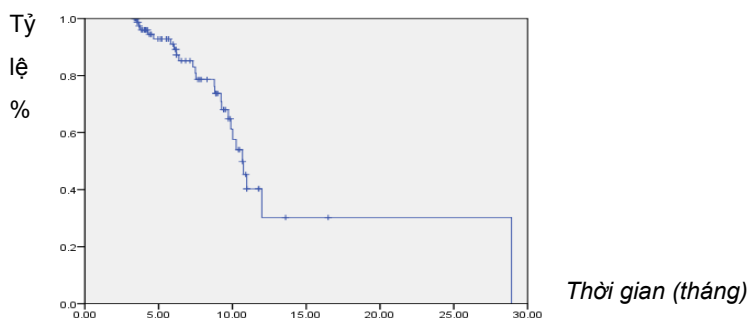
Thời gian sống thêm**Sống thêm không tiến triển (STKTT)****Biểu đồ 4. Sống thêm không tiến triển****Nhận xét**

Thời gian STKTT trung bình là $6,5 \pm 4,7$ (tháng) thấp nhất là 2,3 tháng và cao nhất là 15,3). Tỷ lệ STKTT 3 tháng là: 81,5%; 6 tháng: 51,1%; 1 năm: 17,9%.

Sống thêm toàn bộ (STTB)**Biểu đồ 5. Thời gian sống thêm toàn bộ****Nhận xét:**

Thời gian STTB trung vị là 10,9 tháng, trung bình là $15,8 \pm 15,0$ tháng. BN tử vong sớm nhất là sau 3,1 tháng; sống lâu nhất là 48,9 tháng và hiện còn sống.

STTB 3 tháng là 100%; 6 tháng là 81,1%; 1 năm là 59,5%; 2 năm là 25,5%.

Sống thêm không tiến triển tại não**Biểu đồ 6. Sống thêm không tiến triển tại não**

STKTT tại não trung vị là 9,1 tháng (min: 3,5 tháng; max: 28,9 tháng).

STKTT tại não 3 tháng là 100%; 6 tháng là 91,0%; 1 năm là 30,2%.

BÀN LUẬN

Tuổi, giới bệnh nhân

Trong số 28 BN nghiên cứu, phần lớn BN ở nhóm tuổi trên 40 (93,9%), trong đó lứa tuổi thường gặp là 50 - 70, chiếm 71,7%. Tuổi trung bình là 58,8 ± 10,3. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây về UTP^{[11],[12]}.

Triệu chứng lâm sàng

Do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BN UTP giai đoạn muộn đã có di căn xa nên các triệu chứng lâm sàng đa dạng. Chúng tôi chia các triệu chứng này thành 4 nhóm: Triệu chứng hô hấp; triệu chứng thần kinh; triệu chứng chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực và nhóm triệu chứng khác. Kết quả phân tích cho thấy, nhóm triệu chứng hô hấp là những dấu hiệu thường gặp nhất, có ở 90,1% số BN nghiên cứu. Trong đó ho khan là triệu chứng phổ biến nhất, gặp ở 59,3% BN, tiếp theo là ho có đờm (17,3%), ho ra máu (8,6%). Triệu chứng do chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực thì đau ngực là hay gặp nhất với 53,1%.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy 72,8% BN không có triệu chứng thần kinh, mặc dù có tổn thương di căn não. Có thể thấy tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng là rất cao, điều này là hoàn toàn phù hợp do nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là các bệnh nhân được dùng thuốc, khi có triệu chứng bệnh nhân sẽ được điều trị xạ trị. Các bệnh nhân có triệu chứng chủ yếu là các bệnh nhân tiến triển sau xạ não. Các bệnh nhân này không thể xạ trị lại do đã xạ trị trước đó hoặc từ chối xạ não.

Đặc điểm di căn

Đặc điểm về tổn thương di căn não: Trong số 28 BN nghiên cứu, di căn não 1 u chiếm 53,6%, cao hơn so với loại 2 u (32,1%) và 3 u (14,3%).

Trong số 28 BN, có 64,3% trường hợp ngoài tổn thương di căn não còn kết hợp với tổn thương ở các vị trí khác. Trong đó, di căn phổi thường gặp nhất, chiếm 38,5%, tiếp theo là gan (30,8%). Số lượng cơ quan bị di căn trung bình là: 1,79 ± 1,03; ít nhất là 1 cơ quan bị di căn (não), nhiều nhất là 5 cơ quan.

Kết quả điều trị

Đáp ứng tổn thương ngoài não: Đánh giá đáp ứng theo RECIST qua khám lâm sàng, cận lâm sàng, chúng tôi thu được tỷ lệ đáp ứng khách quan

ngoài não là 60,7%. Một trong các mục đích của điều trị UTP giai đoạn muộn là kiểm soát được bệnh để không tiến triển (không xuất hiện tổn thương mới, tổn thương cũ không phát triển). Tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu này là 72,7% (bao gồm đáp ứng và bệnh ổn định). Kết quả nghiên cứu này tương tự với kết quả nghiên cứu trên các bệnh nhân có đột biến được sử dụng với tỷ lệ đáp ứng từ 41,1% đến 65% như trong các thử nghiệm lâm sàng WJOG 5108L (2016)^[13] hay EURTAC (2012)^[6]. Tương tự các nghiên cứu trong nước của Nguyễn Tuyết Mai (2013)^[14] hay Lê Thượng Vũ và CS (2013)^[15]. Có thể nhận thấy, tỷ lệ đáp ứng của thuốc cao hơn hẳn hóa trị.

Đáp ứng điều trị tại não: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: có 18/28 trường hợp có đáp ứng, cao hơn một chút so với đáp ứng chung (64,2% so với 61,6%), có 2 trường hợp bệnh giữ nguyên (chiếm 14,3%), chỉ có 4 trường hợp tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 73,4%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới những năm gần đây. Phân tích gộp trên 16 thử nghiệm lâm sàng với 464 BN UTPKTBN có di căn não cũng cho kết quả đáp ứng tổn thương não và tỷ lệ kiểm soát bệnh tương đương với nghiên cứu của chúng tôi (51,8% và 55,7%)^[9,10]. Phân tích gộp dựa trên các nghiên cứu hiệu quả điều trị erlotinib cho di căn não của UTPKTBN có đột biến EGFR cũng cho kết quả đáp ứng rất cao (60 - 80%), cao hơn nhóm không có đột biến và cao hơn đáp ứng tổn thương ngoài não^[9,10,16,17].

Sống thêm không tiến triển tại não

Trong nghiên cứu này, việc điều trị các tổn thương di căn não được điều trị hầu như ngay từ ban đầu chiếm đến 21/28 bệnh nhân, chỉ có 7 bệnh nhân tiến triển sau xạ trị, không thể điều trị xạ trị tiếp do độc tính của xạ trị. Mặc dù vậy, kết quả thu được cũng rất khả quan, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại não trung vị là 9,1 tháng. Thực sự con số này là rất ấn tượng. Đa phần bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị thuốc ở bước 2, không phải bước đầu. Trước đó các bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị, kiểm tra sau các đợt xuất hiện tổn thương di căn não nhưng không có triệu chứng mới chuyển điều trị bằng erlotinib.

Các bệnh nhân có tổn thương tại não chưa có triệu chứng được điều trị bằng thuốc có lợi điểm kéo dài thêm thời gian trước khi phải xạ não. Đây cũng chính là cơ sở để các tác giả trên thế giới áp dụng

điều trị tổn thương di căn não. Xu hướng mới nhất hiện nay là điều trị xạ phẫu với các tổn thương di căn não nhỏ, chưa có triệu chứng sau đó điều trị với các thuốc TKIs nhằm kéo dài tác dụng trên tổn thương di căn não. Khi tiến triển có triệu chứng mới xạ não toàn não. Tuy nhiên với đặc điểm hiện nay tại nước ta, xạ phẫu chưa phổ biến thì việc điều trị trước bằng TKIs với các tổn thương di căn não cũng là một sự lựa chọn.

Đối với các bệnh nhân tiến triển tổn thương não sau xạ trị, việc lựa chọn điều trị bằng thuốc là điều trị vớt vát, hầu như bệnh nhân không có sự lựa chọn nào khác. Trong 7 bệnh nhân có chỉ định điều trị này, có 3 bệnh nhân có đáp ứng tổn thương ngoài não, 2 bệnh nhân giữ nguyên tổn thương và 2 bệnh nhân tiến triển. Với số lượng bệnh nhân còn hạn chế tuy nhiên tỷ lệ kiểm soát bệnh cũng đạt 5/7 bệnh nhân. So với một số nghiên cứu trên thế giới với nhóm bệnh nhân tiến triển sau xạ trị tổn thương não cho thấy, tỷ lệ đáp ứng dao động khoảng 30 - 40%, thời gian sống thêm không tiến triển tại não trên các bệnh nhân này khoảng 4 - 5 tháng.

Sống thêm không tiến triển ngoài não:

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian STKTT trung bình là: $6,5 \pm 4,7$ (tháng) thấp nhất là 2,3 tháng và cao nhất là 15,3). Tỷ lệ STKTT 3 tháng là: 81,5%; 6 tháng: 51,1%; 1 năm: 17,9%. Kết quả này còn thấp hơn so với thời gian sống thêm không tiến triển tại não. Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các bệnh nhân là điều trị khi có tổn thương xạ não chưa có triệu chứng, và được điều trị ngay từ đầu. Khi theo dõi điều trị, tổn thương ngoài não tiến triển trong khi tổn thương tại não vẫn ổn định. Các trường hợp này sẽ tiếp tục được theo dõi tổn thương tại não. Khi tổn thương tại não tiến triển có triệu chứng, bệnh nhân sẽ được điều trị xạ trị.

Sống thêm toàn bộ

Theo Eichler, Loeffler (2007), các BN di căn não nói chung trong đó có UTP không tế bào nhỏ có thời gian STTB trung vị là 1 tháng nếu không điều trị; 2 tháng nếu điều trị steroid và 3 - 6 tháng nếu xạ trị toàn não^[5]. Nghiên cứu của chúng tôi đã mang lại thời gian STTB trung vị là 10,9 tháng. Tính từ thời điểm lúc bắt đầu điều trị, BN tử vong sớm nhất sau 3,1 tháng, BN sống lâu nhất là 48,9 tháng (>4 năm) và hiện còn sống. Tỷ lệ sống thêm 3 tháng là 96,2%; 6 tháng là 81,2%; 12 tháng là 59,5%; 2 năm là 25,5%. Kết quả này thực sự là một tiến bộ lớn trong điều trị, trước kia đối với bệnh nhân ung thư phổi di căn não, dù được điều trị tích cực bao gồm cả hóa chất và xạ trị thì thời gian sống thêm toàn bộ dao động từ 6-8 tháng. So với

thời gian sống thêm trung bình có thể lên tới hơn 1 năm (trung bình 17,7 tháng).

Độc tính

Độc tính trên da và tiêu chảy là thường gặp khi nói đến tác dụng phụ của thuốc TKIs nói chung và erlotinib nói riêng. Độc tính trên da khá đa dạng, nhưng thường gặp nhất là ban dạng sẩn mủ, khô da, viêm kẽ móng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, tác dụng phụ hay gặp nhất của thuốc là nổi ban trên da và tiêu chảy chiếm tỷ lệ lần lượt là 71,3% và 39,3%. Tuy nhiên, chủ yếu là độ nhẹ I và II. Ban trên da độ III gặp ở 2 bệnh nhân, không gặp bệnh nhân nào ban trên da độ IV cần giảm liều hoặc dừng điều trị do dùng thuốc. Độc tính trên da thường xuất hiện tuần thứ 1 và thứ 2 sau điều trị và nặng dần lên, tăng nặng nhất khoảng tuần thứ 3. Khoảng 2 đến 3 tháng triệu chứng cũng dần cải thiện.

Các độc tính trên hệ huyết học, gan thận của thuốc gặp phải là thấp. Hơn nữa, có gặp cũng chỉ gặp ở mức độ nhẹ I và II, không cần thiết phải ngừng hay giảm liều điều trị của thuốc. Đây cũng là một đặc điểm rất khác biệt và là lợi thế của thuốc so với hóa trị, phù hợp với mục tiêu nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn di căn não.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 28 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não được điều trị bằng erlotinib được điều trị tại bệnh viện UBHN từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 06 năm 2018, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Đáp ứng điều trị

Tỷ lệ đáp ứng tổn thương ngoài não là 60,7%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 72,7%.

Tỷ lệ đáp ứng tổn thương não 64,2%, kiểm soát tổn thương não là 89,3%.

Thời gian sống thêm

Thời gian STKTT trung bình là: $7,5 \pm 4,7$ (tháng), trung vị là: 6,0 (tháng) (min: 2,3; max: 19,3). STKTT 3 tháng là: 81,5%; 6 tháng: 51,1%; 1 năm: 17,9%.

STKTT tại não trung vị là 10,8 tháng (min: 3,5 tháng; max: 28,9 tháng). STKTT tại não 3 tháng là 100%; 6 tháng là 91,0%; 1 năm là 30,2%.

Thời gian STTB trung vị là 11,9 tháng, trung bình là $17,8 \pm 15,0$ tháng. BN tử vong sớm nhất là sau 3,1 tháng; sống lâu nhất là 48,9 tháng. STTB 3 tháng là 100%; 6 tháng là 81,1%; 1 năm là 59,5%; 2 năm là 25,5%.

Tác dụng phụ không mong muốn

Thuốc dung nạp tốt. Độc tính chủ yếu là nổi ban và tiêu chảy, đa số là độ I và II, rất ít gặp độc tính độ III và IV. Tỷ lệ tạm ngừng điều trị và giảm liều do độc tính là rất thấp lần lượt là 1,3% và 5,1%. Không có trường hợp nào bỏ điều trị do độc tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- International Agency for Research on Cancer World Health Organization (2013), *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Lung Cancer, truy cập ngày-2013, tại trang web http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- Torre L. A., Bray F., Siegel R. L. et al (2015), Global cancer statistics, 2012, *CA Cancer J Clin*. 65(2), tr. 87-108.
- R Ma J, Jemal A (2014), Cancer statics, *CA Cancer J Clin*. 64, tr. 9-29.
- Gridelli C., Ciardiello F., Gallo C. et al (2012), First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial, *J Clin Oncol*. 30(24), tr. 3002-11.
- Lê Tuấn Anh, Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng (2014), Erlotinib so với hóa trị trong điều trị bước một 53 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 1, tr. 7.
- Rosell R Carcereny E, Gervais R, et al. (2012), Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol* 13, tr. 239-246.
- Li H., Zhang X., Cao J. et al (2015), Exon 19 deletion of epidermal growth factor receptor is associated with prolonged survival in brain metastases from non-small-cell lung cancer, *Tumour Biol*. 36(12), tr. 9251-8.
- Mujoomdar A., Austin J. H., Malhotra R. et al (2007), Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases, *Radiology*. 242(3), tr. 882-8.
- Porta R., Sanchez-Torres J. M., Paz-Ares L. et al (2011), Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation, *Eur Respir J*. 37(3), tr. 624-31.
- Sekine A., Kato T., Hagiwara E. et al (2012), Metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer with EGFR mutations: distinguishing influence of exon 19 deletion on radiographic features, *Lung Cancer*. 77(1), tr. 64-9.
- Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận và cộng sự (2010), Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008 *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1/2010, tr. 75-77.
- Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Toàn và Trần Văn Thuận (2007), "*Ung thư phổi*", *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 176-187.
- Urata Y., Katakami N., Morita S. et al (2016), Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L, *J Clin Oncol*. 34(27), tr. 3248-57.
- Nguyễn Tuyết Mai, Đỗ Huyền Nga (2013), Đánh giá hiệu quả điều trị của erlotinib trong bệnh ung thư phổi thể biểu mô tuyến tiến triển sau hóa trị phác đồ chuẩn, *Tạp chí Lao và Bệnh phổi*. 3, tr. 5.
- Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc (2013), Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bằng erlotinib (Tarceva) tại khoa Phổi bệnh viện Chợ Rẫy, *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 1(17), tr. 5.
- Lee S. M., Lewanski C. R., Counsell N. et al (2014), Randomized trial of erlotinib plus whole-brain radiotherapy for NSCLC patients with multiple brain metastases, *J Natl Cancer Inst*. 106 (7).
- He Y., Sun W., Wang Y. et al (2016), Comparison of erlotinib and pemetrexed as second-/third-line treatment for lung adenocarcinoma patients with asymptomatic brain metastases, *Onco Targets Ther*. 9, tr. 2409-14.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB - IV BẰNG PHÁC ĐỒ GEMCITABINE - CISPLATIN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

NGUYỄN QUANG TRUNG¹, PHẠM THỊ HƯỜNG²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An. Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ Gemcitabine - Cisplatin.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 40 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV điều trị phác đồ Gemcitabine - Cisplatin tại BV Ung Bướu Nghệ An từ T1/2015- T5/2018.

Kết quả: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $59,8 \pm 7,3$; Tỷ lệ nam/nữ 5,6/1. Triệu chứng hô hấp: 97,5%; sút cân: 60%, đau ngực do chèn ép: 52,5%. U phổi phải (60%), u phổi trái (40%); tràn dịch màng phổi ác tính hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 22,5%. Không có BN nào đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 42,5%. BN được điều trị 100% liều chuẩn có tỷ lệ đáp ứng cao hơn liều 85% với $p < 0,05$.

Kết luận: Phác đồ Gemcitabine - Cisplatin có hiệu quả trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV.

Từ khóa: Phác đồ Gemcitabine - Cisplatin, ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn IIIB - IV.

ABSTRACT

Evaluating treatment result of non - small cell lung cancer stage IIIB - IV by Gemcitabine - Cisplatin Regimen at Nghe An Oncology Hospital

Objective: To consider clinical and subclinical characteristics of non-small cell lung cancer patients in stage IIIB-IV at Nghe An oncology hospital; to assess the treatment response of Gemcitabine - Cisplatin Regimen.

Patients and method of study: Retrospective and prospective study on 40 non-small cell lung cancer patients in stage IIIB-IV treated with Gemcitabine - Cisplatin Regimen from January 2015 to May 2018.

Results: Median of age 59.8 ± 7.3 ; Male/Female: 5.6/1. Respiratory symptoms: 97.5%; Weight lost: 60%; Compression pectoralgia: 52.5%, Right lung tumor (60%), left lung tumor (40%). Most common malignant pleural effusion: 22.5%. No patient completely responded, total response: 42.5%. The response rate of patients who received 100% of standard dose was higher than those with 85% standard dose ($p < 0,05$).

Conclusion: Gemcitabine - Cisplatin Regimen has effect on non-small-cell lung cancer treatment in stage IIIB-IV.

Keyword: Gemcitabine - Cisplatin Regimen, non-small cell lung cancer, stage IIIB-IV.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu tại Mỹ. Theo Globocan 2012 trên thế giới có khoảng 1,82 triệu ca mới mắc chiếm tỷ lệ 12,9% tổng số bệnh nhân ung thư, có 1,58 triệu ca tử vong

chiếm tỷ lệ 19,4% tổng số ca tử vong. Ở Việt Nam, theo thống kê có 21.685 ca mới mắc chiếm tỷ lệ 24,4% và 19.559 người chết vì UTP chiếm 21,8%. Theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới, UTP được chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN), trong đó UTPKTBN chiếm 80 - 85%.

¹ TS.BS. Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

² ThS.BS. Khoa Nội II - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Do ở giai đoạn sớm triệu chứng bệnh thường nghèo nàn và không đặc hiệu, nên có khoảng 2/3 số bệnh nhân UTPKTBN đến khám khi bệnh ở giai đoạn muộn (giai đoạn IIIB-IV) không còn khả năng điều trị phẫu thuật. Vì vậy, việc đánh giá chính xác giai đoạn, mức độ lan tràn của bệnh để lựa chọn phác đồ điều trị là rất quan trọng và điều trị hóa chất là thực sự cần thiết^[1].

Trên thế giới, phác đồ Gemcitabine kết hợp với Cisplatin đã được khuyến cáo trong điều trị bước một UTPKTBN giai đoạn muộn. Cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ này với tỷ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm kéo dài và ít tác dụng không mong muốn^[2,3]. Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, phác đồ Gemcitabine - Cisplatin cũng đã được đưa vào sử dụng từ nhiều năm nay nhưng chưa có một nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị của phác

đồ này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV bằng phác đồ Gemcitabine & Cisplatin tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An”** nhằm 2 mục tiêu sau:

Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Đánh giá đáp ứng của phác đồ Gemcitabine - Cisplatin.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 40 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIB – IV điều trị hóa chất phác đồ Gemcitabine- Cisplatin tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ T1/2015 đến T5/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

<p>* Tiêu chuẩn lựa chọn</p> <ul style="list-style-type: none"> - BN được chẩn đoán là UTPKTBN giai đoạn IIIB – IV. - Điều trị tối thiểu 3 đợt hóa chất. - Chỉ số toàn trạng Karnofsky \geq 70. - Không mắc ung thư thứ 2. - Chưa điều trị bằng các phương pháp toàn thân trước đó. - Không có chống chỉ định điều trị hóa chất. <ul style="list-style-type: none"> - Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ. - Chấp nhận tham gia nghiên cứu. 	<p>* Tiêu chuẩn loại trừ</p> <ul style="list-style-type: none"> - BN chẩn đoán mô bệnh học là ung thư phổi tế bào nhỏ. - BN có di căn não. - Từ chối hợp tác, không theo dõi được.
---	---

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Thu thập thông tin

Mỗi BN được thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, dựa trên các thông tin hồi cứu từ bệnh án được lưu trữ.

Các bước tiến hành

- Đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.
- Đánh giá TNM từ đó phân loại giai đoạn theo AJCC 2010, chẩn đoán mô bệnh học theo WHO.
- Phác đồ điều trị:
 - + Gemcitabine 1250mg/m² da Truyền tĩnh mạch ngày 1,8.
 - + Cisplatin 75mg/m² da Truyền tĩnh mạch ngày 1.

+ Chu kỳ 21 ngày.

- Các thời điểm đánh giá: đánh giá đáp ứng sau 3 và 6 chu kỳ hóa chất

+ Đáp ứng cơ năng: Sự thuyên giảm các triệu chứng cơ năng trên lâm sàng.

+ Đánh giá đáp ứng thực thể: dựa theo tiêu chuẩn RECIST.

Phương pháp xử trí phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng chương trình SPSS 20.0

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Tuổi và giới

Theo Gatzemeier (2000) tần số mắc UTP tăng theo lứa tuổi và thường tăng một cách đều đặn

hoặc đôi khi tăng đột biến ở các nước công nghiệp và các nước đang phát triển. Lứa tuổi hay gặp là từ trên 40 tuổi, đỉnh cao từ 50 - 70 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, lứa tuổi mắc cao nhất là 50 - 69 tuổi chiếm tỷ lệ 70%, tuổi trung bình là $59,8 \pm 7,3$. Tỷ lệ nam/nữ là 5,6/1.

Tình trạng hút thuốc

Số BN có tiền sử hút thuốc là 77,5%, trong đó không có trường hợp phụ nữ nào hút thuốc; có 54,8% BN hút thuốc kéo dài trên 20 năm.

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp

Bảng 1. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp

Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ %	
Triệu chứng hô hấp	Không	1	2,5
	Ho	12	30
	Đau ngực	3	7,5
	Khó thở	3	7,5
	Ho + Đau ngực	13	32,5
	Ho + Khó thở	8	20
Triệu chứng chèn ép và xâm lấn	Không	18	45
	Đau ngực	21	52,5
	Phù áo khóa	1	2,5
Hội chứng cận u	Pierre Marie	4	10
	Không	36	90
Triệu chứng toàn thân	Sốt	4	10
	Sút cân	24	60
	Không	12	30

Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng hô hấp chiếm tỷ lệ cao nhất (97,5%), chủ yếu là ho kèm theo đau ngực chiếm 32,5%. Đau ngực do chèn ép chiếm tỷ lệ 52,5%.

Hội chứng cận u chúng tôi chỉ gặp hội chứng Pirre - Marie ở 10% BN biểu hiện ngón tay hình dùi trống, đau nhức khớp. Ngoài ra, nhóm triệu chứng toàn thân cũng thường gặp chiếm tỷ lệ 70% trong đó sút cân chiếm đa số (60%). Tỷ lệ này cao hơn so với báo cáo của các tác giả như Bùi Quang Huy (2008) là 44,4%^[4] hay Hoàng Trọng Tùng (2006) 40%^[5].

Tình trạng BN theo chỉ số Karnofsky

Karnofsky (KPS) là một chỉ số đánh giá toàn trạng của bệnh nhân trước và sau điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ số KPS từ 80% - 90% chiếm tỷ lệ 67,5%, chỉ số KPS < 80% chiếm 27,5%, chỉ có 5% bệnh nhân có chỉ số KPS 100%, điều này hoàn toàn phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng của BN.

Đặc điểm cận lâm sàng

Vị trí u trên phim CT

U phổi phải chiếm 60% nhiều hơn u phổi trái 40% trong đó u chủ yếu ở ngoại vi hai phổi. Kết quả này tương tự với báo cáo của Bùi Quang Huy (2008) là 51,1% và 48,9%.

Tình trạng di căn hạch trung thất

Bảng 2. Tình trạng di căn hạch trung thất

Di căn hạch trung thất	Số BN	Tỷ lệ %
Không	6	15
Một bên	15	37,5
Hai bên	19	47,5
Tổng	40	100

Tỷ lệ di căn hạch trung thất chiếm tỷ lệ cao (85%). Giá trị của CT - scan lồng ngực là rất quan trọng trong việc chẩn đoán hạch trung thất, từ đó đánh giá chính xác giai đoạn cũng như lựa chọn phương thức điều trị hiệu quả nhất.

Tình trạng di căn

Bảng 3. Tình trạng di căn

Di căn	Số BN	Tỷ lệ %
Không	22	55
Phổi đối bên	2	5
Xương	6	15
Màng phổi	9	22,5
Phổi + xương	1	2,5
Tổng	40	100

Đối với một bệnh nhân UTP giai đoạn muộn, ngoài việc chẩn đoán xác định bệnh thì việc xác định các vị trí di căn cũng đặc biệt quan trọng giúp định hướng điều trị và tiên lượng bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 45% BN di căn tại thời điểm chẩn đoán, trong đó tràn dịch màng phổi ác tính chiếm tỷ lệ nhiều nhất 22,5%.

Phân loại mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ UTBM tuyến cao nhất chiếm 62,5%, UTBM vảy chiếm 32,5%, UTBM tế bào lớn chiếm 5%. Các nghiên cứu gần đây cũng đề cập đến việc gia tăng tỷ lệ UTBM tuyến. Theo Treat J (2010) UTBM tuyến chiếm 48,9%, UTBM vảy là 17,8%, UTBM tế bào lớn 4% và 29,3% là các loại khác^[6].

Phân loại giai đoạn bệnh

Trong 40 bệnh nhân UTP có 55% BN ở giai đoạn IIIB, 45% BN ở giai đoạn IV.

Đáp ứng điều trị của phác đồ Gemcitabine-Cisplatin

Liều và chu kỳ điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số BN điều trị 100% liều chuẩn chiếm tỷ lệ 65%, còn lại 35% số BN dùng liều 85% và 72,5% BN điều trị đủ 6 chu kỳ hóa chất, chỉ có 27,5% BN điều trị được 3 chu kỳ hóa chất do bệnh tiến triển.

Đáp ứng cơ năng

Bảng 4. Đáp ứng cơ năng

Đáp ứng cơ năng	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	3	7,5
Đáp ứng một phần	21	52,5
Tiến triển	16	40
Tổng	40	100

Đối với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn mục tiêu điều trị giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Một số thử nghiệm lâm sàng pha III của Rosell, Schiller... đều khẳng định về khả năng cải thiện chất lượng cuộc sống rõ rệt ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai

đoạn tiến xa^[7]. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỉ lệ thuyên giảm triệu chứng là 60% trong đó tỷ lệ hết hẳn triệu chứng là 7,5%, giảm một phần triệu chứng là 52,5%.

Đáp ứng thực thể

Bảng 5. Đáp ứng thực thể

Đáp ứng thực thể	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	17	42,5
Bệnh giữ nguyên	7	7,5
Tiến triển	16	40
Tổng	40	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 42,5% tương đương với kết quả của Yan Wang (2011) tỷ lệ đáp ứng 41,7%^[8]. Tuy nhiên cao hơn so với báo cáo của các tác giả trước đây như của Crino 1999 là 38%^[9], Sandler (2000) là 30%^[10]. Có lẽ là do những tiến bộ trong điều trị cũng như ngày càng nhiều các thuốc hỗ trợ khác phục hiệu quả các tác dụng không mong muốn của hóa chất nên tỷ lệ đáp ứng của bệnh cao hơn.

Đáp ứng theo liều điều trị, giai đoạn, mô bệnh học

Bảng 6. Đáp ứng theo liều điều trị, giai đoạn, mô bệnh học

		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng	p
		Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %		
Liều	100%	15	57,7	11	42,3	26 (100%)	0,017
	85%	2	14,3	12	85,7	14 (100%)	
	Tổng	17	42,5	23	57,5	40 (100%)	
Giai đoạn	IIIB	8	36,4	14	63,6	22 (100%)	0,017
	IV	9	50	9	50	18 (100%)	
	Tổng	17	42,5	23	57,5	40 (100%)	
Mô bệnh học	Tuyến	9	36	16	64	25 (100%)	0,147
	Vây	8	61,5	5	38,5	13 (100%)	
	TB lớn	0	0	2	100	2 (100%)	
	Tổng	17	42,5	23	57,5	40 (100%)	

Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở BN dùng liều 100% so với liều 85% của liều chuẩn (57,7% so với 14,3%) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p=0,017. Những BN ở giai đoạn IIIB có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn ở giai đoạn IV và tỷ lệ đáp ứng của ung thư biểu mô vảy là cao nhất, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Tuy nhiên nghiên cứu của tác giả Treat J lại chỉ ra rằng typ MBH có ảnh hưởng tới tỉ lệ

đáp ứng. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân UTBM vảy cao hơn nhóm bệnh nhân không phải UTBM vảy (35,1% so với 27,8%, p=0,04). Kết quả này cũng giải thích cho việc UTBM vảy có tiên lượng là tốt nhất^[6].

Đáp ứng theo một số yếu tố khác (Tuổi, giới, KPS)

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi ≤60 có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn nhóm tuổi >60 (33,3% so với 50%), BN nam có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nữ

(44,1% so với 33,3%) Và những BN có chỉ số KPS=100 có tỷ lệ đáp ứng cao nhất đạt 50%, cao hơn nhóm bệnh nhân có KPS=80-90 (40,7%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Có lẽ cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định vai trò của các yếu tố này đến đáp ứng điều trị.

KẾT LUẬN

Phác đồ Gemcitabine - Cisplatin là một trong những lựa chọn phù hợp cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV với tỷ lệ đáp ứng khá tốt. Chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu đề tài này để phân tích thời gian sống thêm cũng như các tác dụng không mong muốn của phác đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Công Toàn và Trần Văn Thuận (2007). Ung thư phổi. Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 176-187.
2. Hoang T, Traynor AM and Schiller JH (2005). Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer principles and practice, Lippincott William & Wilkins, 571-587.
3. R. M. Rudd, N. H. Gower, S. G. Spiro et al (2005). Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. J Clin Oncol, 23 (1), 142-153.
4. Bùi Quang Huy (2008). Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV bằng phác đồ Gemcitabin - cisplatin tại bệnh viện K, Thư viện Đại học Y Hà Nội.
5. Hoàng Trọng Tùng (2006). Đánh giá kết quả điều trị đa phương thức ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIB, IIIA tại bệnh viện K 2002- 2006, Thư viện Đại học Y Hà Nội.
6. J. Treat, M. J. Edelman, C. P. Belani et al (2010). A retrospective analysis of outcomes across histological subgroups in a three-arm phase III trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. Lung cancer, 70 (3), 340-346.
7. R. Rosell, E. Carcereny, R. Gervais et al (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 13 (3), 239-246.
8. Y. Wang, L. Wang, Y. Liu et al (2011). [Randomize trial of cisplatin plus gemcitabine with either sorafenib or placebo as first-line therapy for non-small cell lung cancer]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 14 (3), 239-244.
9. L. Crino, A. M. Mosconi, G. Scagliotti et al (1999). Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial. J Clin Oncol, 17 (7), 2081-2085.
10. A. B. Sandler, J. Nemunaitis, C. Denham et al (2000). Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 18 (1), 122-130.

MỜ CỬA SỔ MÀNG TIM BẰNG PHẪU THUẬT NỘI SOI, TÊ TẠI CHỖ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN TRÀN DỊCH MÀNG TIM ÁC TÍNH

TRỊNH MINH TRANH¹, VŨ QUANG VIỆT², TRẦN HỮU PHƯỚC³

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi, gây tê tại chỗ mở cửa sổ màng tim điều trị tràn dịch màng ngoài tim ác tính.

Phương pháp nghiên cứu: Khảo sát tiến cứu 27 trường hợp (TH) tràn dịch màng tim (TDMT) ác tính được phẫu thuật nội soi (PTNS), với vô cảm tê tại chỗ, mở cửa sổ (MCS) màng tim từ tháng 04/2014 – 12/2017 tại BV Nhân Dân Gia Định.

Kết quả: Trong 27 TH tràn dịch màng ngoài tim được MCS nội soi với vô cảm tê tại chỗ: có 25 TH (92,60%) hết dịch màng tim; 02 TH (7,40%) còn tràn dịch lớp mỏng, tất cả BN đều bớt vật vã, khó thở; không có TH nào ngưng tim trên bàn mổ; có 1 TH rung nhĩ (3,7%) ; thời gian mổ trung bình là 45 phút. Có 01 TH TDMT tái phát (khu trú) sau 2 tháng (3,7%). Trong 18 TH được sinh thiết màng tim có 04 (22,22%) TH có ác tính di căn, trong 16 TH dịch hút màng tim làm làm tế bào học, có 07 TH (43,75%) có ác tính di căn.

Kết luận: PT MCS màng tim NS với gây tê tại chỗ điều trị TDMT ác tính là một PT ít xâm lấn, an toàn, hiệu quả, giúp cho BN bớt vật vã, khó thở, chất lượng cuộc sống được cải thiện và có thể có cơ hội được điều trị tiếp tục theo lộ trình như hóa, xạ, nội tiết hay phương pháp trúng đích...

Từ khóa: Tràn dịch màng tim ác tính, mở cửa sổ màng tim, chèn ép tim, phẫu thuật nội soi lồng ngực.

SUMMARY

Thoracoscopic pericardiostomy by local anesthesia in the treatment of malignant pericardial effusion

Object: To assess the outcome of thoracoscopic pericardiostomy by local anesthesia in the treatment of malignant pericardial effusion.

Methods: Retrospective. Data from 27 patients with malignant pericardial effusion hospitalized from April 2014 to December 2017 in Nhan dan Gia Dinh hospital, those have underwent thoracoscopic pericardiostomy by local anesthesia.

Results: 25/27 (92,60%) patients have had no more malignant pericardial effusion, 2/27 (7,40%) with effusion thin and insignificant. All with apparently improved symptoms, denied breathless. No cardiac arrest during operation. One case with atrial fibrillation. Mean time of operation is 45 minutes. One case with recurrent effusion after 2 months. 04/18 with specimens of pericardium biopsy have revealed malignant results. 7/16 with pericardial fluid for cytology analysis have been metastatic.

Conclusions: Thoracoscopic pericardiostomy by local anesthesia in the treatment of malignant pericardial effusion is a less-invasive procedure, safe, effective that improves symptoms, push quality of life. It gives a chance to patients ongoing with anti-neoplastic therapies such as chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy, targeted therapy.ect..

English keys: Malignant pericardial effusion, pericardiostomy, cardiac tamponade, thoracoscopic.

¹ TS.BS. Giảng viên Bộ môn Ngoại - Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch, TP. HCM

² BSCKII. Khoa Ngoại Lồng ngực - Mạch máu - Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

³ BS. Khoa Ngoại Lồng ngực - Mạch máu - Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tràn dịch màng ngoài tim ác tính là tình trạng có dịch trong xoang màng ngoài tim trên một BN bị bệnh ung thư và thường ở giai đoạn đã tiến xa. Trong TH chưa tìm thấy tế bào ác tính trong dịch màng tim, thì được gọi là TDMT có liên quan đến bệnh lý ác tính^[2]. BN thường nhập viện trong tình trạng khó thở, phải nằm đầu cao, thậm chí phải ngủ ngồi rất khổ sở. Khi lượng dịch màng tim nhiều BN có thể có những dấu hiệu của chèn ép tim cấp... và cần phải can thiệp khẩn.

Việc chọc hút dịch màng tim không phải lúc nào cũng thực hiện được (ví dụ, dịch tụ nhiều lại ở thành sau, phổi nở...), hay TH TDMT tái lập nhanh. Khi đó, đòi hỏi phải MCS màng tim để thoát lưu dịch. Có nhiều PP MCS màng tim và mỗi PP có những ưu nhược điểm riêng. Với gây tê, có thể mổ ngực nhỏ phía trước với cắt sụn sườn, hay mũi kiếm xương ức với cắt sụn mũi ức. Mê nội khí quản (NKQ), có thể mổ ngực đường trước bên rộng hơn, hay thực hiện PT nội soi. Đây là các PP chúng tôi đã thực hiện và nghiên cứu. Chúng tôi thấy việc MCS màng tim có cắt sụn sườn, sụn ức hay đường mổ ngực bên dài dễ thao tác, song sau mổ BN thường đau nhiều. Gây mê PT nội soi là PP ít xâm lấn^[1]. Tuy nhiên, TDMT lượng từ trung bình đến nhiều có thể gây chèn ép tim, ngăn cản sự dẫn nở của hai thất trong thời kỳ tâm trương, có thể đưa đến suy sụp cung lượng tim và BN dễ tử vong^[4]. Mặt khác, khi gây mê NKQ sẽ làm dẫn mạch ngoại biên và làm giảm chức năng cơ tim đưa đến tụt huyết áp trầm trọng dễ dẫn đến ngưng tim hoàn toàn, nên các BS gây mê thường rất khẩn khoản và lo lắng^[2,4]. Việc MCS màng tim bằng PT NS với gây tê tại chỗ là một PP mổ ít xâm lấn và vô cảm nhẹ nhàng. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài MỞ CỬA SỐ MÀNG TIM BẰNG PTNS, TÊ TẠI CHỖ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN TRÀN DỊCH MÀNG TIM ÁC TÍNH nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của PP này.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Khảo sát tiền cứu: 27 TH TDMT ác tính được PTNS, tê tại chỗ và MCS màng tim từ tháng 04/2014 – 12/2017 tại BV Nhân Dân Gia Định.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- BN có bệnh ung thư hoặc ung thư tái phát.
- Có TDMT và có chỉ định MCS màng tim.
- Được PTNS, MCS màng tim với gây tê tại chỗ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- TH bệnh án không đầy đủ.

Kỹ thuật mổ

BN được gây tê tại chỗ với Lidocain 1% bên ngực trái, rạch da và đặt 3 trocar.

Dùng dụng cụ NS cắt và MCS màng tim, hút dịch màng tim.

Đặt dẫn lưu màng phổi qua lỗ đặt trocar.

Theo dõi và điều trị hậu phẫu

BN được siêu âm tim xác định lượng dịch màng tim tồn lưu.

Theo dõi dẫn lưu màng phổi.

BN được tiếp tục lộ trình điều trị tùy theo bệnh.

KẾT QUẢ

Tuổi TB 44 tuổi (Lớn nhất 66 tuổi, nhỏ nhất 27 tuổi). Nam 11 TH, nữ 16 TH.

Nguyên nhân TDMT: K phổi 15 TH (55,56%); K vú 7 TH (25,92%); các loại K khác (Lymphoma, K buồng trứng, K gan...) 5 TH (18,51%).

Mức độ TDMT: Lượng trung bình 7 TH (25,92%); lượng nhiều 10TH (37,04 %); lượng nhiều có đề sụp buồng tim 10 TH (37,04%).

TDMT kèm TDM phổi: một bên 7 TH (25,92%); hai bên 8 TH (29,63%).

Lượng dịch màng tim trong mổ: ít nhất 50ml, nhiều nhất 700ml, TB 420ml.

Thời gian mổ TB 45 phút (ngắn nhất 25 phút, dài nhất 65 phút).

Siêu âm dịch màng tim sau mổ (sau 4-7 ngày): hết dịch màng tim 25 TH (92,60%); còn lớp mỏng 2 TH (7,40%).

BN đều bớt hoặc hết vật vã, khó thở, không phải ngủ ngồi và ít đau sau mổ.

KQ giải phẫu bệnh 18 TH sinh thiết màng tim, có 4 TH (22,22%) ác tính di căn, 1 TH (5,56%) nghi ngờ và 13 TH (72,22%) lành tính.

KQ tế bào học dịch màng tim 16 TH, có 7 TH ác tính di căn (43,75%), 2 TH (12,5 %) nghi ngờ và 7 TH (43,75 %) lành tính.

Có 1 TH BN rung nhĩ (3,7%) khi MCS màng tim, được xử trí phá rung và bệnh ổn.

Có 01 TH tái phát TDMT khú trú (3,7%) sau 2 tháng.

BÀN LUẬN

BN bị TDMT ác tính thường ở giai đoạn trễ hoặc tái phát, tổng trạng kém. BN thường nhập viện trong tình trạng khó thở do tim: mạch nhanh, khó

thở, bút dút phải nằm đầu cao thậm chí phải ngủ ngồi vô cùng khổ sở. Chất lượng sống của BN giảm sút nghiêm trọng và có thể tử vong do chèn ép tim cấp. Việc can thiệp ở giai đoạn này nhằm mục đích cải thiện chất lượng sống và tạo điều kiện để BN có thể tiếp tục được điều trị bằng các mô thức khác theo lộ trình. Khi lượng dịch trong màng tim đã có ảnh hưởng đến tim, can thiệp bước đầu là chọc hút dịch màng tim^[3]. Tuy nhiên, những TH lượng dịch tái lập nhanh hoặc khi khó chọc hút thì có chỉ định MCS màng tim.

Nguyên nhân TDMT của BN trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là liên quan đến K phổi 15 TH (55,56%), kể đến là K vú (25,92%), như các tác giả khác^[2] và BN thường có tràn dịch màng phổi kèm theo, 15 TH (55,56%). Do đó, tình trạng khó thở của BN nặng nề hơn và việc MCS màng tim có thể cần kèm thêm DL màng phổi để thoát lưu dịch. Có nhiều PP thực hiện MCS màng tim với vô cảm bằng gây mê hoặc gây tê. MCS màng tim với gây tê, có cắt sụn sườn, hay sụn mũi ức^[1,2,5], BN sẽ đau nhiều sau mổ. MCS màng tim qua đường mở ngực trước với gây mê thì dễ dàng hơn. Tuy nhiên, với BN có TDMT từ lượng trung bình đến nhiều, nếu gây mê sẽ có nguy cơ ngưng tim trong mổ. Chúng tôi thực hiện MCS màng tim bằng PPNS với gây tê tại chỗ vừa là PP ít xâm lấn vừa có thể giảm thiểu được nguy cơ nói trên. Và kết quả chúng tôi đạt được tốt. BN đều bớt hoặc hết vật vã, khó thở và ít đau sau mổ. 25 TH (92,60%) hết dịch màng tim; còn lớp mỏng 2 TH (7,40%). Thời gian mổ không lâu, TB 45 phút (ngắn nhất 25 phút, dài nhất 65 phút). Không có TH nào bị ngưng tim trong mổ, chỉ có 1 TH BN rung nhĩ (3,7%), được xử trí phá rung và bệnh ổn. Qua MCS màng tim, chúng tôi cũng hút dịch làm tế bào học và sinh thiết màng tim làm GPB. Kết quả cho thấy dù chưa có di căn vào màng tim (GPB chỉ có 27,78% ác tính di căn và 72,22% là lành tính),

nhưng đã có TDMT. Ngược lại, khi có TDMT thì khả năng có tế bào ác tính trong dịch màng tim cao hơn (tế bào học có 43,75% di căn và 12,5% nghi ngờ). Tỷ lệ TDMT tái phát cũng thấp, chỉ có 1 TH tái phát (3,7%) sau 2 tháng.

KẾT LUẬN

PT MCS màng tim NS với gây tê tại chỗ điều trị TDMT ác tính là một PT ít xâm lấn, an toàn, hiệu quả, giúp cho BN bớt vật vã, khó thở, chất lượng cuộc sống được cải thiện và có thể có cơ hội được điều trị tiếp tục theo lộ trình như hóa, xạ, nội tiết hay phương pháp trúng đích...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Becit N, Ceviz M, Kocak H, and Gurlertop Y. (2005): "Subxiphoid pericardiostomy in the management of pericardial effusions: case series analysis of 368 patients". *Heart*. 91:785-790.
2. Fraser RS, Vilorio J B and Wang NS (1980): "Cardiac tamponade as a presentation of extracardiac malignancy". *Cancer*. 45: 1697-1704.
3. Jung H O. (2012): "Pericardial Effusion and Pericardiocentesis: Role of Echocardiography". *Korean Circ J*. 42: 724-734.
4. Nguyễn Công Minh (2005): "Vấn đề chèn ép tim cấp – Vết thương tim và Chấn thương kín vỡ tim". *Chấn thương ngực*. Nhà xuất bản y học: 106-112.
5. Roberts J R. and Kaiser L R. (2007): "Pericardial Procedures". *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Chapter 29. Ed by Kaiser, Larry R; Kron, Irving L; Spray, Thomas L. Lippincott Williams: 254-262./.

GIÁ TRỊ CỦA CT NGỰC TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG KẾT QUẢ SỚM PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ U TRUNG THẤT NGUYÊN PHÁT

HUỖNH QUANG KHÁNH¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việc chẩn đoán u trung thất chủ yếu dựa trên chụp CT ngực. Chia khóa thành công của phẫu thuật nội soi cắt u trung thất là việc lựa chọn đúng cách tiếp cận về vị trí u, liên quan u với các mạch máu lớn trong trung thất.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiền cứu loạt ca, từ 7/2010-7/2013 tại khoa ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy. Chúng tôi phân tích mổ nội soi hoàn toàn và mổ nội soi có hỗ trợ cho các bệnh nhân có u lành trung thất hoặc u trung thất ở giai đoạn sớm. Đặc điểm chính đánh giá là: Tìm mối liên hệ giữa các triệu chứng trên CT ngực với kết quả sớm phẫu thuật nội soi.

Kết quả: Chúng tôi phân tích 113 bệnh nhân u trung thất được mổ nội soi điều trị trong đó mổ nội soi hoàn toàn (101 trường hợp), mổ nội soi có hỗ trợ (12 trường hợp). Không có trường hợp nào tử vong hay chuyển mổ mở. Chúng tôi phân tích tìm mối liên hệ giữa các triệu chứng trên CT ngực (vị trí u, loại u, kích thước u, tăng tỷ trọng u sau tiêm thuốc cản quang, u chèn ép, u xâm lấn xung quanh, vôi hóa u) với kết quả sau mổ nội soi (thời gian mổ, lượng máu mất, thời gian hậu phẫu, thời gian lưu ống dẫn lưu màng phổi, điểm đau sau mổ, các biến chứng).

Kết luận: Sau khi phân tích các mối liên hệ giữa đặc điểm u trung thất trên CT ngực với kết quả đạt được. Cho thấy phẫu thuật nội soi điều trị u trung thất tốt cho các u trung thất như: u có kích thước nhỏ, nang trung thất, u không xâm lấn, chèn ép, u ít tăng tỉ trọng sau tiêm thuốc cản quang, u không vôi hóa.

Từ khóa: U trung thất, CT ngực, phẫu thuật nội soi lồng ngực, phẫu thuật nội soi lồng ngực hỗ trợ.

ABSTRACT

The value in use of chest CT Scan in diagnosis and prediction early results of vats treatment primary mediastinal tumor

Background: Diagnosis of mediastinal tumor is mostly obtained thanks to CT scan. The successful key of video-assisted thoracic surgery (VATS) to mediastinal tumors (MTs) should be the correct choice of surgical approach according to anatomical positions and relationships between large vessels and tumors.

Methods: A case seri study report from July 2010 to July 2013 at Thoracic Surgery Department Cho Ray hospital. We analyzed patients undergoing mediastinal tumors resection for benign tumors or early clinical stage by either VTS or VATS methods. Endpoints were relationships between feature of mediastinal tumor on CT scan and results of VATS treatment.

Results: We analyzed 113 patients with mediastinal tumors resection by VTS (101 cases) VATS (12 cases). None of operative mortality observed or none of VTS was converted to open procedures. We analyzed relationships between feature of mediastinal tumor on CT scan (position, size, type of tumor, compress, invasion, post contrast density, calcification) and results of VATS treatment (operative time, blood loss, postoperative stay, chest tube duration, postoperative pain score, complications).

Conclusions: After analyzing relationships between feature of mediastinal tumor on CT scan and results of VATS treatment that VATS tumor resection should be useful from the tumor with: small size, cyst, less invasive, less compress, low post contrast density, non calcification.

Key words: Mediastinal tumors, computed tomography scan, video thoracoscopic surgery-VTS, VATS.

¹ TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại Lồng ngực - Bệnh viện Chợ Rẫy

ĐẶT VẤN ĐỀ

U trung thất là một bệnh lý ở trung thất, bao gồm tất cả các khối u lành tính và ác tính, bẩm sinh và mắc phải, các khối u tiên phát và thứ phát, trong đó 60% là các u tuyến ức, u thần kinh và các nang lành tính, 30% là u tế bào lympho, u quái trung thất.

Phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản và hiệu quả đối với hầu hết các u trung thất. Phần lớn các phẫu thuật viên thống nhất cần phải chỉ định mổ sớm các khối u lành tính và các nang ở trung thất vì tỉ lệ ung thư hóa các u nang lành tính ở trung thất khá cao tới 37-41%^[9].

Các phẫu thuật được chọn lựa gồm phẫu thuật mở ngực và phẫu thuật nội soi – VTS (hay nội soi có hỗ trợ -VATS). Trong những năm gần đây, CT ngực là xét nghiệm thường qui trong chẩn đoán u trung thất và việc ứng dụng phẫu thuật nội soi trong điều trị u trung thất ngày càng nhiều, tuy nhiên chưa có báo cáo phân tích các yếu tố trên CT ngực liên quan đến kết quả phẫu thuật nội soi điều trị u trung thất.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Chúng tôi phân tích các yếu tố trên CT ngực liên quan đến kết quả sớm phẫu thuật nội soi điều trị u trung thất nguyên phát.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả tiền cứu 113 trường hợp u trung thất được điều trị bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực. Thời gian: Từ 07/2010 đến 07/2013 tại khoa ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Lâm sàng: Các bệnh nhân có chẩn đoán u trung thất chưa có hội chứng trung thất trên lâm sàng, chưa có di căn hạch thượng đòn.

- Trên hình ảnh CT ngực có cản quang: Có hình ảnh u trung thất chưa có xâm lấn vào các cơ quan trọng trong trung thất như: Tim, mạch máu lớn, khí quản, phế quản, thực quản. Hoặc hình ảnh các nang trung thất.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhuợc cơ.

U trung thất thứ phát do lao hoặc ung thư nơi khác di căn đến.

Bướu giáp thông vào trung thất.

U thực quản.

U khí quản.

U trung thất có kèm theo các phẫu thuật khác như: U phổi, kén khí phổi, tràn dịch màng tim, tràn dịch màng phổi.

Phương pháp tiến hành

Các bệnh nhân được khám lâm sàng và cận lâm sàng để xác định chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh. Chẩn đoán u trung thất chủ yếu dựa trên lâm sàng và CT ngực có cản quang. Các yếu tố đánh giá u trung thất trên phim CT ngực^[1].

Vị trí của u và nang được phân loại theo Shields như sau

Trung thất trước: U và nang nằm trước tim hoặc các mạch máu lớn (khu vực trước mạch máu).

Trung thất sau: U và nang nằm trong vùng cạnh sống.

Trung thất giữa: U và nang đó nằm cạnh khí quản hoặc dưới chạc chia khí quản hoặc dọc theo đường đi của thực quản.

Kích thước của u và nang

Kích thước được xác định là chỗ xa nhất u hay nang bắt thuốc cản quang. Đo kích thước u hay nang bằng những phần mềm chức năng trên máy. Đơn vị tính thống nhất cm.

Dấu hiệu chèn ép

Chèn ép cơ quan xung quanh, nhưng vẫn có lớp mỡ giữa u và cơ quan xung quanh.

Dấu hiệu xâm lấn

Có xâm lấn: Biểu hiện bằng dấu hiệu mất lớp mỡ giữa u và các cơ quan lân cận trong trung thất.

Không có xâm lấn: Có sự hiện diện của lớp mỡ giữa u và các cơ quan lân cận trong trung thất.

Dấu hiệu vôi hóa

Hình ảnh vôi hóa trong u hay thành u.

Đặc điểm tăng tỷ trọng sau khi tiêm thuốc cản quang

Không tăng tỷ trọng: Nếu sau khi tiêm thuốc cản quang tỷ trọng khối u tăng lên <5HU so với trước khi tiêm.

Tăng tỷ trọng ít: Nếu sau khi tiêm thuốc cản quang tỷ trọng khối u tăng lên <10HU so với trước khi tiêm.

Tăng tỷ trọng vừa: Nếu sau khi tiêm thuốc cản quang tỷ trọng khối u tăng lên từ 10-15HU so với trước khi tiêm.

Tăng tỷ trọng mạnh: Nếu sau khi tiêm thuốc cản quang tỷ trọng khối u tăng lên >15-20HU so với trước khi tiêm.

Đặc điểm tính chất u

Nang: Có vỏ bao, đậm độ dịch.

U đặc: Đậm độ mô.

U hỗn hợp: Có nhiều thành phần.

Nội soi hoàn toàn (VTS): Sử dụng 3 lỗ trocar (2 trocar 10mm, 1 trocar 5mm). Hay nội soi hỗ trợ (VATS): Sử dụng 1 trocar 10mm, 1 trocar 5mm, đường mổ hỗ trợ 3-4cm). Khi cần đưa các dụng cụ hỗ trợ như trong mổ mở vào để thao tác, cầm nắm...

Chuyển mổ mở

Mở rộng vết mổ ngực. Khi đánh giá mổ nội soi không thực hiện được (do u quá lớn không có khoảng trống thao tác, hay có biến chứng không xử trí được qua nội soi như: Tổn thương mạch máu lớn, tổn thương khí phế quản, thực quản, tim...).

Ghi nhận các yếu tố: Thời gian mổ, lượng máu mất trong mổ, thời gian hậu phẫu, thời gian lưu ống dẫn lưu màng phổi, các biến chứng, thang điểm đau sau mổ. Kết quả sớm sau mổ: Tỷ lệ các tai biến, biến

chứng và tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày sau lần mổ đầu tiên.

* Tốt: Thực hiện thành công phẫu thuật cắt trọn u trung thất, không có tai biến hay biến chứng.

* Trung bình: Có tai biến trong mổ, biến chứng sau mổ, không cắt trọn u.

* Xấu: Có tai biến phải chuyển mổ ngực, có biến chứng cần phải mổ lại.

* Tử vong: Trong hoặc sau mổ.

KẾT QUẢ

Trong 113 trường hợp u trung thất được mổ nội soi với mục đích điều trị, có 101 trường hợp mổ nội soi hoàn toàn (89,3%), có 12 trường hợp (10,7%) mổ nội soi hỗ trợ. Kích thước u nhỏ nhất là 3cm, lớn nhất là 20cm, trung bình là $7,76 \pm 3,22$ cm.

Liên quan kích thước u và các kết quả trong mổ nội soi

Bảng 1. Liên quan nhóm kích thước u và kết quả sớm

Kết quả	Kích thước	<4cm	4-6cm	7-9cm	>9cm	p*
		(n=1)	(n=50)	(n=31)	(n=31)	
Thời gian mổ (phút)		25,00	78,70 ± 4,72	86,45 ± 8,30	62,41 ± 4,48	0,027
Lượng máu mất (ml)		0,00	57,80 ± 9,29	47,25 ± 8,12	97,41 ± 33,16	0,253
Thời gian hậu phẫu		3,00	5,36 ± 1,33	5,25 ± 1,43	5,77 ± 1,33	0,130
Thời gian dẫn lưu		2,00	2,12 ± 0,38	2,09 ± 0,30	2,12 ± 0,34	0,969
Thời gian tiêm thuốc giảm đau (ngày)		2,00	3,84 ± 1,36	3,25 ± 1,56	3,67 ± 1,72	0,272
Điểm đau trung bình		3,00	4,62 ± 1,12	4,70 ± 1,24	4,41 ± 1,45	0,483
Nội soi (n=101)		1 (1,0%)	47 (46,5%)	26 (25,7%)	27 (26,7%)	0,493
VATS (n=12)		0 (0,0%)	3 (25,0%)	5 (41,7%)	4 (33,3%)	**
Kết quả sớm:	Tốt	1 (0,9%)	50 (44,6%)	31 (27,7%)	30 (26,8%)	0,446
	Trung bình	0	0	0	1 (3,2%)	**

(*): Bảng Anova. (**): Kiểm χ^2 .

Kích thước u trung bình trong: Nhóm có kết quả tốt là: $7,75 \pm 3,23$ cm

Nhóm có kết quả trung bình là: 10cm

(P=0,490).

Liên quan loại u với các kết quả trong mổ nội soi

Bảng 2. Liên quan loại u với kết quả trong mổ nội soi

Kết quả	Loại u	Nang	U đặc	U hỗn hợp	p*
		(n=34)	(n=58)	(n=21)	
Thời gian mổ (phút)		61,47 ± 28,61**	78,36 ± 35,81	92,38 ± 42,62	0,006
Lượng máu mất (ml)		40,73 ± 60,16	55,86 ± 57,53	130,95 ± 214,56**	0,002
Thời gian hậu phẫu		5,41 ± 1,32	5,39 ± 1,36	5,52 ± 1,56	0,936
Thời gian dẫn lưu		2,08 ± 0,28	2,13 ± 0,39	2,09 ± 0,30	0,773

Thời gian tiêm giảm đau (ngày)		3,11 ± 1,34	3,77 ± 1,53	4,00 ± 1,67	0,061
Điểm đau trung bình		4,20 ± 1,06	4,72 ± 1,33	4,76 ± 1,22	0,119
Nội soi (n=101)		31 (30,7%)	52 (51,5%)	18 (17,8%)	0,812
VATS (n=12)		3 (25,0%)	6 (50,0%)	3 (25,0%)	***
Kết quả sớm:	Tốt	34	58	20 (95,2%)	0,110
	Trung bình	0	0	1 (4,8%)	***

(*): Bảng Anova. (**): Kiểm χ^2 .

(**): Dùng kiểm định Bonferroni trong Post Hoc để xác định sự khác nhau về trung bình của từng cặp nhóm.

Liên quan vị trí u với các kết quả trong mổ nội soi

Bảng 3. Liên quan từng vị trí u với kết quả trong mổ nội soi

Kết quả	Vị trí u	TT trước	TT giữa	TT sau	p*
		(n=61)	(n=28)	(n=24)	
Thời gian mổ (phút)		82,57 ± 39,36	75,53 ± 38,20	64,37 ± 23,51	0,185
Lượng máu mất (ml)		75,73 ± 137,82	48,21 ± 60,47	58,54 ± 62,78	0,520
Thời gian hậu phẫu		5,39 ± 1,45	5,32 ± 1,27	5,62 ± 1,34	0,711
Thời gian lưu dẫn lưu		2,11 ± 0,32	2,07 ± 0,26	2,16 ± 0,48	0,619
Thời gian tiêm giảm đau		3,81 ± 1,58	3,21 ± 01,49	3,58 ± 1,38	0,223
Điểm đau trung bình		4,65 ± 1,36	4,57 ± 1,10	4,37 ± 1,13	0,652
Nội soi (n=101)		54 (53,5%)	24 (23,8%)	23 (22,8%)	0,473
VATS (n=12)		7 (58,3%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	**
Kết quả sớm:	Tốt	60 (98,4%)	28	24	0,650
	Trung bình	1 (1,6%)	0	0	**

(*): Sử dụng bảng ANOVA phân tích. (**): Kiểm χ^2 .

Liên quan giữa tăng tỷ trọng của u sau tiêm thuốc cản quang và các kết quả trong mổ nội soi

Bảng 4. Liên quan tăng tỷ trọng của u với kết quả trong mổ nội soi

Kết quả	Tăng tỷ trọng	Không	Ít	Vừa	Mạnh	p*
		(n=11)	(n=30)	(n=28)	(n=44)	
Thời gian mổ		50,45 ± 25,92	71,83 ± 32,65	67,32 ± 26,89	90,45 ± 41,32**	0,002
Lượng máu mất		19,09 ± 30,72	8,83 ± 12,64	36,25 ± 20,84	133,75 ± 150,22	<0,001
TG hậu phẫu		4,63 ± 1,02	5,40 ± 1,30	5,35 ± 1,44	5,68 ± 1,42	0,158
TG DLMP		2,09 ± 0,30	2,10 ± 0,30	2,03 ± 0,18	2,18 ± 0,44	0,366
Thời gian tiêm thuốc giảm đau		2,72 ± 1,27	3,16 ± 1,14	3,35 ± 1,44	4,31 ± 1,62	0,001
Điểm đau		3,90 ± 1,30	4,40 ± 1,10	4,35 ± 1,19	5,00 ± 1,27	0,020
Nội soi (n=101)		10 (9,9%)	27 (26,7%)	26 (25,7%)	38 (37,6%)	***
VATS (n=12)		1 (8,3%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)	6 (50%)	0,845
Kết quả:	Tốt	11 (9,8%)	30 (26,8%)	28 (25,0%)	43 (38,4%)	***
	Trung bình	0	0	0	1 (2,3%)	0,663

(*): Bảng Anova. (**): Kiểm χ^2 .

(**): Dùng kiểm định Bonferroni trong Post Hoc để xác định sự khác nhau về trung bình của từng cặp nhóm.

Liên quan giữa tính chất u và các kết quả trong mổ nội soi

Bảng 5. Liên quan tính chất u với kết quả trong mổ nội soi

Kết quả \ Tính chất u	Giới hạn rõ (n=93)	Xâm lấn vỏ bao (n=15)	Xâm lấn mô xung quanh (n=5)	p*
Thời gian mổ (phút)	73,17 ± 36,33	84,66 ± 36,66	100,00 ± 33,91	0,170
Lượng máu mất (ml)	51,61 ± 62,58	137,00 ± 246,60**	104,00 ± 88,48	0,013
Thời gian hậu phẫu	5,27 ± 1,21	6,06 ± 1,62	6,20 ± 1,30	0,052
TG DLMP	2,09 ± 0,29	2,20 ± 0,56	2,20 ± 0,44	0,487
Thời gian tiêm thuốc giảm đau (ngày)	3,50 ± 1,44	4,06 ± 1,86	4,40 ± 1,94	0,214
Điểm đau	4,41 ± 1,17	5,40 ± 1,35**	5,00 ± 1,58	0,013
Nội soi (n=101)	88 (87,1%)	10 (9,9%)	3 (3,0%)	***
VATS (n=12)	5 (41,7%)	5 (41,7%)	2 (16,7%)	<0,001
Kết quả sớm: Tốt	93 (83%)	14 (12,5%)	5 (4,5%)	***
Trung bình	0	1 (6,7%)	0	0,037

(*): Bảng Anova. (**): Kiểm χ^2 .

(**): Dùng kiểm định Bonferroni trong Post Hoc để xác định sự khác nhau về trung bình của từng cặp nhóm.

Liên quan giữa chèn ép tổ chức xung quanh và kết quả trong mổ nội soi

Bảng 6. Liên quan chèn ép tổ chức xung quanh với kết quả trong mổ nội soi

Kết quả \ Chèn ép xung quanh	Không (n=92)	Chèn ép (n=18)	Xâm lấn (n=3)	p*
Thời gian mổ (phút)	77,06 ± 38,22	69,72 ± 30,07	76,66 ± 15,27	0,741
Lượng máu mất (ml)	55,65 ± 64,21	110,27 ± 230,66	90,00 ± 96,43	0,143
Thời gian hậu phẫu	5,29 ± 1,35	5,94 ± 1,47	6,33 ± 0,57	0,096
TG dẫn lưu màng phổi	2,10 ± 0,34	2,16 ± 0,38	2,00 ± 0,00	0,688
Thời gian tiêm thuốc giảm đau (ngày)	3,51 ± 1,43	4,11 ± 1,81	4,00 ± 2,64	0,288
Điểm đau trung bình	4,47 ± 1,20	4,94 ± 1,39	5,33 ± 1,52	0,201
Nội soi (N=101)	84 (83,2%)	14 (13,9%)	3 (3,0%)	0,195**
VATS (N=12)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0 (0,0%)	
Kết quả sớm: Tốt	92 (82,1%)	17 (15,2%)	3 (2,7%)	0,070**
Trung bình	0	1 (5,6%)	0	

(*): Bảng Anova. (**): Kiểm χ^2 .

Liên quan tình trạng u với hóa với kết quả trong mổ nội soi

Bảng 7. Liên quan tình trạng u với hóa với kết quả trong mổ nội soi

Kết quả \ Tình trạng u	Vôi hóa u	Không vôi hóa (n=102)	Vôi hóa thành u (n=10)	Vôi hóa vỏ (n=1)	p*
Thời gian mổ (phút)		72,59 ± 34,02	104,00 ± 48,00	130,00	0,010
Lượng máu mất (ml)		64,95 ± 113,89	55,00 ± 41,69	200,00	0,453
Kết quả sau mổ:					
Thời gian hậu phẫu		5,39 ± 1,39	5,60 ± 1,26	7,00	0,472

Thời gian lưu dẫn lưu	2,12 ± 0,36	2,00 ± 000	2,0	0,516
Thời gian tiêm giảm đau	3,58 ± 1,48	3,60 ± 1,77	7,00	0,085
Điểm đau trung bình	4,51 ± 1,24	5,00 ± 1,33	6,00	0,268
Nội soi (n=101)	92 (91,1%)	8 (7,9%)	1 (1,0%)	0,572*
VATS (n=12)	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)	**
Kết quả sớm:				
Tốt	101 (90,2%)	10 (8,9%)	1(0,9%)	0,947*
Trung bình	1 (1,0%)	0	0	**

(*): Bảng Anova. (**): Kiểm χ^2 .

BÀN LUẬN

Trong phẫu thuật, chỉ định mổ là yếu tố rất quan trọng. Chỉ định mổ đúng, chọn bệnh nhân hợp lý sẽ giúp cho phẫu thuật đạt được kết quả tốt, tránh được các tai biến, biến chứng cho bệnh nhân. Phẫu thuật nội soi đã phát triển và dần dần thay thế một số phẫu thuật mở kinh điển. Việc ứng dụng phẫu thuật nội soi lồng ngực ở Việt Nam vẫn còn hạn chế, đặc biệt là trong phẫu thuật nội soi điều trị u trung thất. Cho đến nay, có nhiều báo cáo tổng kết kinh nghiệm phẫu thuật nội soi trong điều trị u trung thất, nhưng chưa có báo cáo nào chỉ ra chỉ định áp dụng phẫu thuật nội soi trong điều trị u trung thất. Bên cạnh việc chỉ định đúng, việc đánh giá các yếu tố nguy cơ giúp cho phẫu thuật viên tiên lượng được kết quả phẫu thuật, giảm thiểu các biến chứng.

Nghiên cứu này xem xét đánh giá một số yếu tố trên CT ngực liên quan đến kết quả sớm điều trị u trung thất nguyên phát, qua đó xác định lựa chọn hợp lý nhất trong mổ nội soi cho các bệnh nhân u trung thất nguyên phát trong điều kiện của Việt Nam.

Kích thước u

Trong phẫu thuật nội soi, với những u có kích thước lớn là một thách thức đối với phẫu thuật viên. U lớn làm giảm khoảng trống thao tác, dụng cụ phẫu thuật nội soi nhỏ rất khó khăn cho việc cầm nắm, bóc tách cắt u... Ngoài ra, với những u có kích thước lớn việc lấy u ra ngoài qua lỗ đặt trocar cũng khó khăn. U trung thất liên quan mật thiết với các cơ quan quan trọng trong lồng ngực như tim, mạch máu lớn, khí quản, thực quản, phổi... cho nên khi u có kích thước lớn sẽ gây ra tình trạng chèn ép hay xâm lấn đến các cơ quan này gây khó khăn cho cuộc mổ.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã mổ nội soi thành công cho u có kích thước nhỏ nhất là 3cm, lớn nhất là 20cm, trung bình là 7,76 ± 3,22cm.

Tác giả Yu-Jen Cheng, kích thước khối u lớn không phải là chống chỉ định tuyệt đối trong phẫu thuật nội soi lồng ngực. Tuy nhiên nó gây cản trở thao tác và làm tăng khả năng chuyển sang mổ mở.

Trong nghiên cứu của tác giả kích thước u lớn nhất được mổ nội soi là 18cm^[9].

Trong nghiên cứu của tác giả Lê Nguyễn Quyền, kích thước u trung bình là 5,6cm, tác giả cho rằng mổ nội soi điều trị u trung thất với các u đặc < 9cm^[3]. Theo tác giả Trần Quyết Tiến, u dạng đặc ≤ 5cm có thể phẫu thuật qua nội soi, với u dạng nang thì không đặt ra vấn đề kích thước và mức độ dính với cơ quan xung quanh^[5]. Tác giả Đỗ Kim Quế, phẫu thuật nội soi có thể áp dụng cho u có kích thước ≤ 5cm^[2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong nhóm mổ nội soi có 12 trường hợp mổ nội soi có hỗ trợ (10,6%). Liên quan kích thước u và phương pháp mổ cho thấy khuynh hướng mổ nội soi hỗ trợ cho u có kích thước trung bình 8,41 ± 2,87 lớn so với mổ nội soi hoàn toàn có kích thước trung bình 7,69 ± 3,26cm nhưng khác biệt không có ý nghĩa (p=0,465). Không có trường hợp nào phải chuyển mổ mở do u có kích thước lớn. Trong một số trường hợp mổ nội soi hoàn toàn gặp khó khăn thì với đường mổ mở ngực nhỏ hỗ trợ là có thể giải quyết được. Trong nghiên cứu này, có 1 trường hợp u lớn dính vào tĩnh mạch vô danh nên trong quá trình mổ nội soi có tổn thương tĩnh mạch này, qua đường mổ ngực nhỏ hỗ trợ chúng tôi có thể xử lý biến chứng này mà không cần phải mổ ngực.

Tác giả Bousamra M., ghi nhận trong 6 trường hợp u thần kinh được mổ nội soi lồng ngực thì có 2 trường hợp gặp khó khăn do u có kích thước lớn. Trong đó 1 trường hợp u có kích thước 6cm gặp khó khăn trong lúc bóc tách phải chuyển mổ mở, 1 trường hợp u kích thước 7cm phải mở rộng đường mổ thêm 7cm để thuận tiện cho việc bóc tách và lấy u ra^[7].

Cirino L., có 3 trường hợp (7,5%) phải chuyển mổ mở có nguyên nhân liên quan đến kích thước to hay do u dính ra xung quanh^[11].

Trong nhóm mổ nội soi, liên quan nhóm kích thước u và các kết quả trong mổ nội soi cho thấy u có kích thước càng nhỏ thì thời gian mổ ít hơn

($P=0,027$), tuy nhiên lượng máu mất trong mổ không khác biệt ($P=0,253$).

Để giảm kích thước u trong mổ nội soi điều trị u trung thất, một số tác giả đề nghị đối với các nang hay u hỗn hợp dùng kỹ thuật chọc hút bớt một phần hay toàn bộ dịch trong u. Điều này không những làm giảm kích thước u, tăng khoảng trống thao tác, kiểm soát rõ vùng mổ mà còn giúp cho việc cầm nắm, bóc tách, cắt u cũng như việc lấy u ra ngoài sau mổ thuận tiện hơn. Tuy nhiên, một số tác giả khác như Văn Tần, Chang C., Demmy T., khuyến cáo kỹ thuật này có thể gieo rắc tế bào ung thư trong khoang màng phổi^{[4],[8],[12]}. Tác giả Gossot D. cho rằng, dùng kỹ thuật khâu mũi túi ngay vị trí chọc hút và cột lại ngay sau hút hay rửa sạch khoang màng phổi sau mổ là những biện pháp nhằm tránh nguy cơ này^[14]. Tác giả Iwasaky A. và Shimokawa S., đề nghị dùng catheter có bóng chèn ở đầu để hút dịch trong nang đồng thời có thể cầm giữ nang trong lúc thao tác^{[15],[18]}.

Loại u

Đối với nang trung thất

Trong nhóm mổ nội soi 113 trường hợp chúng tôi có mổ 34 trường hợp nang trung thất chiếm 30,1%. Trong đó nang phế quản 11 trường hợp (9,7%), nang bọc bì 9 trường hợp (7,9%), nang thanh dịch trung thất 7 trường hợp (6,2%), nang tuyến ức 6 trường hợp (5,3%), nang màng tim 1 trường hợp (0,9%). Kết quả sau mổ đều tốt, không có trường hợp nào biến chứng, theo dõi không có trường hợp nào tái phát.

Tác giả Tiziano De Giacomo, nghiên cứu 28 trường hợp cắt nang phế quản qua nội soi ghi nhận không có biến chứng lớn nào, có 2 trường hợp (7,1%) chuyển mổ mở do dày dính màng phổi, 2 trường hợp (7,1%) cắt nang có chừa lại một phần (do dính vào khí quản 1 trường hợp (3,6%), do dính vào tĩnh mạch phổi thùy dưới 1 trường hợp (3,6%)^[13].

Như vậy, đối với nang trung thất, nên có chỉ định mổ sớm và mổ nội soi cho kết quả tốt.

Đối với nhóm u trung thất (u đặc và hỗn hợp)

Trong mổ nội soi có hỗ trợ, u đặc chiếm nhiều hơn nang trung thất và u hỗn hợp. Tuy nhiên không có khác biệt có ý nghĩa ($p>0,05$). Lượng máu mất trong nhóm u hỗn hợp nhiều hơn trong nhóm nang ($p=0,008$) và nhóm u đặc ($p=0,019$).

Nghiên cứu của Yasuchi Shintani cáo cáo kinh nghiệm mổ nội soi cắt u quái trung thất cho 15 trường hợp từ 2001 đến 2012. Tác giả ghi nhận, mổ nội soi tốt cho các u quái lành tính, còn các u có kích thước lớn thì nên mổ mở vì khó bóc tách u^[19].

Liên quan vị trí

Ở nhóm mổ nội soi có 1 trường hợp (0,9%) có tai biến tổn thương tĩnh mạch vô danh khi mổ u trung thất trước. Tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các vị trí u trung thất với các kết quả trong mổ, kết quả sau mổ và kết quả sớm.

Tác giả Chung J.W., chỉ định mổ nội soi cho các u trung thất trước dưới tĩnh mạch vô danh bởi vì khoảng quan sát qua nội soi bị hạn chế cho các u trên tĩnh mạch vô danh và sẽ khó khăn và nguy hiểm khi thực hiện^[10].

Trong phẫu thuật các u ở trung thất trước, với việc mở xương ức sẽ giúp lấy trọn u cũng như việc kiểm soát các cơ quan xung quanh dễ dàng. Tuy nhiên trong phẫu thuật nội soi cho các u trung thất trước, việc tiếp cận từ một bên lồng ngực sẽ gặp khó khăn cho việc cắt trọn u cũng như việc kiểm soát các cấu trúc xung quanh ở bên đối diện. Chính vì điều này tác giả Neshet N., đề xuất sử dụng thêm 1 camera 5mm ở bên đối diện để quan sát tránh làm tổn thương thần kinh hoành trong mổ nội soi cắt u tuyến ức hay các u trung thất trước^[16].

Trong mổ nội soi có hỗ trợ, tỉ lệ áp dụng cho nhóm các u trung thất trước nhiều hơn cho nhóm các u trung thất giữa và nhóm u trung thất sau. Tuy nhiên không có khác biệt có ý nghĩa ($p>0,05$).

Tăng tỷ trọng sau tiêm thuốc cản quang

Trong mổ nội soi cho các u trung thất ở nhóm tăng tỷ trọng mạnh cho thấy: thời gian mổ dài hơn so với trong các nhóm khác ($p<0,05$), lượng máu mất trong mổ cũng nhiều hơn ($p<0,05$), thời gian tiêm thuốc giảm đau cũng dài hơn ($p<0,05$).

Tình trạng tăng tỷ trọng ở u trung thất sau khi tiêm thuốc cản quang, liên quan đến tình trạng cung cấp máu cho u. Với các u có tăng tỷ trọng mạnh sau khi tiêm thuốc cản quang thì tình trạng cung cấp máu cho u càng nhiều, do vậy u dễ chảy máu hơn khi mổ. Điều này giải thích cho việc lượng máu mất trong mổ nhiều hơn, cũng như thời gian mổ dài hơn.

Chúng tôi có một trường hợp kết quả trung bình ở trong nhóm tăng tỷ trọng mạnh, nhưng khác biệt không có ý nghĩa ($p>0,05$). Trong mổ nội soi có hỗ trợ, nhóm u tăng tỷ trọng mạnh chiếm nhiều hơn trong các nhóm khác. Tuy nhiên cũng không có khác biệt có ý nghĩa ($p>0,05$).

Tính chất u

Trong mổ nội soi, lượng máu mất trong nhóm u xâm lấn vỏ bao nhiều hơn so với các nhóm khác ($p<0,05$), điểm đau sau mổ cũng nhiều hơn ($p<0,05$).

Trong mổ nội soi có hỗ trợ, tỉ lệ u xâm lấn vỏ bao (41,7%) và u xâm lấn mô xung quanh (16,7%) chiếm nhiều hơn tỉ lệ trong nhóm mổ nội soi hoàn toàn (9,9%) và (3,0%) ($p < 0,05$). Điều này cho thấy, các trường hợp u có xâm lấn vỏ bao hay xâm lấn xung quanh gây khó khăn trong quá trình mổ nội soi, cần phải có đường mổ hỗ trợ để giúp phẫu thuật viên thực hiện tốt cuộc mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào phải chuyển mổ mở, tuy nhiên với đường mổ nhỏ hỗ trợ chúng tôi đã thực hiện thành công cho các trường hợp u có xâm lấn vỏ bao và xâm lấn xung quanh.

U xâm lấn vỏ bao hay xâm lấn xung quanh là nguyên nhân thất bại của mổ nội soi cắt u trung thất. Đối chiếu với một số tác giả khác trong và ngoài nước ghi nhận điều này. Theo tác giả Lê Nguyễn Quyền, tỉ lệ thất bại do u dính với cấu trúc xung quanh là 2%. Tác giả Cirino L., có tỉ lệ thất bại trong mổ nội soi phải chuyển mổ mở là 17,3% trong đó có 3 trường hợp là do u dính chặt vào các cấu trúc xung quanh^[11].

Liên quan u với tổ chức xung quanh

Trong nhóm mổ nội soi, tỉ lệ u chèn ép tổ chức xung quanh 18/113 trường hợp (15,9%), tỉ lệ u không xâm lấn hay chèn ép tổ chức xung quanh 92/113 trường hợp (81,4%). Có 1 trường hợp (5,6%) kết quả trung bình trong nhóm u có chèn ép tổ chức xung quanh, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Tác giả Akashi A. ghi nhận tỉ lệ thất bại trong mổ nội soi do u xâm lấn xung quanh là 4/150 trường hợp (2,7%)^[6]. Tác giả Roviario G. ghi nhận có tỉ lệ chuyển mổ mở do u xâm lấn mô xung quanh là 5/71 trường hợp (7%)^[17].

Trong mổ nội soi có hỗ trợ, tỉ lệ u chèn ép tổ chức xung quanh (33,3%) chiếm nhiều hơn tỉ lệ trong nhóm mổ nội soi hoàn toàn (13,9%). Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Tác giả Yu-Jen Cheng, khi khối u dính nhiều vào các tổ chức quan trọng xung quanh thì nên tiến hành mổ ngực tối thiểu để đảm bảo cho cuộc mổ an toàn^[9].

Liên quan đến tình trạng vô hóa u

Thời gian mổ trong nhóm u không vô hóa ngắn hơn so với nhóm u có vô hóa ($p < 0,05$). Tuy nhiên lượng máu mất, thời gian hậu phẫu, thời gian lưu ống dẫn lưu, thời gian tiêm thuốc giảm đau, điểm đau trung bình không có khác biệt giữa nhóm u không vô hóa và nhóm u có vô hóa ($p > 0,05$).

Yếu tố u không vô hóa và u có vô hóa cũng không liên quan đến phương pháp mổ nội soi hoàn toàn hay nội soi có hỗ trợ ($p > 0,05$).

KẾT LUẬN

Các yếu tố trên CT ngực có liên quan đến kết quả mổ nội soi điều trị u trung thất. Về kích thước u: Đối với các u trung thất có kích thước nhỏ thì phẫu thuật nội soi có kết quả tốt hơn. Về loại u: Đối với các nang trung thất thì phẫu thuật nội soi cũng có kết quả tốt hơn các u trung thất. Về vị trí u trung thất: U trung thất ở trung thất trước, giữa hay sau đều không liên quan trực tiếp đến kết quả phẫu thuật nội soi cắt u. Về đặc điểm tăng tỷ trọng u sau khi tiêm thuốc cản quang: Đối với các u trung thất có tăng tỷ trọng mạnh sau tiêm thuốc cản quang có liên quan đến tăng thời gian mổ, tăng lượng máu mất trong mổ và đau sau mổ nhiều hơn. Về đặc điểm u xâm lấn: Đối với các u trung thất có xâm lấn vỏ bao có liên quan đến tăng lượng máu mất trong mổ, đau sau mổ nhiều hơn và đặc biệt là liên quan đến việc phẫu thuật nội soi có hỗ trợ. Về đặc điểm u chèn ép: Với các u trung thất chỉ có chèn ép các cơ quan hay tổ chức mô xung quanh mà không có xâm lấn thì không liên quan đến kết quả phẫu thuật nội soi cắt u. Về tình trạng vô hóa u: Đối với các u trung thất có vô hóa thì có liên quan đến tăng thời gian mổ, nhưng không liên quan đến các kết quả khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Ngọc Hoa, Lê Văn Phước (2010) "Trung Thất", CT Ngực, Nhà Xuất Bản Y Học. Chi Nhánh TP. Hồ Chí Minh, tr. 66-106.
2. Đỗ Kim Quế (2005), "Một vài nhận xét về chẩn đoán và điều trị phẫu thuật u trung thất tại bệnh viện Thống Nhất". Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, 9, (4), tr. 358-362.
3. Lê Nguyễn Quyền (2013), "Nghiên cứu vai trò phẫu thuật nội soi lồng ngực trong chẩn đoán và điều trị u trung thất". Luận án tiến sĩ y học. Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, tr. 83-101.
4. Văn Tần, Hoàng Danh Tấn, Trần Công Quyền (2010), "Phẫu thuật bướu trung thất qua nội soi lồng ngực". Ngoại Khoa 60, (4-5-6/2010), tr. 348-354.
5. Trần Quyết Tiến (2006), "Nhân 32 trường hợp lấy u trung thất bằng nội soi". Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, 10, (1), tr. 95-100.
6. Akashi A., Hazama K., Miyoshi S., et al (2001), "An analysis of video-assisted thoracoscopic resection for mediastinal masses in 150 cases". Surgical Endoscopy, 15, pp. 1167-1170.
7. Bousamra M., Haasler G. B., Patterson G. A., Roper C. L (1996), "A Comparative Study of Thoracoscopic vs Open Removal of Benign Neurogenic Mediastinal Tumors". Chest, 109, pp. 1461-1465.

8. Chang C., Chang Y., Lee Y. M., et al (2010), "18 Years Surgical Experience with Mediastinal Mature Teratoma". *J Formos Med Assoc*, 109, (4), pp. 287-292.
9. Cheng Y.J., Kao E.L., Chou S.H. (2005), "Videothoroscopic Resection of Stage II Thymoma: Prospective Comparison of the Results between Thoracoscopy and Open Methods". *American College of Chest Physicians*, 128, pp. 3010-3012.
10. Chung J. W., Kim H. R., Chun M. S., Kim Y. H., Park S. I., Kim S. R., Lee D. H. (2012), "Long-term Results of Thoracoscopic Thymectomy for Thymoma without Myasthenia Gravis". *The Journal of International Medical Research*, 40, pp. 1973-1981.
11. Cirino L., Campos J., Fernandez A., et al (2000), "Diagnosis and Treatment of Mediastinal Tumors by Thoracoscopy". *Chest*, 117, pp. 1787-1792.
12. Demmy T.L., et al (1998), "Multicenter VATS Experience with Mediastinal Tumors". *Ann Thorac Surg* 66, pp. 187-192.
13. Giacomo D. T., Diso D., Anile M., Venuta F., Rolla M., Ricella C., Coloni G. F. (2009), "thoracoscopic resection of mediastinal bronchogenic cysts in adults". *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 36, pp. 357-359.
14. Gossot D., Izquierdo R.R., Girard P., et al (2007), "Thoracoscopic Resection of Bulky Intrathoracic Benign Lesions". *Eur J Cardiothorac Surg*, 32, (6), pp. 848-851.
15. Iwasaki A., Hiratsuka M., et al (2001), "New Technique for The Cystic Mediastinal Tumors by Video-assisted Thoracoscopy". *Ann Thorac Surg*, 72, pp. 632-633.
16. Neshar N., Pevni D., Aviram G., Kramer A., Mohr R., Uretzky G., Ben-Gal Y., Paz Y. (2012), "Video-assisted thymectomy with contralateral surveillance camera: a means to minimize the risk of contralateral phrenic nerve injury". *Innovations (Phila)*, 7, (4), pp. 266-9.
17. Roviario G., Varoli F., Nucca O., et al (2000), "Videothoroscopic Approach to Primary Mediastinal Pathology". *Chest*, 117, (4), pp. 1179-1183.
18. Shimokawa S., Watanabe S., Sakasegawa K., et al (2001), "Balloon Catheter for Cyst Aspiration in A Thoracoscopic Resection of Mediastinal Cyst". *Surg Today*, 31, (3), pp. 284-286.
19. Shintani Y., Funaki S., Nakagiri T., Inoue M., Sawabata N., Minami M., Kadota Y., Okumura M. (2013), "Experience with thoracoscopic resection for mediastinal mature teratoma: a retrospective analysis of 15 patients". *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 16, (4), pp. 441-4.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TRÊN PHỤ NỮ MANG THAI CÓ ĐỘT BIẾN EGFR (+)

TRẦN ĐÌNH THANH¹, NGUYỄN SƠN LAM², PHAN TRUNG HÒA³

TÓM TẮT

Ung thư phổi là một chẩn đoán ít gặp trong thai kỳ. Trường hợp đầu tiên được báo cáo vào năm 1953, đến nay đã có khoảng 70 trường hợp được báo cáo, phần lớn là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III - IV. Hóa trị liệu ở những bệnh nhân này kết quả chưa khả quan và có thể gây sanh non. Các thuốc ức chế TKIs được khuyến cáo ở những bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR (+), nhưng không khuyến cáo ở bệnh nhân mang thai. Chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ đang mang thai tuần thứ 34 và có đột biến EGFR (+), đáp ứng điều trị gefitinib, mẹ sanh thường và trẻ sơ sinh khỏe mạnh.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ mang thai, gefitinib.

ABSTRACT

A case of non-small cell lung cancer during pregnancy with positive EGFR mutation

Lung cancer is an uncommon diagnosis during pregnancy. The first case was reported in 1953, so far about 70 cases have been reported, most of them were stage III-IV non-small cell lung cancer. Chemotherapy in these patients has poor outcome for mothers and may cause preterm birth. TKIs treatment is recommended in patients with positive EGFR mutations, but not in pregnant patients. We report a case of positive EGFR mutation non-small cell lung cancer at 34-weeks pregnancy, who responded to gefitinib and ended up with a normal labor and healthy infant.

Key words: non- small cell lung cancer during pregnancy, gefitinib.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chẩn đoán ung thư trong quá trình mang thai là tình huống lâm sàng hiếm gặp. Theo y văn tỉ lệ ung thư mang thai ở các nước phát triển là 1:1000 người mang thai và có khoảng 20-30% phụ nữ dưới 45 tuổi mang thai bị bệnh ung thư^[8]. Các ung thư thường được chẩn đoán trong thai kỳ là: ung thư vú, ung thư cổ tử cung, melanoma ác tính và lymphoma^[10]. Trong khi đó ung thư phổi (UTP), ung thư đường tiêu hóa, ung thư đường tiết niệu và các u ác khác thì ít gặp ở phụ nữ mang thai^[8].

Trước đây, người ta ghi nhận tỉ lệ ung thư phổi ở nữ thấp, nhưng trong khoảng 10 năm gần đây ung thư phổi ngày càng gia tăng ở nữ giới và đây cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở những bệnh nhân nữ bị ung thư.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKPTBN) trong thời kỳ mang thai là tình huống

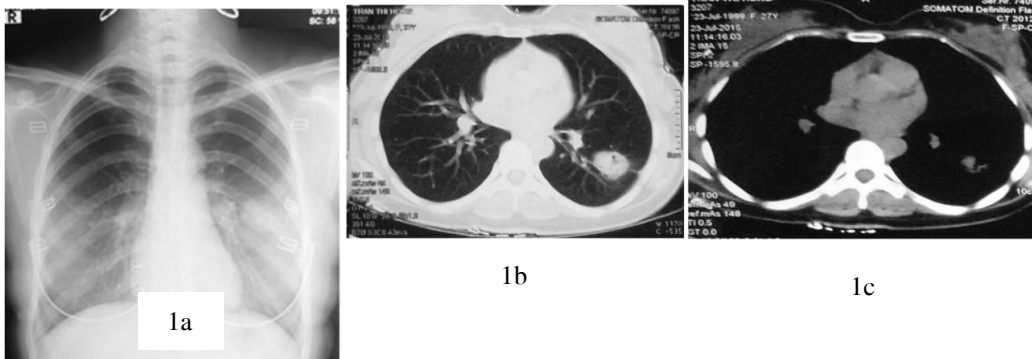
lâm sàng phức tạp, Barr JS báo cáo trường hợp đầu tiên vào năm 1953, tiếp theo có vài trường hợp báo cáo lẻ tẻ, đến năm 2013 Boussiosia cùng cộng sự ghi nhận đã có 51 trường hợp ung thư phổi mang thai được báo cáo trên y văn và tác giả bổ sung thêm 9 trường hợp nữa nâng tổng số ung thư phổi mang thai là 60 trường hợp^[1]. Năm 2016 Sotirios Mitrou và cộng sự ghi nhận có 66 trường hợp ung thư phổi đang mang thai, đã được báo cáo trên y văn tiếng Anh^[9]. Hầu hết các trường hợp này đều được chẩn đoán ở giai đoạn bệnh tiến xa và tiên lượng khá xấu, việc theo dõi điều trị là một thách thức lớn vì ảnh hưởng tới người mẹ và thai nhi. Chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư phổi mang thai tuần thứ 34 có đột biến EGFR (+), đáp ứng điều trị TKI.

¹ BSKKII Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn

² ThS.BS Trưởng Khoa Giải Phẫu bệnh - Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch

³ TS.BS. Trưởng Khoa Sản bệnh - Bệnh viện Từ Dũ

BÁO CÁO LÂM SÀNG



Hình 1a. Xquang 7/2015

Hình CT. lồng ngực 9/2015: 1b, 1c

Bệnh nhân nữ, sinh năm 1988, không hút thuốc, là nhân viên văn phòng. Tháng 9/2015 bệnh nhân ho khan, kéo dài tới khám phát hiện có nốt S6 phổi (T) trên CT được sinh thiết, kết quả là viêm thực bào mạn tính, điều trị kháng sinh thường và không tái khám, nhưng người bệnh vẫn ho khạc thường xuyên. (hình 1a, 1b,1c).

Tháng 7/2016 bệnh nhân có thai 34 tuần, đau lưng, ho nhiều hơn, khám bệnh phát hiện tổn thương trên X quang tăng lên, dạng nốt nhỏ lan tỏa 2 phổi, được nhập viện với chẩn đoán lao kê. Bệnh nhân có biểu hiện: khó thở khi gắng sức, không sốt, nằm đầu cao. KPS 80%, SpO2 96% (oxy 3l/p), hô hấp 24 lần/ phút, mạch 110 l/phút.

Khám: ghi nhận hạch thượng đòn trái 2x2cm chắc, di động, u ở 1/4 trên ngoài vú trái 2x2cm chắc di động. Phổi: ran nổ 2 phế trường. Thai xác 34 tuần còn sống. BK âm tính trong đàm nhiều mẫu, xét nghiệm về máu bình thường. Sinh thiết hạch thượng đòn, chẩn đoán giải phẫu bệnh là Carcinom tuyến xâm lấn mô mềm chưa rõ nguyên phát, nhuộm hóa mô miễn dịch CK7, CK20, p63 kết quả carcinôm tuyến xuất phát từ phổi.

Ngày 02/08/16 bệnh nhân xin xuất viện nhập Bệnh viện (BV) Từ Dũ xin mổ lấy thai. Ngày 03/08/16 được hội chẩn (BV Từ Dũ và BV Phạm Ngọc Thạch). Với tình hình mẹ sinh hiệu ổn, thai diễn tiến bình thường, quyết định: bảo tồn dưỡng thai cho đủ ngày (38 tuần) làm xét nghiệm EGFR mẫu giải phẫu bệnh đã có. Kết quả phát hiện EGFR (+) Exon 19 del. Hội chẩn 5/8/2016 tại BV Từ Dũ với BV Ung Bướu, BV Phạm Ngọc Thạch: Chẩn đoán UTP KTBN T4N3M1 (di căn phổi, vú (T)) đột biến EGFR (+) exon 19 del. Bệnh nhân được điều trị Gefitinib 250mg/ngày, theo dõi thai kỳ và tình trạng hô hấp mẹ, dự kiến mổ bắt con sau tuần 38 để bảo đảm trẻ sau sinh bình thường.

KẾT QUẢ

Sau 3 ngày dùng thuốc Gefitinib bệnh nhân bớt ho, hạch cổ giảm, nằm đầu thấp và được xuất viện. Theo dõi định kỳ thai hàng tuần tại BV Từ Dũ và theo dõi hô hấp tại BV Phạm Ngọc Thạch. Diễn tiến lâm sàng ghi nhận hết hạch cổ và hạch vú sau hai tuần. Bệnh nhân được sanh mổ chủ động vào tuần thai thứ 39, bé gái 3,2kg khỏe bình thường, theo dõi ngoại trú tiếp tục dùng TKI.

Diễn tiến sau mổ lấy thai

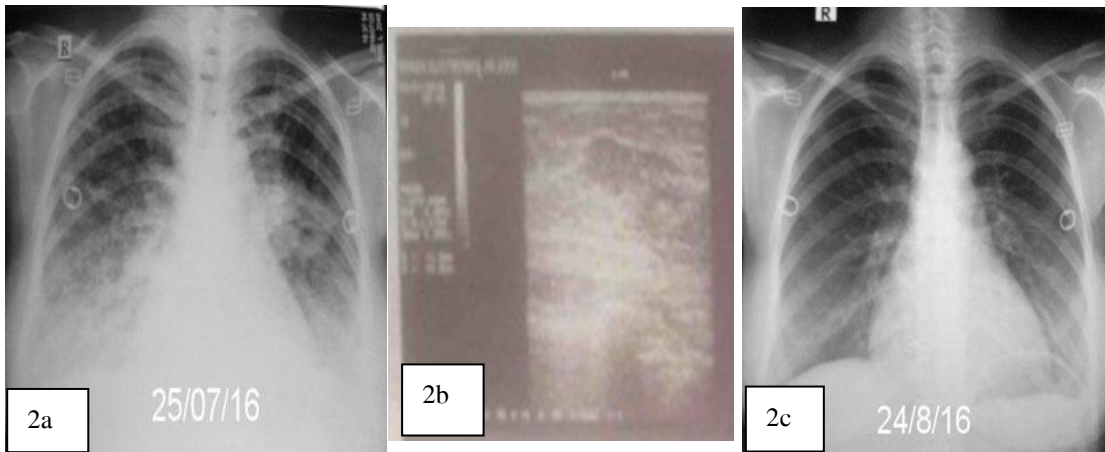
Mẹ dùng thuốc gefitinib đáp ứng tốt (hình 2) được 7 tháng, tới một đơn vị khác khám không ghi nhận gì về hạch ngoại vi, nghi ngờ chẩn đoán và điều trị của chúng tôi, nên cho thực hiện PET CT, kết quả ghi nhận tổn thương phổi rất nhỏ đề nghị phẫu thuật cắt bỏ và bệnh nhân dừng thuốc TKI, sau 1 tháng để chuẩn bị mổ bệnh nhân mệt, trở lại chúng tôi tái khám phát hiện TDMP trái lượng nhiều, chỉ rút dịch màng phổi 1 lần 200ml làm xét nghiệm (bệnh nhân từ chối sinh thiết màng phổi), chuyển điều trị hóa trị bệnh nhân từ chối, bệnh nhân được xét nghiệm EGFR máu, phát hiện có đột biến T790m, dùng osimetinib và đáp ứng thuốc hết dịch sau 1 tháng, tiếp tục dùng osimetinib 5 tháng, bệnh nhân bị ho ra máu, xquang ghi nhận u tăng kích thước nhưng hết dịch, chúng tôi quyết định, xạ bướu cầm máu, chuyển hóa trị nhưng bệnh nhân vẫn còn tri hoãn dùng tiếp osimetinib thêm hai tháng, hiện đang theo dõi tại bệnh viện khác (thời điểm viết báo cáo đã là 24 tháng).

Trẻ sơ sinh, sau sanh không bú mẹ, diễn tiến và phát triển tốt đến nay vẫn phát triển bình thường không ghi nhận gì.

BÀN LUẬN

Về lâm sàng và chẩn đoán

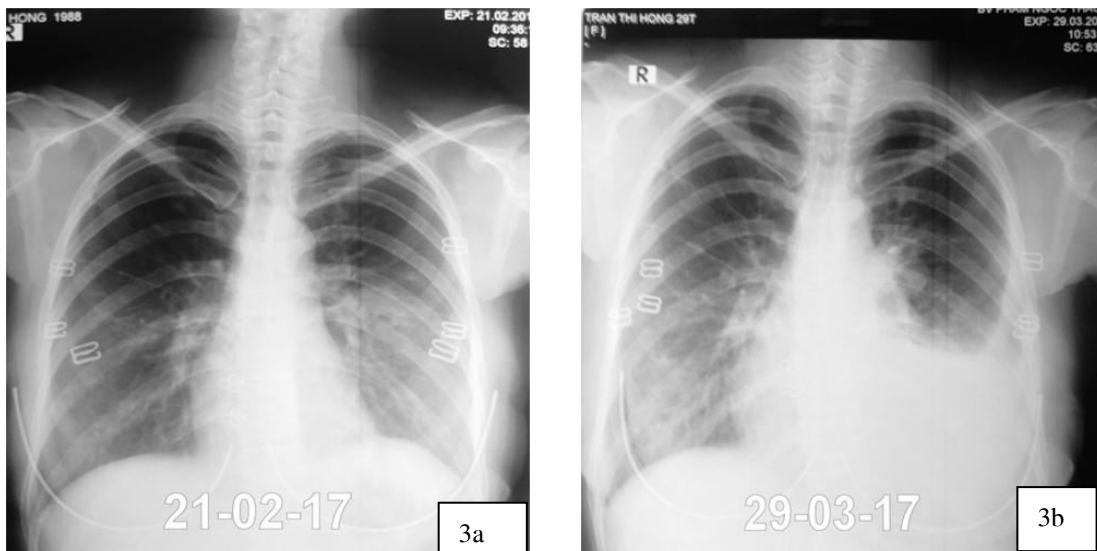
Trường hợp đầu tiên UTP mang thai được Barr.JS báo cáo năm 1953, số bệnh nhân tăng dần đến năm 2016 Sotirios Mitrou và cộng sự đã ghi nhận có 66 trường hợp ung thư phổi đang mang thai^[9].



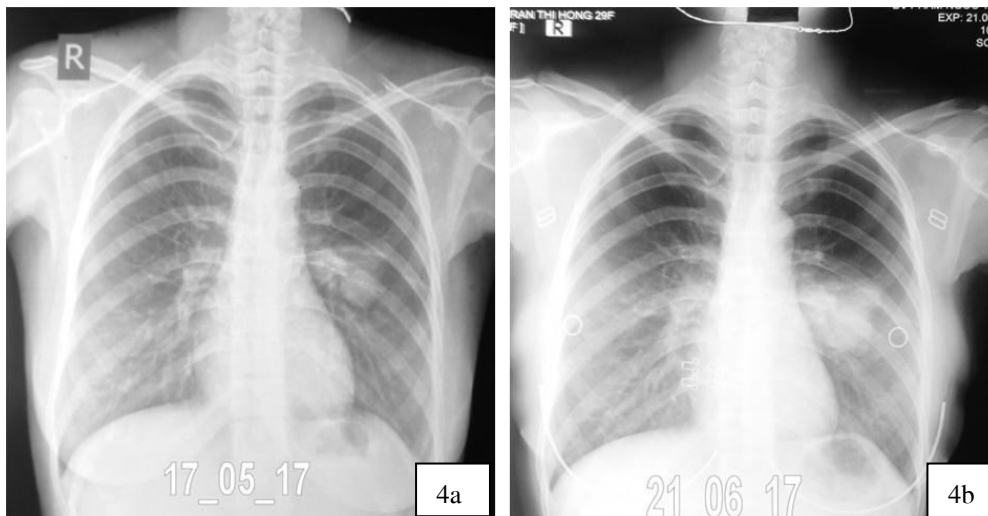
Hình 2a. Nhập viện 25-07-2016 Xquang tổn thương mô kẽ hai phổi, u rốn phổi (T)

Hình 2b. Siêu âm vú Nang vú trái 14x12mm

Hình 2c. Sau điều trị Gefitinib 1tháng



Hình 3. 3a (21-02-17) còn dùng gefitinib, 3b: ngưng gefitinib 1 tháng



Hình 4. 4a dùng osimitinib sau 2 tháng, 4b dùng osimetimib 3 tháng, ho ra máu

Vấn đề: bệnh UTP có ảnh hưởng thai nhi không? Việc dùng thuốc hóa trị, hay các thuốc TKI có ảnh hưởng gì cho thai nhi không? Là việc thầy thuốc cân nhắc. Theo Pavlidis N và cs^[7], trong bảng 3, tác giả ghi nhận có 17/98 (khoảng 1/4) số trường hợp ảnh hưởng tới nhau và trong đó có 13 trường hợp UTP mang thai, có 11 trường hợp liên quan tới nhau thai và 3 trường hợp liên quan thai nhi, mặc dù người ta cho rằng các tế bào ung thư xâm lấn nhau và thai là một hiện tượng hiếm hoi, Sự lan truyền tế bào ung thư ảnh hưởng đến nhau thai hay thai nhi thường gặp nhất ở ung thư hắc tố (30%), ung thư hệ tạo huyết (15%), ung thư vú (14%) và ung thư phổi (13%), tiếp theo là sarcoma xương hoặc mô mềm, ung thư dạ dày và các khối u khác.

Bệnh nhân của chúng tôi có bệnh sử kéo dài trên 1 năm từ lúc chưa lập gia đình phát hiện tổn thương nghi ngờ trên phim X quang và CT, nhưng bệnh nhân đã theo dõi không đều, sau khi lập gia đình ho càng ngày càng tăng nghĩ là do thai gây ho, nên không khám hô hấp, đến khi thai lớn bệnh mệt nhiều hơn khám lại được chẩn đoán nghi lao phổi, nhưng không có vi trùng lao trong đàm. Với tình huống thai lớn khó thở, X quang nốt lan tỏa, có hạch thượng đòn, sinh thiết hạch thượng đòn là hướng an toàn, kết quả giải phẫu bệnh carcinoma tuyến được xác định là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, hướng sẽ làm đột biến EGFR và hội chẩn sản khoa và theo dõi thai thật sát chờ kết quả đột biến. Kết quả EGFR (+) exon 19 del, thai sống tốt do tuổi

thai ở tam cá nguyệt thứ 3 con đã hình thành tốt chúng tôi quyết định điều trị gefitinib 250mg/ngày, bệnh dung nạp thuốc và sanh thường chủ động vào tuần thứ 39, cháu gái sơ sinh khỏe cân nặng 3200g. Theo báo cáo y văn đây có lẽ là trường hợp thứ 5 UTP mang thai được điều trị TKI (bảng 1)^[2].

Về điều trị

Việc mổ bắt con còn tùy theo nhiều tình huống: diễn tiến của mẹ, tình trạng thai nhi và quan điểm của gia đình, xã hội, tâm lý người mẹ. Với trường hợp chúng tôi báo cáo, diễn tiến thai nhi tốt, mẹ được theo dõi sát sau khi thống nhất gia đình chúng tôi quyết định trì hoãn chờ kết quả điều trị và diễn tiến mẹ cũng như thai nhi.

Ở bệnh nhân UTP giai đoạn IV có EGFR (+) việc điều trị TKIs là một lựa chọn ưu tiên có hiệu quả cao, ít tác dụng phụ hơn so với hóa trị^[4,5]. Thuốc hóa trị và thuốc TKIs không khuyến cáo dùng cho phụ nữ mang thai, nhưng các tác giả cho rằng ở tam cá nguyệt cuối thai kỳ, hóa trị nguy cơ ảnh hưởng mẹ gây suy tủy, suy hô hấp làm sảy thai, trong tình huống này mổ bắt con và hóa trị mẹ sau, các thuốc điều trị trên chưa ghi nhận biểu hiện bất thường ở trẻ sơ sinh^[1,8-10], các thuốc TKI nguy cơ viêm phổi mô kẽ và viêm gan, nhưng ở bệnh nhân của chúng tôi, khám sản ghi nhận thai nhi diễn tiến tốt gần ngày sanh chúng tôi điều trị gefitinib (có EGFR (+) exon 19 del) và theo dõi thai sát là hướng tích cực.

Bảng 1. Các trường hợp Ung thư phổi có thai dùng TKI đã báo cáo

Tác giả	TKIs	Tuổi mẹ	Triệu chứng khởi đầu	Hút thuốc	Thời điểm dùng TKI	Tác dụng phụ TKI mẹ/con	Nồng độ SPO2 trước dùng TKI / thời gian cải thiện	Tuổi thai lúc sanh, phương án sanh/ tình trạng bé sơ sinh
Rivas &cs	Erlotinib	40 t	Ho khan 02tháng	không	2tuần trước mang thai và suốt thời gian mang thai	Không/ không	SpO2 84% thở khí trời/ bình thường sau 1 tháng	Mồ bắt con thai 33 tuần tuổi/ 1600 g, APGAR là 8(1 phút) và 10 (5 phút). phát triển bình thường lúc 4 tháng
Zambelli &cs	Erlotinib	30t	Ho khan 03tháng	không	Đang mang thai, suốt 2tháng	Ban rất da độ 1/ không	Không rõ	Mồ bắt con, Thai 42tuần, con nặng 3490g Apgar: 9
Lee v & cs	Erlotinib/ gefitinib	38t	Ho 6 tháng Sút cân	Không	Thai 26tuần	Không	Thời oxy 88%, SpO2 bình thường sau 13 ngày	Thai 36 tuần, Sinh thường / 2,08kg, Apgar 9 tại 1 phút.
Gil &cs.	Gefitinib	33t	Ho khan 2tháng	1g-năm	Thai 28 tuần	Không	Thời oxy 86%, SpO2 bình thường sau 8 ngày	Mồ bắt con khi thai 35tuần, nặng 2575g, Apgar 4/9/10, theo dõi định kỳ phát triển tốt 2 năm
Thanh	Gefitinib		Ho khan kéo dài 1 năm, khó thở 2tuần	không	Thai 34 tuần	Không	Thời oxy 31/p SpO2 96%, thở bình thường sau 5 ngày	Sanh chủ động 39 tuần, con nặng 3.200g theo dõi định kỳ đến nay con 2 năm

Kết quả cải thiện sau tuần đầu dùng thuốc, bệnh nhân đã sanh mổ chủ động đúng tuổi thai, ghi nhận bé khỏe mạnh do vậy chúng tôi cũng đồng quan điểm với các tác giả trong tài liệu tham khảo các thuốc điều trị ung thư không gây ảnh hưởng ở tam cá nguyệt cuối của thai kỳ, nhưng cần phải có số lượng nhiều bệnh nhân và theo dõi nồng độ thuốc trong máu mẹ, bánh nhau và thai nhi mới có câu trả lời chính xác.

Gil. S và cộng sự^[2] (bảng 1) tổng kết 4 trường hợp dùng TKI trong UTP mang thai, không ghi nhận tác dụng phụ gì trước hoặc sau sinh, không có phản ứng trầm trọng hoặc bất thường về bào thai đã được quan sát.

Sotirios Mitrou và cộng sự^[9] tổng kết 66 trường hợp UTP đang mang thai đã báo cáo trên y văn ghi nhận 12 trường hợp sống còn 12 tháng (bảng 2):

Bảng 2. Kết quả điều trị ung thư phổi mang thai (mẹ, con) theo Sotirios M^[9]

Kết quả mẹ N (%)		Kết quả con	
Tử vong 1 tháng sau sinh	8 (15)	Sẩy thai (gây ra/ tự nhiên)	6/1
Sống 3-5 tháng	26 (39,5)	Trẻ khỏe mạnh	54 (82%)
Sống 6-11 tháng	20 (30,5)	Di căn thai nhi	3 (4,5%)
Sống 12 tháng trở lên	12 (18)	Di căn nhau	11 (17%)
		Không biết	1

Theo dõi và sống còn

Thời gian không bệnh tiến triển sau dùng gefitinib của bệnh nhân chúng tôi là: 7 tháng, bệnh nhân tự ngưng dùng thuốc bệnh bùng phát lại. Việc bùng phát bệnh do bệnh nhân lưỡng lự khi kết quả quá tốt, bỏ trị gần 2 tháng, Vì một khám lại biết tràn dịch màng phổi, XN tế bào học dịch màng phổi ác tính loại tuyến chỉ rút dịch 1 lần xét nghiệm, bệnh nhân từ chối sinh thiết màng phổi, chúng tôi làm EGFR trong máu kết quả có EGFR (+) 19 del và

T790m, theo phân loại đây là tình trạng kháng thuốc thụ đắc (mắc phải), chỉ định osimetinib là phù hợp, ở bệnh nhân chúng tôi điều trị lần 2 với osimetinib, kết quả cải thiện sau 1 tháng, hết dịch màng phổi, còn ho, X quang còn khối u chúng tôi xạ bỏ túc vào bướu, đến nay bệnh nhân còn sống sinh hoạt bình thường tuy nhiên sau 5 tháng dùng osimetinib lại có dịch màng phổi tái phát, bệnh nhân từ chối hóa trị, vẫn dùng osimetinib, hiện bệnh nhân vẫn còn sống (24 tháng), đưa bé khỏe mạnh. Có nên tiếp tục dùng osimetinib hay chuyển hóa trị là vấn đề còn nhiều ý

kiến, nhưng bệnh nhân từ chối hóa và dùng thuốc osimetinib tiếp.

Vấn đề UTP có di căn nhau và thai nhi không, trong bảng 2 theo hồi cứu của Sotirios Mitrou^[9], hầu hết các bà mẹ đang mang thai mắc bệnh ung thư sinh con đều khỏe mạnh (82% trẻ sơ sinh bình thường), mặc dù có trẻ sinh non tháng trong nghiên cứu, một số có biến chứng như suy hô hấp, co giật hoặc xuất huyết não thất trái.

Bảng 3. Liên quan nhau thai với các loại ung thư^[7]

Loại ung thư	Số ca	Liên quan	
		Nhau thai	Thai
Melanôm	28	25/28	6/28
Ung thư vú	14	14/14	0/14
Ung thư phổi	13	11/13	3/13
Ung thư máu	10	7/10	3/10
Lymphoma	7	7/7	3/7
Ung thư tiêu hóa	9	9/9	1/9
Sarcôm	8	8/8	0/8
Ung thư đầu cổ	3	3/3	1/3
Ung thư buồng trứng	2	2/2	0/2
Không rõ	2	2/2	0/2
Ung thư cổ tử cung	1	1/1	0/1
Ung thư thận	1	1/1	0/1
Tổng	98	90/98	17/98

Bệnh nhân của chúng tôi cũng sinh con bình thường sống và phát triển khỏe mạnh. Sự xâm lấn của ung thư di căn tới nhau thai hay thai nhi là một biến chứng hiếm gặp. Tuy nhiên, trong bảng 3, người ta ghi nhận các loại ung thư của mẹ có liên quan các thành phần của thai như nhau và thai; theo các tác giả tỉ lệ các bà mẹ mang thai mắc ung thư là: melanom ác tính (30%), ung thư không rõ nguyên phát (22,5%), ung thư hệ tạo huyết (15%) hoặc ung thư vú (14%). Gần đây ung thư phổi đã được bổ sung là khối u ác có khả năng cao di căn tới các thành phần của thai (13%)^[3,6,7].

KẾT LUẬN

Điều chúng tôi cần trình bày là ung thư phổi trong thai kỳ đã và đang trở thành một vấn đề cần chú ý trong thực hành lâm sàng. Ngày nay, các bác sĩ chuyên khoa về ung thư và phụ khoa nên chia sẻ thông tin về vấn đề này. Cần lưu ý rằng ung thư phổi thai kỳ thường được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn tiến xa, có độ ác tính cao, kết quả hóa trị liệu kém, tỷ lệ sống còn rất thấp, nhau thai và thai nhi thường bị

ảnh hưởng. Do vậy cần xét nghiệm đột biến EGFR ở những bệnh nhân này nhằm có hướng điều trị tốt hơn, các thuốc TKI có tác dụng tốt cho mẹ, nhưng trên thai nhi hiện chưa rõ ràng, cần phải có nghiên cứu sâu hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Boussiosa .S, et al (2013). Lung cancer in pregnancy: Report of nine cases from an international collaborative study Lung Cancer; 82: 499-505.
2. Gil S., et al (2014). Efficacy and safety of gefitinib during pregnancy: Case report and literature review. Lung Cancer; 85: 481-484.
3. Jackisch C, Louwen F, Schwenkhaagen A, Karbowski B et al (2003). Lung cancer during pregnancy involving the products of conception and a review of the literature. Arch Gynecol Obstet; 268: 69-77.
4. NCCN phiên bản 2.2018, Non-Small-Cell Lung Cancer 19/12/2017.
5. Novello1 S., Barlesi F., et al,(2016) Clinical practice guidelines, Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical, Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1-v27, doi:10.1093/annonc/mdw326
6. Pavlidis N, Peccatori FA et al (2011). Cancer of unknown primary during pregnancy: an exceptionally rare coexistence. Anticancer Res; 35 (1):575-9.
7. Pavlidis N, Petheroudakis G (2008). Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. Recent results in cancer research; 178: 183-94
8. Pentheroudakis G, Pavlidis N (2006). Cancer and pregnancy: poena magna, not any-more. Eur J Cancer; 42: 126-40.
9. Sotirios Mitrou, Dimitrios Petrakis et al (2016). Lung cancer during pregnancy: A narrative review, Journal of Advanced Research 7: 571-574.
10. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri M et al (2010). Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing theobstetrical and the neonatal outcomes. J Clin Oncol; 28: 683-9.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ, CẢI THIỆN TRIỆU CHỨNG VÀ CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA VINORELBINE UỐNG ĐƠN TRỊ LIỆU TRÊN BỆNH NHÂN UTP-KTBN GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT, DI CĂN

NGUYỄN THỊ HƯƠNG¹

TÓM TẮT

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Chống đau - Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2017 trên 47 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn tái phát di căn, được điều trị bằng hóa chất Vinorelbine uống đơn trị liệu, thu được kết quả như sau:

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: $59,53 \pm 9,36$, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 61,7%.

Di căn tại phổi phổ biến nhất chiếm 29,8%, di căn xương/hạch là 27,7%, di căn nhiều vị trí chiếm 34,04%.

Thuốc cải thiện cả 3 triệu chứng lâm sàng đau, ho, khó thở một cách có ý nghĩa với $p < 0,005$.

Cải thiện triệu chứng toàn trạng lên 10 điểm, cải thiện chất lượng cuộc sống được 17 điểm.

Hiệu quả kiểm soát bệnh đạt 87,2%: đáp ứng một phần 17%, bệnh ổn định 70,2%, bệnh tiến triển 12,8%.

Thời gian trung bình đến khi bệnh tiến triển là 7 tháng.

Độc tính hạ bạch cầu thường gặp ở mức độ I, các độc tính khác ít gặp.

ABSTRACT

The study is performed at Palliative care Department, National Oncology Hospital from 1/2017 to 12/2017, 47 recurrent or metastatic non-small cell lung cancer patients were treated by monotherapy oral Vinorelbine. The obtained result:

Median of age: $59,53 \pm 9,36$; male 61,7%.

Lung are common sites metastasis 29,8%, after that are subpraclavicular lympho node and bone metastasis 27,7%; multi organs metastasis 34,04%.

The drug help significant improve relieve pain, relieve cough and relieve dyspnea, $p < 0,005$.

Significant improve in KPS 10 score and EORTC QLC- C30 17 score.

The disease control rate is 87,2% with partial response is 17%, stable disease is 70,2% and progression disease is 12,8%.

Time to progression disease is 7 months.

The most common toxicity is neutropenia grade I (31,91%), others toxicity are less common.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh phổ biến trên thế giới, bệnh dẫn đầu về tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư ở nam giới, đứng thứ hai ở nữ giới chỉ sau ung thư vú.

UTP được chia ra làm hai nhóm chính: UTP loại tế bào nhỏ (chiếm tỷ lệ thấp, khoảng 20%), còn lại

chủ yếu là UTP loại không phải tế bào nhỏ (chiếm khoảng 80%).

Trong những thập niên gần đây, mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán hình ảnh và sinh học phân tử, tuy nhiên việc chẩn đoán sớm và điều trị đối với UTP hiệu quả vẫn còn hạn chế.

Phương pháp điều trị UTP loại không phải tế bào nhỏ là sự phối hợp đa mô thức giữa điều trị tại

¹ ThS. BS. Phó Trưởng Khoa Chống đau - Bệnh viện K

chỗ, tại vùng (phẫu thuật, xạ trị) với điều trị toàn thân (hóa chất, miễn dịch, điều trị đích). Tuy nhiên, khi bệnh đã chuyển sang giai đoạn tái phát, di căn và đặc biệt khi sức khỏe người bệnh đã sụt giảm nhiều thì điều trị chăm sóc giảm nhẹ, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh đóng vai trò quan trọng nhất.

Vinorelbin uống, là một dạng bào chế mới, đã được chứng minh tính hiệu quả và độ an toàn tương đương với Vinorelbin đường truyền tĩnh mạch trong điều trị UTP loại không tế bào nhỏ trong nhiều nghiên cứu trên thế giới. Tuy nhiên, vinorelbin uống mang lại nhiều lợi ích lâm sàng trong vấn đề sử dụng thuốc, tuân thủ điều trị đặc biệt cho các đối tượng người bệnh tuổi cao, hạn chế về mặt sức khỏe. Trong thử nghiệm lâm sàng pha II (MOVE trial), Vinorelbin uống đơn trị liệu được sử dụng là lựa chọn bước 1 cho các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển, kết quả các nhà nghiên cứu thu được rất khả quan với lợi ích lâm sàng thu được ở 58,1% bệnh nhân, trung vị sống thêm toàn bộ là 9 tháng, thời gian đến khi bệnh tiến triển là 5 tháng, độc tính tối thiểu và thuốc đảm bảo tính an toàn cho người bệnh cao tuổi.

Trong một thử nghiệm đa trung tâm pha II khác, Vinorelbin uống đơn trị liệu cũng đã chứng minh được hiệu quả với tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 55%, trung vị sống thêm toàn bộ đạt 8,2 tháng.

Tại Việt Nam, ung thư phổi cũng là bệnh dẫn đầu về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong ở nam giới. Đa số người bệnh được chẩn đoán muộn do đó điều trị gặp rất nhiều khó khăn. Điều kiện kinh tế khó khăn cũng là rào cản lớn cho đa số người bệnh có thể tiếp cận được với các phương pháp điều trị tiên bộ (điều trị nhắm trúng đích). Với mục đích chính nhằm nâng cao chất lượng sống cho người bệnh và giảm nhẹ triệu chứng, Vinorelbin uống đơn trị liệu là sự lựa chọn hợp lý đối với các trường hợp UTPKTBN giai đoạn tái phát, di căn đã thất bại với các phác đồ điều trị trước đó hoặc không phù hợp với các phác đồ dùng đường truyền tĩnh mạch, hoặc từ chối dùng hóa chất truyền tĩnh mạch.

Các báo cáo về sử dụng Vinorelbin kết hợp với các hóa chất khác trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến triển cũng đã được công bố, tuy nhiên hiện chưa có báo cáo đánh giá nào về việc sử dụng Vinorelbin uống đơn trị liệu trong UTPKTBN giai đoạn tái phát, di căn trong cải thiện các triệu chứng và chất lượng sống của người bệnh.

Chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá hiệu quả điều trị, cải thiện triệu chứng, chất lượng sống của bệnh nhân UTPKTBN bằng vinorelbin uống đơn trị liệu và ghi nhận một số độc tính của thuốc.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTP-KTBN được chẩn đoán tái phát, di căn điều trị tại Khoa Chống đau, Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn tái phát, di căn, đã thất bại với các phác đồ điều trị trước đó hoặc sức khỏe không phù hợp hoặc từ chối điều trị bằng các phác đồ hóa chất đường truyền tĩnh mạch.

Có giải phẫu bệnh là UTP loại không phải tế bào nhỏ.

Không có bằng chứng đột biến gen hoặc không có điều kiện điều trị kháng TKIs.

Chỉ số toàn trạng từ 60% trở lên (tính theo Karnofsky).

Không có bệnh nội khoa nặng đe dọa tính mạng.

Đồng ý điều trị bằng Vinorelbin uống.

Xét nghiệm CTM, SHM cho phép điều trị hóa chất.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đã được dùng vinorelbine trong các phác đồ điều trị trước đó.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả, tiến cứu, chọn mẫu thuận tiện có chủ đích.

Số liệu được thu thập và xử lý trên phần mềm SPSS 16.0.

Các bước tiến hành

Lựa chọn các bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn nghiên cứu

Khám lâm sàng

Chỉ số toàn trạng theo thang điểm Karnofsky.

Các triệu chứng cơ năng và mức độ của các triệu chứng như: Đau ngực, khó thở, ho.

Đánh giá điểm chất lượng sống bằng bộ câu hỏi EORTC QLC- C30.

Các triệu chứng thực thể như: Tình trạng khối u, hạch, tình trạng tràn dịch màng phổi, các tổn thương khác nếu có.

Xét nghiệm cận lâm sàng

Xét nghiệm CTM, SHM được làm trước khi điều trị và sau mỗi đợt điều trị (một tháng).

Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (CEA, Cyfra) được làm trước điều trị và sau mỗi ba tháng.

Siêu âm ổ bụng, chụp X-quang phổi hoặc chụp CLVT, xạ hình xương... được làm trước điều trị và sau mỗi ba đợt điều trị hoặc khi có nghi ngờ tổn thương.

Liệu trình dùng thuốc

Vinorelbine (Navelbine) uống, liều 60mg/m² da hàng tuần trong 3 tuần đầu tiên, sau đó tăng lên 80mg/m² da ở những tuần tiếp theo.

Thuốc được dùng liên tục đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được hoặc việc tiếp tục dùng thuốc làm giảm chất lượng sống của người bệnh.

Trong quá trình điều trị bằng Vinorelbine uống, bệnh nhân vẫn tiếp tục được dùng các thuốc cần thiết khác như thuốc giảm đau, thuốc chống huy xương...

Đánh giá hiệu quả điều trị

Những bệnh nhân có thời gian điều trị tối thiểu từ 3 tháng trở lên sẽ được đánh giá kết quả điều trị hàng tháng và sau 3 tháng: dựa trên sự thay đổi các tiêu chí đánh giá trước và sau khi điều trị.

Chỉ số toàn trạng theo thang điểm Karnofsky từ 0-100 điểm.

Triệu chứng đau được đánh giá theo thang điểm đau của Tổ chức Y tế thế giới (WHO): từ 0-10 điểm và được chia thành 3 mức độ (0 điểm: không đau; 1-3 điểm: đau mức độ nhẹ; 4-6 điểm: đau mức độ vừa; 7-10 điểm: đau mức độ nặng).

Triệu chứng khó thở được đánh giá theo thang điểm thị giác từ 0-10 điểm và cũng được chia thành các mức độ (0 điểm: không khó thở; 1-3 điểm: khó thở nhẹ; 4-6 điểm: khó thở vừa; 7-10 điểm: Khó thở nặng).

Triệu chứng ho được đánh giá theo thang điểm CAT từ 0-6 điểm (mức độ triệu chứng tăng dần từ 0-6 điểm).

Điểm chất lượng sống của người bệnh: được đánh giá bằng bộ câu hỏi EORTC QLC- C30 thông qua 30 câu hỏi, điểm thấp nhất là 42 tương ứng với tình trạng tốt nhất của người bệnh, điểm cao nhất là 114 tương ứng với tình trạng xấu nhất của người bệnh. Trong khoảng điểm từ 42 đến 114, điểm càng cao thì ảnh hưởng của bệnh đến chất lượng sống càng nhiều.

Tỷ lệ kiểm soát bệnh = tỷ lệ bệnh có đáp ứng (hoàn toàn, một phần) + tỷ lệ bệnh ổn định.

Thời gian kiểm soát bệnh cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có suy giảm chất lượng sống.

Ghi nhận tác dụng phụ của thuốc trên hệ tạo huyết và chức năng gan, thận theo phân độ độc tính của WHO.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Nhóm tuổi	n	%
< 40	2	4,2
40-60	20	42
60-70	20	42
>70	5	11,8
Tổng	47	100
Giới		
Nam	29	61,7
Nữ	18	38,3
Tổng	47	100

Nhận xét:

Tuổi mắc bệnh trung bình 59,53 tuổi, trẻ nhất 29 và già nhất 79 tuổi.

Tuổi càng cao nguy cơ mắc bệnh càng cao, tuổi ≥60 chiếm 53,8% trong khi tuổi <40 chỉ chiếm 4,2%.

Ung thư phổi là bệnh lý gặp chủ yếu ở nam giới (tỷ lệ nam/ nữ = 1,61/1).

Bảng 2. Vị trí và số lượng ổ di căn

Vị trí	n	%
Phổi	14	29,78
Trần dịch MP ác tính	3	6,38
Hạch	13	27,66
Gan	2	4,25
Thượng thận	4	8,5
Xương	13	27,66
Não	3	6,38
Số vị trí di căn		
Di căn 1 vị trí	31	65,95
Di căn ≥ 2 vị trí	16	34,05

Nhận xét:

Trong số các vị trí di căn, phổi, hạch (hạch trung thất hoặc hạch thượng đòn) và xương gặp phổ biến nhất, chiếm tỷ lệ 29,78%, 27,66% và 27,66%. Di căn nhiều hơn một vị trí cũng khá phổ biến, chiếm tỷ lệ 34,05%. Gan là vị trí ít gặp nhất chỉ chiếm 4,25%.

Bảng 3. Đánh giá mức độ đau trước và sau điều trị

	Trước điều trị		Sau điều trị	
	n	%	n	%
Nhẹ (<4)	0	0	27	57,44
Vừa (4-6)	33	70,21	17	36,17
Nặng (≥7)	14	29,79	3	6,39
Tổng	47	100	47	100

Nhận xét: Trước điều trị không có BN nào có mức độ đau nhẹ, số BN bị đau ở mức độ nặng chiếm tới 29,79% và số BN bị đau ở mức độ vừa chiếm tới 70,21%. Sau điều trị đa số BN chỉ còn đau ở mức độ nhẹ (57,44%), mức độ vừa (36,17%), số BN bị đau ở mức độ nặng chỉ còn chiếm 6,39%.

Bảng 4. Đánh giá hiệu quả cải thiện các triệu chứng như giảm đau, giảm ho, giảm khó thở theo thang điểm

Đau (n=47)	X ± Std
Trước điều trị	6,14 ± 1,23
Sau điều trị	3,70 ± 1,26
P	0,000 < 0,05
Ho (n=38)	X ± Std
Trước điều trị	4,23 ± 0,81
Sau điều trị	2,65 ± 0,53
P	0,000 < 0,05
Khó thở (n=35)	X ± Std
Trước điều trị	4,08 ± 1,74
Sau điều trị	2,45 ± 1,09
P	0,01 < 0,05

Nhận xét: So với thời điểm trước điều trị, các triệu chứng cơ năng đã được cải thiện đáng kể: điểm đau sau điều trị đã giảm được 2,44 điểm, điểm ho giảm được 1,58 điểm, điểm khó thở giảm được 1,63 điểm.

Bảng 5. Điểm chất lượng sống theo QLQ C30

	X ± Std
Trước điều trị	86,97 ± 6,309
Sau điều trị	69,72 ± 4,87
P	0,025 < 0,05

Nhận xét:

Ung thư phổi giai đoạn muộn gây ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống của BN.

Chất lượng sống đánh giá theo bảng EORTC QLQ- C30 được cải thiện rõ rệt sau điều trị, giảm được 17,25 điểm.

Bảng 6. Triệu chứng toàn trạng (KPS)

	X ± Std
Trước điều trị	69,36 ± 5,276
Sau điều trị	79,14 ± 7,673
p	0,000 < 0,05

Nhận xét:

Chỉ số KPS được cải thiện sau điều trị, tăng 9,78% so với trước điều trị.

Bảng 7. Thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển

Thời gian (tháng)	n	%
3 – 6	29	61,70
6 – 9	6	12,76
9 – 12	9	19,15
>12	3	6,39
Tổng	47	100

Nhận xét:

Thời gian điều trị TB: 7,02 ± 3,44 tháng, ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 18 tháng.

Bảng 8. Kết quả đáp ứng trên tổn thương

Đáp ứng	N	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	8	17,02
Ổn định	33	70,21
Tiến triển	6	12,77
Tổng	47	100

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng chung là 87,23% trong đó đáp ứng một phần 17,02%; bệnh ổn định 70,21%.

Bảng 9. Độc tính của thuốc trên hệ tạo huyết và chức năng gan thận

	BC		HC		Gan		Thận	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Giảm	15	31,91	3	6,38	2	4,26	0	0
Không giảm	37	68,09	44	93,62	45	95,74	47	100
Tổng	47	100	47	100	47	100	47	100

Nhận xét:

Trên hệ tạo huyết, thuốc gây suy giảm HC và BC ở mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ là 31,91% và 6,38%. Tất cả các trường hợp đều hạ độ 1.

Trên chức năng gan, thuốc rất ít gây tăng men gan, chỉ có 2/47 chiếm 4,26%.

Thuốc không gây ảnh hưởng đến chức năng thận.

BÀN LUẬN

Ung thư phổi (ung thư phổi không tế bào nhỏ) là ung thư phổ biến nhất ở nam giới trên toàn thế giới cũng như tại Việt nam. Đa số người bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, không có khả năng phẫu thuật, do vậy dù được áp dụng các biện pháp điều trị tích cực như hóa xạ trị đồng thời cũng như các phác đồ hóa chất mạnh với nhiều thuốc mới cũng chỉ mang lại những kết quả hạn chế. Đối với người bệnh khi được chẩn đoán là bệnh tái phát và hoặc di căn thì tiên lượng còn xấu hơn rất nhiều, việc chỉ định điều trị bằng các phác đồ mạnh gặp nhiều rào cản về vấn đề tuổi tác, sức khỏe, độc tính của các phương pháp đã điều trị nên phải đối mặt với thực tế chỉ được điều trị tối thiểu. Việc thăm dò điều trị với một loại hóa chất đường uống phù hợp với tình trạng sức khỏe và tình trạng bệnh hy vọng sẽ cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống ý nghĩa cho người bệnh. Đó cũng là lý do chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá hiệu quả điều trị, cải thiện triệu chứng và chất lượng sống của Vinorelbine uống đơn trị liệu trên bệnh nhân UTP-KTBN giai đoạn tái phát, di căn không còn chỉ định với các phác đồ truyền tĩnh mạch. Nghiên cứu được tiến hành trên 47 BN, kết quả thu được từ bảng 1 cho thấy: về tuổi và giới không thấy có sự khác biệt với các nghiên cứu trong và ngoài nước đã được công bố với tuổi thường gặp là trên 40, đặc biệt là nhóm tuổi trên 60 và bệnh chủ yếu gặp ở nam giới^{[1][2][3]}.

Phân bố theo vị trí tiến triển của bệnh, vị trí thường gặp nhất là ở tại phổi, kể đến là vị trí hạch, có thể là hạch trung thất và hoặc hạch thượng đòn và xương. Tổn thương tại nhiều vị trí cũng khá phổ biến (34,04%) nói lên tính chất phức tạp của bệnh lý ung thư phổi. Trong các vị trí di căn nguy hiểm thì di căn não trong nhóm nghiên cứu này chỉ chiếm tỷ lệ 6,4%, đặc biệt di căn gan chỉ chiếm 4,26%.

Đánh giá hiệu quả của thuốc trên việc cải thiện các triệu chứng lâm sàng cho thấy, Vinorelbine đã cải thiện rất tốt triệu chứng đau một cách có ý nghĩa khi giảm đau xuống được gần 3 điểm, từ 6,14 xuống còn 3,70 ($p < 0,05$). Đặc biệt, trước điều trị 100% BN phải chịu đau ở mức vừa và nặng, không có BN nào

đau ở mức nhẹ thì sau điều trị thuốc đã giúp cải thiện đau ở mức độ nặng xuống chỉ còn 6,38%; 36,17% BN phải chịu đau ở mức độ vừa và có tới 57,45% BN có mức độ đau nhẹ, điều này rất có ý nghĩa với cả người bệnh và người thấy thuốc. Tương tự triệu chứng đau, các triệu chứng ho và khó thở cũng được cải thiện, mức độ ho giảm từ 4,02 điểm xuống còn 2,48 điểm; mức độ khó thở giảm từ 3,12 điểm xuống còn 1,82 điểm. Có 3 BN trong nhóm nghiên cứu phải hút dịch màng phổi thường xuyên 2 lần/ tuần, sau khi điều trị đã giảm tần số hút dịch và sau 3 tháng không còn phải hút dịch màng phổi.

Nghiên cứu của Đỗ Hùng Kiên, sử dụng Vinorelbine đơn trị liệu (cả dạng truyền tĩnh mạch và dạng uống) trên cùng nhóm đối tượng UTPKTBN giai đoạn tái phát, di căn cũng cho kết quả cải thiện các triệu chứng đau (52%), ho (54,8%) và khó thở (58%).

Chỉ số toàn trạng (KPS) đã cải thiện được gần 10% so với trước điều trị, tức là từ chỗ người bệnh cần sự hỗ trợ không thường xuyên từ gia đình đến chỗ người bệnh có thể tự chăm sóc được bản thân mà không cần gắng sức đáng kể. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của Đỗ Hùng Kiên^[4].

Kết quả cải thiện chất lượng cuộc sống theo chỉ số EORTC QLQ - C30 sau điều trị đã thuyên giảm đáng kể so với trước điều trị từ 86 điểm xuống còn 70 điểm ($p = 0,025$). Như vậy, sự ảnh hưởng của triệu chứng bệnh đến các chức năng cũng như sinh hoạt hàng ngày của người bệnh đã được cải thiện, từ đó làm tăng chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Đối với việc kiểm soát tổn thương tại u và hạch, Vinorelbine uống đạt tỷ lệ đáp ứng chung là 87,2%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 0%, đáp ứng một phần là 17% và bệnh ổn định là 70,2% với thời gian ổn định bệnh trung bình là 7,02 tháng. Bệnh nhân giữ được bệnh ổn định dài nhất là 18 tháng, ngắn nhất là 3 tháng. Trong số 6 trường hợp bệnh tiến triển phải dừng điều trị (chiếm 12,8%) có 3 trường hợp tiến triển di căn não (6,4%). So với kết quả của Đỗ Hùng Kiên, kết quả ghi nhận trong nghiên cứu này có tỷ lệ đáp ứng cao hơn một chút và tỷ lệ bệnh tiến triển thấp hơn với đáp ứng hoàn toàn 0%, một phần 11,5%, ổn định 55,7%, tiến triển 32,8%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,06$ ^[4].

Thuốc ít gây biến động trên hệ tạo huyết, trong số 47 BN có 10 BN bị giảm bạch cầu hạt độ 1, 3 BN bị giảm huyết sắc tố và 2 BN bị tăng men gan, chiếm tỷ lệ là 31,91%, 6,38% và 4,26%. Kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của Đỗ Hùng Kiên cũng như các nghiên cứu nước ngoài.

Tại các nước phát triển, Vinorelbine uống đơn trị liệu cũng là lựa chọn bước 1 cho BN cao tuổi. Tác giả Gridelli, 2004 khi nghiên cứu trên 47 BN với tuổi TB 74 cho kết quả kiểm soát bệnh là 66%, trung vị sống thêm 8,2 tháng và ghi nhận cải thiện ở cả ba triệu chứng như đau ngực, ho và không xuất hiện tác dụng phụ nghiêm trọng. Camerini, 2010 sử dụng Vinorelbine uống đơn trị liệu cho 43 BN với tuổi TB 77 cũng mang lại kết quả khả quan với tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 48,8%, trung vị sống thêm 8 tháng, thuốc có độ dung nạp tốt, mọi độc tính đều được ghi nhận ở mức độ nhẹ^[6].

Khi so sánh lợi ích lâm sàng so với Paclitaxel truyền tĩnh mạch theo tuần, nhóm tác giả Kosmidis PA và cộng sự đã nghiên cứu trên 74 BN chia hai nhánh, một nhánh sử dụng Vinorelbine uống theo tuần, một nhánh sử dụng Paclitaxel truyền tĩnh mạch theo tuần. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ kiểm soát bệnh cũng như trung vị sống thêm, tuy nhiên ngoại trừ vấn đề rụng tóc ưu thế hơn ở nhóm dùng Paclitaxel còn các độc tính khác có vẻ nhẹ hơn so với Vinorelbine uống, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,008$)^[7]. Trong thử nghiệm lâm sàng pha II (NAVOTRAL 01) được tiến hành tại 20 nước Châu Âu, nhóm tác giả Grossi F và cộng sự cũng đã so sánh lợi ích lâm sàng giữa Vinorelbine uống với Pemetrexed trong phác đồ kết hợp với Cisplatin, kết quả cho thấy Vinorelbine cho hiệu quả tương đương với Pemetrexed nhưng an toàn hơn, chi phí điều trị thấp hơn và dễ sử dụng hơn^[9].

Nghiên cứu Metronomic sử dụng Vinorelbine bước 1 uống liên tục với liều 50mg, hai lần một tuần dùng cho đến khi bệnh tiến triển được nhóm tác giả Mencoboni M tiến hành cho 76 BN cao tuổi cũng đã cho thấy lợi ích lâm sàng thu được trên 50% BN, trung vị sống thêm 8,2 tháng, độc tính độ 1/ 2 (69,7%), độ 3 (10,5%), duy nhất 1 BN đi ngoài độ 4 [8]. Kết quả của nghiên cứu này một lần nữa khẳng định Vinorelbine mang lại lợi ích thiết thực trên lâm sàng và an toàn khi sử dụng trên cả đối tượng BN cao tuổi.

Như vậy, đối với những bệnh nhân mà bản thân họ tưởng chừng như đang phải đối mặt với cái chết cận kề, khi bệnh ngày càng tiến triển và không còn các chỉ định điều trị như tia xạ hay truyền hóa chất thì Vinorelbine uống đã giúp kiểm soát bệnh hơn 7 tháng, đồng thời thuốc giúp giảm mức độ các triệu chứng như đau, ho, khó thở của người bệnh xuống mức có thể chấp nhận được và cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống có ý nghĩa ($p<0,05$).

Thuốc được bào chế dạng viên nang nên sử dụng dễ dàng, thuận lợi và an toàn khi sử dụng tại nhà, đồng thời chi phí kinh tế hợp lý.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 47 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tái phát/ di căn không còn chỉ định điều trị tích cực được điều trị bằng Vinorelbine uống đơn trị liệu, chúng tôi thu được một số kết quả sau:

Tuổi mắc bệnh TB là $59,53 \pm 9,36$ với khoảng tuổi hay gặp nhất là trên 60.

Bệnh gặp chủ yếu ở nam giới, chiếm 61,75%.

Do bệnh có biểu hiện lâm sàng nặng nề và phức tạp nên thời điểm phát hiện có thể tiến triển, di căn một hay nhiều vị trí. Di căn phổi thường gặp nhất (29,8%), tiếp theo là di căn hạch (27,7%), di căn nhiều vị trí (34,04%).

Hiệu quả giảm đau từ $6,14 \pm 1,23$ điểm trước điều trị xuống còn $3,7 \pm 1,26$ điểm sau điều trị, với $p<0,05$. Giảm 100% mức độ đau nặng và vừa xuống còn 6,38% đau nặng, 36,17% đau vừa và 57,45% đau nhẹ. Ngoài ra còn giảm các triệu chứng khác như ho, khó thở.

Cải thiện chỉ số KPS từ $69,36 \pm 5,27$ trước điều trị lên $79,36 \pm 5,67$ sau điều trị, với $p<0,05$.

Cải thiện chất lượng cuộc sống thông qua bộ câu hỏi EORTC QLQ – C30 từ $86,97 \pm 6,30$ xuống còn $69,72 \pm 4,87$, với $p=0,025$.

Hiệu quả đối với việc kiểm soát tổn thương u và hạch đạt được là 87,2%; trong đó đáp ứng một phần là 17% và bệnh ổn định là 70,2% với thời gian trung bình là 7,02 tháng.

Thuốc dễ sử dụng và có độ an toàn cao đối với hệ tạo huyết và chức năng gan, thận; 15 trong 47 BN bị giảm bạch cầu hạt độ 1 chiếm 31,91%; 3 trong số 47 BN có giảm huyết sắc tố nhẹ chiếm 6,38%; và 2 trong số 47 BN có tăng men gan. Không có trường hợp nào bị rối loạn chức năng thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2004), "Ung thư phổi", hóa chất điều trị bệnh ung thư, nhà xuất bản Y học, Hà nội, tr 64-70.
2. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư, Ung thư phổi, Nhà xuất bản Y học, Hà nội.
3. Đỗ Hùng Kiên, Nguyễn Thị Bích Phượng, Nguyễn Tuyết Mai (2014), "Đánh giá kết quả điều trị đơn chất Vinorelbine trong ung thư phổi tái phát di căn", tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1-2016 tr163-169.

4. Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuận (2007), “Ung thư phổi”, Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học, Hà nội, tr 176-187.
5. Andrea Camerini, Published 6/May 2015 “Metronomic oral vinorelbine as first –line treatment in elderly patients with advanced non small cell lung cancer”.
6. Bordonaro S, Spinoato F, “Oral chemotherapy in elderly patients with advanced non small cell lung cancer.
7. Camerini , Valsuani, Mazzoni, Siclari, “Phase II trials of single- agent oral vinorelbine in elderly (\geq 70 years) patients with advanced non small cell lung cancer and poor performance status, Ann Oncol (2010) 21(6): 1290-1295.
8. Gridelli C, Manegold C, Mali P. et al (2004), Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II.
9. Grossi F1, Bennouna J2, Havel L3, Hochmair M4, Almodovar 2016 Sep; 32 (9):1577-84, Oral vinorelbine plus cisplatin versus pemetrexed plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: cost minimization analysis in 12 European countries.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG CỦA DOCETAXEL ĐƠN TRỊ LIỆU TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN

NGUYỄN THỊ HƯƠNG¹

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá hiệu quả của Docetaxel đơn trị bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại bệnh viện K, 2017 – 2019.

Đối tượng và phương pháp: 36 BN được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển sau điều trị bước 1, điều trị bước 2 bằng Docetaxel đơn trị.

Kết quả: Phác đồ Docetaxel đơn trị giúp giảm cả 3 triệu chứng như đau, ho và khó thở một cách có ý nghĩa với $p < 0,001$. Đáp ứng thực thể đạt 16,6% sau 6 chu kỳ; tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 70% trong đó đáp ứng hoàn toàn 3,3%, đáp ứng một phần 13,3% và bệnh ổn định 53,3%. Thời gian sống bệnh không tiến triển 4,8 tháng và không có sự khác biệt về PFS khi phân tích các dưới nhóm như khoảng tuổi, giới, thể MBH với giá trị $p > 0,05$. Thuốc gây ra một số tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết như tỷ lệ hạ BC hạt 27,7%, giảm huyết sắc tố 22,8%, giảm tiểu cầu 16,6% chủ yếu giảm độ 1, không gây biến chứng. Trên chức năng gan thận thuốc gây tăng men gan 19,4% và gây suy chức năng thận 5,5%.

Kết luận: Docetaxel đơn trị là lựa chọn thích hợp cho điều trị bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển.

ABSTRACT

Evaluation of response of single Docetaxel therapy on advanced non-small cell lung cancer

Purpose: To evaluate the efficacy of single Docetaxel second line therapy on advanced non-small cell lung cancer at K hospital, 2017 – 2019.

Materials and Methods: 36 patients were diagnosed non-small cell lung cancer advanced after first line therapy, treated second line therapy by Docetaxel

Result: Single Docetaxel second line therapy help in significant improvement in relieving pain, cough and dyspnea

Response rate is 16.6%.

The disease control rate is 70% with completed response is 3.3%; partial response is 13.3% and stable disease is 50% and progression disease is 30%

Progressive free-disease survival is 4.8 months, no significant difference on progressive free-disease survival between male and female, squamous histopathology and non-squamous, range of age below and above 60 years old ($p > 0.05$)

The most common toxicity is neutropenia grade I (19.4%), relieve hemoglobin grade I (19.9%), others toxicity are less common.

Conclusion: Docetaxel second line therapy is an appropriated selection for advanced non-small cell lung cancer.

¹ ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Chống đau-Bệnh viện K

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới và có xu hướng ngày càng gia tăng^[1]. Theo cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) năm 2012, trên thế giới có khoảng 1,83 triệu ca mới mắc UTP, chiếm 12,9% tổng số ca mới mắc. UTP là loại ung thư gây tử vong hàng đầu ở nam giới, hàng năm có khoảng 1,59 triệu người chết, chiếm tỷ lệ 19,4% tổng số ca tử vong do ung thư^[1]. Tại Việt Nam, UTP cũng đứng hàng đầu ở nam giới, đứng thứ ba ở nữ với khoảng 21.865 ca mới mắc chiếm tỷ lệ 17,5% và 19.559 ca tử vong, chiếm tỷ lệ 20,6% trong tổng số ca tử vong do ung thư^[2].

Mặc dù khoa học đã có nhiều tiến bộ trong phát hiện và chẩn đoán sớm bệnh, tuy nhiên ung thư phổi chủ yếu vẫn được phát hiện muộn thậm chí đã có di căn xa khiến cho việc điều trị gặp nhiều khó khăn và tiên lượng rất xấu. UTP được chia thành hai nhóm, UTP tế bào nhỏ và UTP không phải tế bào nhỏ. Đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn (giai đoạn IIIB - IV) hóa chất và xạ trị thường được áp dụng nhằm cải thiện triệu chứng, kéo dài thời gian sống thêm^[5]. UTPKTBN ở giai đoạn muộn có thời gian sống thêm trung bình khoảng dưới 12 tháng^[6].

Trường hợp không có đột biến EGFR, điều trị chuẩn ban đầu bằng phác đồ hóa chất bộ đôi có platinum 4-6 chu kỳ giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh^[7].

Trường hợp có đột biến gen, chiến lược điều trị chuẩn cho những bệnh nhân có đột biến gen sẽ được điều trị kháng TKI bước 1 cho giai đoạn bệnh tiến triển.

Đối với UTPKTBN giai đoạn tiến triển sau điều trị bước 1 hoặc tái phát di căn, mục đích điều trị là kéo dài sự sống và cải giảm thiểu các triệu chứng.

Hóa trị liệu bước 2 được chứng minh có hiệu quả hơn nhóm thuốc kháng TKI ở những bệnh nhân không hoặc không rõ tình trạng đột biến gen trong nhiều thử nghiệm lâm sàng^[8]. Cho tới nay còn ít báo cáo đánh giá về hiệu quả điều trị, mức độ an toàn của phác đồ Docetaxel đơn trị liệu trong điều trị bước 2 UTPKTBN giai đoạn tiến triển. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm hai mục tiêu:

Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống không bệnh tiến triển của phác đồ Docetaxel đơn trị bước 2 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển.

Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 36 bệnh nhân được chẩn đoán là UTP không phải tế bào nhỏ tiến triển bệnh sau điều trị bước 1 tại Bệnh viện K từ tháng 10/2017 đến tháng 8/2019.

Tiêu chuẩn chọn

Chẩn đoán là UTP giai đoạn tiến triển sau khi đã được điều trị bước 1 bằng hóa chất, hóa xạ trị đồng thời hoặc điều trị thuốc kháng TKI.

Chẩn đoán mô bệnh học là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Không có đột biến EGFR hoặc có đột biến nhưng không đủ điều kiện kinh tế điều trị thuốc kháng TKIs thế hệ 2, 3.

Chỉ số toàn trạng PS≤2

Không mắc bệnh ung thư khác.

Có các tổn thương đích để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST.

Chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn bình thường.

Không dị ứng với Docetaxel.

Không mắc các bệnh cấp tính, mãn tính trầm trọng trong thời gian gần.

Điều trị tối thiểu 3 chu kỳ hóa chất Docetaxel.

Chấp nhận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Được chẩn đoán UTPKTBN có di căn não.

Không có thông tin theo dõi sau điều trị.

Những trường hợp đã dùng phác đồ có taxan tiến triển trước 6 tháng.

Phương pháp nghiên cứu

Can thiệp, tiến cứu, chọn mẫu thuận tiện, có chủ đích.

Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý trên phần mềm SPSS 19.0, phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan–Meier.

Phương pháp tiến hành

Bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị và sau mỗi 3 hay 6 chu kỳ hóa chất.

Liệu trình điều trị

Docetaxel 75mg/m² da, pha truyền với HTM 0,9%, truyền TM 2 giờ.

Chu kỳ 21 ngày.

Điều trị liên tục đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

Những BN được điều trị tối thiểu 3 chu kỳ sẽ được đánh giá hiệu quả, bao gồm:

Đánh giá đáp ứng cơ năng theo thang điểm của các triệu chứng: thang điểm đau (0-10 điểm); thang điểm ho (0-5 điểm), thang điểm khó thở (0-10 điểm)

Đánh giá đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn của RECIST.

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn của WHO.

Để đánh giá thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS): được tính từ thời điểm bắt đầu điều trị đến khi bệnh có bằng chứng bệnh tiến triển theo tiêu chuẩn của RECIST.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Đánh giá đáp ứng

Đáp ứng cơ năng

	Trước ĐT	Sau điều trị	Giá trị p
PS	2 ± 0,167	1,55 ± 0,56	0,325
Đau (n=36)	5,2 ± 1,36	2,6 ± 1,2	0,000
Ho (n= 31)	3 ± 1,2	1 ± 0,9	0,000
Khó thở (n=20)	3 ± 2,7	1,4 ± 1,5	0,000

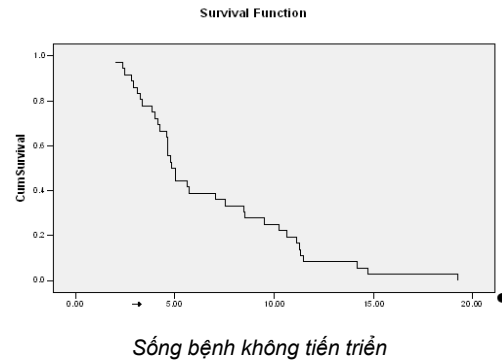
Đáp ứng thực thể

Mức đáp ứng	Sau 3CK		Sau 6CK	
	n	%	n	%
Hoàn toàn	0	0	1	3,3
Một phần	9	25	4	13,3
Ổn định	22	61,1	16	53,3
Tiến triển	5	13,9	9	30
Tổng	36		30	
Tỷ lệ đáp ứng		25%		16,6%
Tỷ lệ kiểm soát bệnh		86%		70%

Kết quả sống thêm bệnh không tiến triển

Kết quả sống bệnh không tiến triển

	X ± SD	Khoảng tin cậy 95%
PFS	4,83 ± 0,3	[4,25; 5,427]

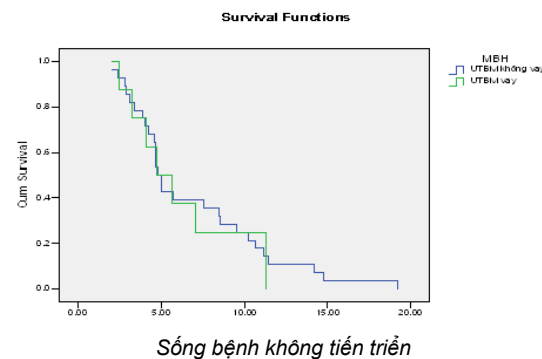


Biểu đồ 1. Kết quả sống bệnh không tiến triển

Phân tích sống thêm không bệnh tiến triển theo một số dưới nhóm

Sống thêm bệnh không tiến triển theo phân loại mô bệnh học.

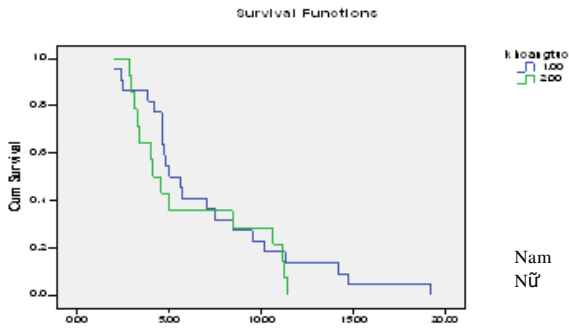
Phân loại MBH	Trung vị PFS	Khoảng tin cậy 95%
UTBM vảy	4,738 ± 1,061	[2,688 6,846]
UTBM không vảy	4,833 ± 0,191	[4,459 5,208]
p=0,287		



Biểu đồ 2. Sống thêm bệnh không tiến triển theo phân loại MBH

Sống thêm bệnh không tiến triển theo giới tính

Giới	Trung vị PFS	Khoảng tin cậy 95%
Nam	4,833 ± 0,255	[4,334 5,333]
Nữ	4,633 ± 2,638	[0,00 9,902]
p=0,435		



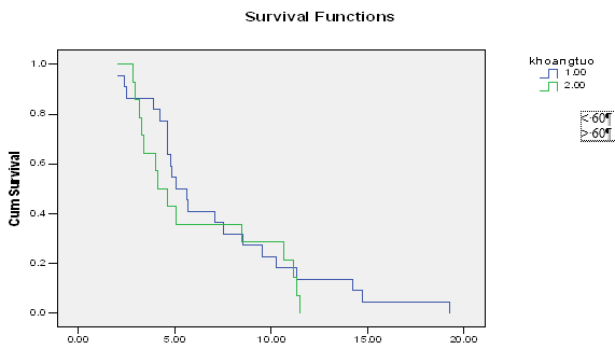
Sống bệnh không tiến triển

Biểu đồ 3. Sống thêm bệnh không tiến triển theo giới tính

Sống thêm bệnh không tiến triển theo khoảng tuổi.

Khoảng tuổi	Trung vị PFS	Khoảng tin cậy 95%
< 60 tuổi	5,033 ± 0,547	[3,961 6,106]
≥ 60 tuổi	4,133 ± 0,561	[3,033 5,233]

p=0,376



Sống bệnh không tiến triển

Biểu đồ 4. Sống thêm bệnh không tiến triển theo khoảng tuổi

Tác dụng không mong muốn của phác đồ

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
BCH	7	19,4	2	5,5	1	2,8	0	0
Hb	7	19,4	1	2,8	0	0	0	0
TC	5	13,9	1	2,8	0	0	0	0

Tác dụng không mong muốn trên chức năng gan thận

	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Suy thận	1	2,8	1	2,8	0	0	0	0
Tăng men gan	4	11,1	3	8,3	0	0	0	0

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng

Thông qua 36 trường hợp, chúng tôi nhận thấy:

Đau ngực: Là triệu chứng cơ năng phổ biến nhất trong nhóm bệnh lý ung thư phổi, đặc biệt khi bệnh ở giai đoạn muộn triệu chứng đau có thể gây nhiều ảnh hưởng đến sức khỏe chung của người bệnh và cũng là lý do để người bệnh phải tới cơ sở y tế. Trong NC của chúng tôi, đau là triệu chứng gặp ở tất cả các bệnh nhân với mức độ đau TB 5,2 ± 1,36 điểm, với điểm đau cao nhất là 8 điểm và thấp nhất 3 điểm.

Ho: Là triệu chứng đặc trưng cho các bệnh lý phổi nói chung và bệnh ung thư phổi nói riêng. So với triệu chứng đau thì ho ít phổ biến hơn, trong NC này, ho xuất hiện 31/36 BN chiếm 86,1% với mức độ ho TB 3 ± 1,2 điểm

Khó thở: có thể coi đây là triệu chứng nặng nề nhất có thể gây nguy hiểm đến tính mạng của người bệnh khi khó thở nặng. So với đau và ho thì triệu chứng này ít phổ biến hơn, gặp ở 20/36 BN chủ yếu với mức độ nhẹ, TB là 3 điểm, cao nhất là 8 điểm ứng với những bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi số lượng nhiều.

Đánh giá hiệu quả của thuốc

Đáp ứng cơ năng

Có thể nhận thấy việc điều trị đã cải thiện cả 3 triệu chứng cơ năng chính của bệnh bao gồm đau, ho, khó thở một cách có ý nghĩa với giá trị p<0,000. Đặc biệt với triệu chứng đau giảm từ 5,2 điểm xuống còn 2,6 điểm đã giúp cho người bệnh từ chỗ đau gây ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày xuống mức có thể chấp nhận mà không phụ thuộc huốc giảm đau, giúp cải thiện chất lượng sống cho người bệnh

Đáp ứng thực thể

Mặc dù được chỉ định cho điều trị bước 2 đối với giai đoạn bệnh tiến triển, Docetaxel đơn trị đã đạt được kết quả khả quan với tỷ lệ đáp ứng sau 6 CK là 16,6% (đáp ứng hoàn toàn 3,3%; đáp ứng một phần 13,3%); tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt được 70%, trong đó đáp ứng hoàn toàn 3,3%, đáp ứng một

phần 13,3%, chủ yếu là tình trạng bệnh ổn định chiếm 53,3%.

Sống thêm bệnh không tiến triển

PFS trung vị là $4,83 \pm 0,25$ tháng. Khi so sánh với kết quả của một số nghiên cứu khác không thấy có sự khác biệt về PFS và tỷ lệ đáp ứng.

Trong TNLS pha III tại Nhật Bản, 182 BN UTPKTBN tiến triển được điều trị Docetaxel bước 2 với liều $60\text{mg}/\text{m}^2$ da, tỷ lệ đáp ứng đạt 23,7%, sống bệnh không tiến triển (PFS) 5,5 tháng.

Borghaei H và cs khi tiến hành so sánh hiệu quả của Docetaxel với Nivolumab trong điều trị bước 2 UTPKTBN tiến triển, kết quả tỷ lệ đáp ứng của nhóm dùng Docetaxel đạt 12%, PFS 4,2 tháng^[10].

Pallis AG và cs khi so sánh Docetaxel kết hợp Carboplatin với Docetaxel đơn trị bước 2 trong TNLS pha III, kết quả đối với nhóm dùng Docetaxel đơn trị tỷ lệ đáp ứng đạt 7,7%; PFS đạt 2,6 tháng^[11].

Herbst RS và cs trong TNLS Zodiac, pha III, ngẫu nhiên, mù đôi trên 1391 BN UTPKTBN tiến triển. Kết quả Docetaxel có thời gian PFS đạt 4,2 tháng^[12].

Sống thêm bệnh không tiến triển theo một số phân nhóm

Theo phân nhóm MBH, kết quả sống thêm PFS không thấy có sự khác biệt giữa loại biểu mô vảy và không vảy (4,7 tháng so với 4,8 tháng, $p=0,287$).

Tương tự, khi phân tích sống thêm PFS theo khoảng tuổi; kết quả cho thấy nhóm tuổi dưới 60 có thời gian sống dài hơn so với nhóm tuổi từ 60 trở lên (5 tháng so với 4,1 tháng, $p=0,376$), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt sống theo giới tính (4,7 tháng so với 4,6 tháng, $p=0,435$).

Sở dĩ có kết quả này có thể do cỡ mẫu trong mỗi nhóm chưa đủ lớn để tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng.

Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc

Bên cạnh những kết quả đạt được, Docetaxel cũng gây ra một số tác dụng không mong muốn:

Đối với hệ tạo huyết

Thuốc gây giảm các dòng tế bào máu ở mức độ nhẹ. Tỷ lệ giảm BC 27,77% trong đó 19,4% giảm độ 1; 5,5% giảm độ 2; 2,8% giảm độ 3 và không có trường hợp nào gây biến chứng. Tỷ lệ giảm huyết sắc tố 22,8% trong đó chủ yếu giảm độ 1 (19,4%);

giảm độ 2 (2,8%). Tỷ lệ giảm tiểu cầu 16,6%; giảm độ 1 (13,88%), giảm độ 2 (2,8%).

Trên chức năng gan thận

Tăng men gan gặp 19,4%; trong đó tăng độ 1 (11,1%), độ 2 (8,3%).

Suy giảm chức năng thận xảy ra ở 2 trường hợp chiếm tỷ lệ 5,5%; độ 1 (2,8%), độ 2 (2,8%).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 36 trường hợp BN ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển được điều trị bằng Docetaxel bước 2 tại bệnh viện K, nhóm nghiên cứu thu được kết quả sau:

Đặc điểm lâm sàng

Đau là triệu chứng chính gặp ở tất cả các BN với mức độ đau TB 5,2 điểm. Ngoài ra còn gặp các triệu chứng phổ biến khác như ho (86,1%), khó thở (55,5%).

Hiệu quả và tác dụng không mong muốn của thuốc

Docetaxel đã làm giảm cả ba triệu chứng cơ năng như giảm đau, giảm ho và giảm khó thở một cách có ý nghĩa ($p<0,000$)

Tỷ lệ đáp ứng đạt được sau 6 CK là 16,6% trong đó đáp ứng hoàn toàn (3,3%) và đáp ứng một phần (13,3%).

Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 70%.

Sống bệnh không tiến triển đạt 4,8 tháng. Không có sự khác biệt về PFS giữa nam và nữ, giữa thể MBH loại vảy và không vảy cũng như khoảng tuổi trên và dưới 60 với giá trị $p>0,05$.

Thuốc gây ra một số tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và chức năng gan, thận tuy nhiên đều ở mức độ nhẹ không gây ra các biến chứng nguy hiểm cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al (2009): Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 27:1836.
2. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al (2000): Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*; 18:2095.
3. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al (2000): Randomized phase III trial of docetaxel versus

- vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*; 18:2354.
4. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, et al (2007): Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 25:1377.
 5. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al (2007). Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol*; 2:397.
 6. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al (2014): Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*; 384:665.
 7. Paz-Ares LG, Pérol M, Ciuleanu TE, et al (2017): Treatment outcomes by histology in REVEL: A randomized phase III trial of Ramucirumab plus docetaxel for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*; 112:126.
 8. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al (2000): Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer*; 83:447.
 9. Nokihara H, Lu S, Mok TSK, et al (2017): Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer). *Ann Oncol*; 28:2698.
 10. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Hong W, Yu X (2014): Meta-analysis to assess the efficacy and toxicity of docetaxel-based doublet compared with docetaxel alone for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. *Clinical Therapeutics*; 36(12): 1980-1990. [PubMed]
 11. Herbst RS1, Sun Y, Eberhardt WE (2010): Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*.
 12. Pallis AG1, Agelaki S, Agelidou A (2013): A randomized phase III study of the docetaxel/ carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer.

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA GIÁ TRỊ MAXSUV TRONG FDG PET/CT TẠI KHỐI U NGUYÊN PHÁT VỚI TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN EGFR TRONG UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ TUYẾN

PHẠM VĂN THÁI¹, BÙI TIẾN CÔNG², MAI TRỌNG KHOA³ VÀ CỘNG SỰ

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét mối liên quan giữa giá trị maxSUV tại khối u phổi nguyên phát trong FDG PET/CT với tình trạng đột biến gen EGFR.

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu 137 BN ung thư biểu mô tuyến của phổi được ghi hình FGD PET/CT và đánh giá tình trạng đột biến gen EGFR tại thời điểm chẩn đoán.

Kết quả: Đặc điểm BN nghiên cứu, tuổi trung bình $60,3 \pm 9,24$, nam giới chiếm tỉ lệ cao hơn (71,5%), Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn III và IV. 56,2% BN không có đột biến gen EGFR. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giá trị maxSUV ở nhóm không có đột biến EGFR và nhóm có đột biến EGFR ($p=0,04$). Phân tích dưới nhóm, ở nhóm kích thước u nguyên phát ở giai đoạn T3, có sự khác biệt giá trị maxSUV ở nhóm có đột biến gen và nhóm không có đột biến gen ($p=0,04$). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có đột biến gen EGFR và không có đột biến EGFR khi phân tích dưới nhóm theo giai đoạn bệnh (giai đoạn III, $p=0,46$; giai đoạn IV, $p=0,34$), theo kích thước u (T1, $p=0,18$; T2, $p=0,93$, T4, $p=0,41$), theo vị trí đột biến exon 19 và exon 21 ($p=0,75$).

Kết luận: Có sự khác biệt có ý nghĩa mức độ hấp thu FDG giữa nhóm không có đột biến gen và nhóm không có đột biến gen EGFR. Tuy nhiên cần tiến hành nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn để làm rõ mối liên quan khi phân tích các dưới nhóm theo giai đoạn bệnh, vị trí exon đột biến.

Từ khóa: FDG-PET/CT, max SUV, EGFR, ung thư phổi biểu mô tuyến.

ABSTRACT

Study on the relationship between the FDG-PET/CT maxSUV of primary tumor and EGFR mutation status in lung adenocarcinoma

Objective: To assess the relationship between FDG-PET/CT maxSUV value in primary lung tumors and EGFR mutation status.

Study objective: 137 patients with lung adenocarcinoma were scanned FGD PET/CT imaging and evaluated EGFR mutation at the time of diagnosis.

Results: The mean age of patients: 60.3 ± 9.24 , male was higher than female (71.5%), the majority of patients were diagnosed in stages III and IV. 56.2% of patients carried EGFR wild-type. There was a statistically significant difference in maxSUV values in the EGFR wild-type and EGFR-mutant groups ($p=0.04$). Subgroup analysis, in the primary tumor group at stage T3, had a maxSUV difference with mutant and wild-type groups ($p=0.04$). There was no difference between the two EGFR mutations and EGFR wildtype ($p=0.46$, stage IV, $p=0.34$), tumor size (T1, $p=0.93$, T4, $p=0.41$), mutanti position exon 19 and exon 21 ($p=0.75$).

Conclusion: There was a significant difference in FDG uptake between the EGFR wildtype and mutant groups. However, studies on a larger number of patients should be conducted to clarify the relationship when analyzing subgroups by stage, exon-mutant location.

Keywords: FDG-PET/CT, maxSUV, EGFR, lung adenocarcinoma.

¹ TS.BS. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai

² ThS.BS. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai

³ GS.TS. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi nguyên phát (UTP) là một trong những bệnh ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong hàng đầu ở cả nam và nữ. Năm 2012 trên toàn thế giới có 1,8 triệu ca mới mắc (chiếm 12,9%), 58% trong số đó xảy ra ở các nước kém phát triển. Bệnh phổ biến ở nam giới chiếm khoảng 1,2 triệu ca. Số trường hợp tử vong ước tính 1,6 triệu ca^[1]. Các phương pháp chính điều trị ung thư phổi gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị đích.

Trong những năm gần đây, với sự phát triển mạnh mẽ của sinh học phân tử đã giúp mang lại bước tiến mới trong chẩn đoán và điều trị ung thư phổi. Các xét nghiệm sinh học phân tử đột biến gen EGFR, BRAF, ROS1, ALK ngày càng phổ biến tại các cơ sở điều trị ung thư phổi ở nước ta. Đột biến EGFR thường được tìm thấy trong ung thư biểu mô tuyến của phổi và là yếu tố dự báo quan trọng nhất về hiệu quả của việc sử dụng thuốc ức chế men tyrosine kinase. Tuy nhiên việc xác định tình trạng đột biến gen EGFR có thể gặp khó khăn ở những trường hợp không thu nhận được bệnh phẩm phân tích tình trạng đột biến, do đó việc nghiên cứu các yếu tố liên quan giúp dự đoán tình trạng đột biến gen EGFR có thể giúp ích trong thực hành lâm sàng. Chụp PET/CT dựa trên chuyển hóa glucose là một phương pháp chẩn đoán và phân tích ban đầu hiệu quả trong ung thư phổi. Giá trị maxSUV hay sự hấp thu FDG cao tại khối u nguyên phát phản ánh tình trạng tăng hoạt động của các tế bào u trong khối u. Tình trạng đột biến gen EGFR ảnh hưởng đến sự tăng sinh tế bào u, ức chế chết tế bào theo chương trình.

Trên thế giới đã có một số tác giả nghiên cứu về mối liên quan giữa giá trị của PET/CT và tình

trạng đột biến gen EGFR, Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nhiều các nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Nhận xét mối liên quan giữa giá trị maxSUV tại khối u phổi nguyên phát trong FDG PET/CT với tình trạng đột biến gen EGFR.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Đối tượng nghiên cứu**

137 bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến của phổi được tiến hành chụp FDG PET/CT đánh giá trước điều trị và được đánh giá tình trạng đột biến gen EGFR tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai từ 1/2017 đến 12/2017

Phương pháp nghiên cứu**Thiết kế nghiên cứu**

Mô tả cắt ngang.

Nội dung nghiên cứu

Nghiên cứu mối liên quan mức độ hấp thu FDG tại khối u phổi nguyên phát trên FDG PET/CT và tình trạng đột biến gen EGFR.

Phương tiện nghiên cứu

Máy PET/ CT của hãng SIEMENS.

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu 137 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi được chụp FDG PET/CT và xét nghiệm phát hiện đột biến gen EGFR tại thời điểm chẩn đoán thu được kết quả.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân (n=137)			
Đặc điểm	Phân loại	Số lượng n	Tỷ lệ %
Tuổi	60,3 ± 9,24 (Min: 37 Tuổi, Max: 87 tuổi)		
Giới	Nam	98	71,5
	Nữ	39	28,5
Hút thuốc	Có	85	62,0
	không	31	22,6
	không rõ tiền sử	21	15,4
Kích thước u trung bình (cm)	T1	21(2,3 ± 0,48)	15,3
	T2	42(3,9 ± 0,67)	30,7
	T3	38(5,7 ± 1,41)	27,7
	T4	36(8,4 ± 2,52)	26,3

Giai đoạn bệnh	I	5	3,6
	II	7	7,1
	III	32	23,3
	IV	93	67,9
Tình trạng đột biến gen EGFR	Không có đột biến	77	56,2
	Đột biến exon 18	3	2,2
	Đột biến exon 19	36	26,3
	Đột biến exon 20	1	1,0
	Đột biến exon 21	20	14,6
Tổng		137	100

Nhận xét: Nam giới chiếm đa số các bệnh nhân nghiên cứu. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn III và IV. 56,2% BN không có đột biến gen EGFR.

Bảng 2. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến EGFR và mức độ hấp thu FDG tại khối u nguyên phát

Tình trạng EGFR	Số lượng (TBmaxSUV)	P
Có đột biến (n)	61 (10,9 ± 4,67)	0,04
Không có đột biến (n)	76 (12,7 ± 6,97)	
Theo vị trí đột biến		
Exon 19	36 (10,7 ± 4,52)	0,75
Exon 21	20 (11,4 ± 5,15)	
Giai đoạn III		
Có đột biến (n)	10 (11,3 ± 4,85)	0,46
Không có đột biến (n)	22 (12,7 ± 4,82)	
Giai đoạn IV		
Có đột biến (n)	45 (11,7 ± 4,31)	0,34
Không có đột biến (n)	48 (12,9 ± 7,68)	
Theo kích thước u		
T1		
Có đột biến (n)	9 (6,1 ± 3,09)	0,18
Không có đột biến (n)	12 (7,6 ± 1,75)	
T2		
Có đột biến (n)	17 (10,8 ± 4,07)	0,93
Không có đột biến (n)	25 (10,7 ± 3,90)	
T3		
Có đột biến (n)	20 (11,1 ± 4,55)	0,04
Không có đột biến (n)	18 (14,4 ± 5,58)	
T4		
Có đột biến (n)	15 (14,1 ± 3,88)	0,41
Không có đột biến (n)	21 (16,4 ± 9,88)	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giá trị maxSUV ở nhóm không có đột biến EGFR và nhóm có đột biến EGFR. Phân tích dưới nhóm, ở nhóm kích thước u nguyên phát ở giai đoạn T3, có sự khác biệt giá trị maxSUV ở nhóm có đột biến gen và nhóm không có đột biến gen.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 137 bệnh nhân ung thư phổi có độ tuổi trung bình là 60,3 tuổi (37 - 87). Trong đó nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn chiếm 71,5%. Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu liên quan đến tiền sử hút thuốc lá, chỉ có 22,6% bệnh nhân khẳng định chưa từng sử dụng thuốc lá, chủ yếu là các bệnh nhân nữ. Các đặc điểm trên cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác trong nước như Mai Trọng Khoa (2010), Nguyễn Duy Cường (2017)^[1,2].

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi đánh giá giai đoạn bệnh bằng FDG PET/CT được xếp vào giai đoạn III và IV (89,4%).

Trong số 137 bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tuyến của phổi, đột biến gen EGFR được phát hiện ở 60 BN, trong đó 36 BN đột biến ở exon 19 (26,3%), 20 BN có đột biến ở exon 21 (14,6%), 4 BN có đột biến ở exon 18 và exon 20.

Giá trị maxSUV trung bình ở khối u nguyên phát của các BN nghiên cứu của nhóm có đột biến EGFR là $10,9 \pm 4,67$, nhóm không có đột biến EGFR là $12,7 \pm 6,97$. Có sự thấp hơn mức độ hấp thu FDG có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có đột biến gen EGFR và nhóm không có đột biến ($p=0,09$). Tuy nhiên không có sự khác biệt khi so sánh maxSUV khối u phổi nguyên phát giữa các nhóm có đột biến exon 19, exon 21 ($p=0,75$).

Khi so sánh mức độ hấp thu FDG giữa nhóm không có đột biến và có đột biến ở giai đoạn III và giai đoạn IV thì không có sự khác biệt có ý nghĩa ($p=0,06$ và $p=0,34$). Phân tích theo kích thước u nguyên phát, với khối u nguyên phát ở giai đoạn T3 thì thấy có sự khác biệt giữa nhóm có đột biến và không có đột biến gen EGFR ($p=0,04$), trong khi phân tích dưới nhóm theo kích thước u thì ở các giai đoạn T1,T2,T4 không tìm thấy sự khác biệt giữa nhóm có đột biến gen EGFR và nhóm không có đột biến gen EGFR. Tuy nhiên có thể nhận ra sự hấp thu FDG thấp hơn ở nhóm có đột biến EGFR so với nhóm không có đột biến EGFR khi phân tích ở các dưới nhóm theo giai đoạn bệnh, kích thước u. Có thể do cỡ mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn nên chưa thể hiện được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu của tác giả Takamochi trên 734 BN ung thư phổi, với 337 trường hợp ghi nhận có đột biến EGFR, kết quả nghiên cứu nhấn mạnh mức độ hấp thu FDG tại khối u nguyên phát ở

những bệnh nhân có đột biến EGFR thấp hơn so với nhóm không có đột biến EGFR. Nghiên cứu này cũng đề cập đến mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen BRAF và maxSUV tại khối u phổi nguyên phát, tuy nhiên không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm BN có đột biến BRAF và nhóm không có đột biến^[3]. Nguyên nhân của việc maxSUV tại khối u nguyên phát ở nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR được lí giải là do sự giảm đáng kể các chất hoạt hóa các gen liên quan đến chuyển hóa đường, các gen chuyển hóa glucose (GPI, G6PD, PKM2 và GAPDH) và các gen liên quan đến chu trình tế bào (ANLN, PTTG1, CIT, KPNA2 và CDC25A) đều được làm giàu hơn ở nhóm không có đột biến^[4].

Trong một nghiên cứu khác của tác giả Im Il Na tại Hàn Quốc năm 2010 trên 100 BN ung thư biểu mô tuyến của phổi được xét nghiệm đánh giá tình trạng đột biến gen EGFR và chụp FDG PET/CT tại thời điểm chẩn đoán, khi sử dụng 1 giá trị maxSUV để làm ngưỡng phân tích, BN có giá trị maxSUV tại khối u nguyên phát thấp có nhiều khả năng bị đột biến EGFR hơn so với những BN có maxSUV cao (40% so với 11%; $p=0,001$). Khi phân tích đa biến, tác giả cũng thu được kết quả cho thấy maxSUV thấp vẫn là một yếu tố dự báo quan trọng cho tình trạng đột biến EGFR ($p=0,025$)^[5]. Nghiên cứu của Yoshida Tatsuya năm 2016 trên 34 BN ung thư phổi có đột biến EGFR, hấp thu FDG ở những BN có đột biến T790M thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm bệnh nhân không có đột biến gen T790M, thời gian sống thêm toàn bộ sau khi thất bại với điều trị kháng tyrosine kinase ở nhóm bệnh nhân có đột biến T790M kéo dài hơn so với nhóm bệnh nhân không có T790M (10,2 tháng và 18,6 tháng; $p<0,005$)^[6].

Tuy nhiên, nghiên cứu của Chun-Ta Huang trên 77 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIb, IV, kết quả thu được cho thấy giá trị maxSUV ở bệnh nhân có đột biến gen EGFR cao hơn ở nhóm BN không có đột biến gen EGFR ($p=0,009$). Những bệnh nhân có maxSUV ở u nguyên phát $>9,5$ có tỉ lệ đột biến EGFR cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p=0,005$)^[7].

Như vậy, mối liên quan giữa mức độ hấp thu FDG tại khối u nguyên phát và tình trạng đột biến gen vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể giúp dự đoán tình trạng đột biến gen EGFR ở những bệnh nhân có maxSUV thấp, đặc biệt ở những bệnh

nhân không thu thập được bệnh phẩm để phân tích tình trạng đột biến gen.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 137 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi tại bệnh viện Bạch Mai được chụp PET/CT và phân tích đột biến gen EGFR tại thời điểm chẩn đoán, chúng tôi thu được kết quả như sau:

Bệnh nhân có độ tuổi trung bình 60,3 tuổi, nam giới chiếm đa số (71,5%), 43,8% bệnh nhân trong nghiên cứu có tình trạng đột biến gen EGFR.

Mức độ hấp thu FDG tại khối u nguyên phát ở những bệnh nhân có đột biến gen EGFR thấp hơn ở nhóm không có đột biến, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Mức độ hấp thu FDG tại khối u nguyên phát giữa nhóm có đột biến gen EGFR và nhóm không có đột biến gen không có sự khác nhau khi phân tích dưới nhóm ở giai đoạn III và giai đoạn IV.

Mức độ hấp thu FDG tại khối u nguyên phát ở nhóm có đột biến gen EGFR không có sự khác biệt theo vị trí đột biến gen exon 19 và exon 21.

Khi phân tích dưới nhóm dựa theo kích thước u nguyên phát, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê maxSUV giữa nhóm có đột biến gen EGFR và nhóm không có đột biến gen ở giai đoạn T3.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa (2012), "Giá trị của FDG PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhô", Y học Việt Nam, 2012. 12(1): p. 16-21.
2. Takamochi, K., et al (2017), "Correlation of EGFR or KRAS mutation status with 18F-FDG uptake on PET-CT scan in lung adenocarcinoma." PLoS One, 2017. 12(4): p. e0175622.
3. Huang da, W., B.T. Sherman, and R.A. Lempicki (2009), "Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene list", Nucleic Acids Res, 2009. 37(1): p. 1-13.
4. Na, Il, et al (2010), "18F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis", Lung Cancer, 2010. 67(1): p. 76-80.
5. Yoshida, T., et al (2016), "Standardized uptake value on (18) F-FDG-PET/CT is a predictor of EGFR T790M mutation status in patients with acquired resistance to EGFR-TKIs", Lung Cancer, 2016. 100: p. 14-19.
6. Huang, C.T, et al (2010), "Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma", Med Oncol, 2010. 27(1): p. 9-15.

ĐÁNH GIÁ TRIỆU CHỨNG ĐƠN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI TRONG GIAI ĐOẠN HÓA TRỊ LIỆU TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

NGUYỄN PHƯƠNG MINH¹, TRẦN BẢO NGỌC², NGUYỄN THU HƯƠNG³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các triệu chứng đơn của bệnh nhân ung thư phế quản phổi được điều trị tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên từ tháng 4 năm 2017 đến tháng 9 năm 2017.

Phương pháp: Sử dụng nghiên cứu mô tả cắt ngang, 45 bệnh nhân mới điều trị được phỏng vấn trực tiếp thông qua 2 bảng câu hỏi ESAS đánh giá các triệu chứng đơn như đau, mệt mỏi, buồn nôn, táo bón... tổng quát và EORTC QLQ-LC13 đánh giá các triệu chứng đơn khác.

Kết quả: Tuổi trung bình 62,9 (43 - 84 tuổi), tỷ lệ nam/nữ là 4/1; 28 trường hợp giai đoạn IV; 30 BN chăm sóc giảm nhẹ. Điểm số trung bình các triệu chứng đơn theo ESAS đều cải thiện có ý nghĩa sau điều trị. Điểm số các triệu chứng theo LC13 cũng thấy khác biệt có ý nghĩa. Điểm số triệu chứng đau và mệt mỏi được cải thiện với điểm số trung bình tăng khá cao sau điều trị.

Kết luận: Nhóm bệnh nhân đau nặng (điểm số đau >5) có điểm trung bình lớn hơn nhóm đau nhẹ (điểm số < 5) có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$). Các triệu chứng đơn được cải thiện rõ rệt sau điều trị, điểm số triệu chứng đau và mệt mỏi được cải thiện rõ rệt sau điều trị với điểm trung bình tăng cao hơn so với các triệu chứng khác.

Từ khóa: Các triệu chứng đơn, ung thư phế quản phổi, ung bướu Thái Nguyên.

ABSTRACT

Assessing symptom distress among patients with bronchopulmonary cancer treated at Thai Nguyen Oncology Center

Objective: Surveying status in symptom distress of patients with bronchopulmonary cancer treated at Thai Nguyen Oncology Center from Jan, 2017 to Jun, 2017.

Method: Using a descriptive cross-sectional study on 45 patients with newly treatment, they were interviewed directly through two questionnaires on ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) and EORTC QLQ-LC13.

Results: Average age is 62,9 (43-84 years old), the ratio of males to females is 4/1; there were 28 patients with stage IV cancer and 30 palliative care patients. The average scores on function and single symptoms according to ESAS are significantly improved after treatment. Score of symptoms according to LC13 also was a meaningful difference.

Key words: Symptom distress, bronchopulmonary cancer, Thai Nguyen Oncology.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự gia tăng tỉ lệ dân số, vấn đề ô nhiễm môi trường, vấn đề an toàn thực phẩm là những yếu tố ảnh hưởng tới sự gia tăng bệnh nhân ung thư. Minh chứng cho lý do này, ước tính có tới 171,000

dân số ở Canada sẽ được chẩn đoán với bệnh ung thư trong năm 2009 (Jane, 2009). Rõ ràng những con số bệnh nhân mắc bệnh ung thư đã gây ngạc nhiên làm sững sốt cho hệ thống chăm sóc sức khỏe của thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng.

¹ ThS.ĐD Bộ môn Điều dưỡng-Trường Cao Đẳng Y tế Thái Nguyên

² Bộ môn Ung Bướu Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

³ Khoa Khám bệnh-Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

Bệnh ung thư và sức khỏe cộng đồng là vấn đề được quan tâm ở hầu hết các quốc gia trên thế giới. Tỷ lệ mắc và tử vong của bệnh nhân ung thư luôn đứng hàng đầu trong các bệnh không lây nhiễm. Bệnh nhân ung thư thường phải điều trị lâu dài, chi phí tốn kém cùng với nó là những biến chứng đau đớn đã trở thành nỗi ám ảnh và sợ hãi của mọi người.

Ngày nay, nhờ vào hiểu biết và tiến bộ khoa học, công nghệ hiệu quả điều trị ung thư đã được cải thiện đáng kể, nhưng bệnh thường phát triển ở giai đoạn muộn nên tỷ lệ điều trị khỏi vẫn rất thấp. Chính vì lý do đó hầu hết bệnh nhân và gia đình rơi vào rơi vào trạng thái lo lắng, sợ hãi, lo âu kéo dài, trầm cảm. Ung thư không những là căn bệnh của thể chất mà cũng là căn bệnh của tâm lý, ảnh hưởng tới gia đình và xã hội, do đó cần có một sự chăm sóc toàn diện cho bệnh nhân.

Theo báo cáo của tổ chức Ung thư thế giới World Cancer Report năm 2014, tính trên phạm vi toàn thế giới trong năm 2012, số ca mắc ung thư phổi là 1,8 triệu, trong đó 1,6 triệu người đã tử vong. Điều này làm cho ung thư phổi là loại ung thư khiến số nam giới tử vong là cao nhất và số nữ giới tử vong là cao thứ nhì sau ung thư vú. Độ tuổi chẩn đoán thường gặp nhất là 70. Tại Mỹ, 17,4% số bệnh nhân sống sót sau năm năm kể từ thời điểm xác định mắc bệnh, còn đối với những nước đang phát triển tỉ lệ này thấp hơn rất nhiều. Mỗi bệnh nhân ung thư thường trải qua nhiều phương pháp điều trị khác nhau tùy thuộc vào tình trạng của bệnh, giai đoạn tiến triển mà thầy thuốc áp dụng phương pháp nhất định nhằm đạt hiệu quả tốt nhất cho bệnh nhân ung thư. Bên cạnh hiệu quả tích cực khi áp dụng các phương pháp điều trị, điều dưỡng cần quan tâm tới những dấu hiệu đi liền với ung thư ví dụ như đau, cảm thấy mệt mỏi, đau nhức xương khớp, etc. Việc kiểm soát các triệu chứng đơn trên bệnh nhân ung thư mang những ý nghĩa hết sức quan trọng. Nó là chìa khóa để nâng cao mục tiêu chăm sóc lấy người bệnh làm trung tâm. Bên cạnh đó, nó giúp nhân viên y tế sớm nhận ra những sự thay đổi về thể chất, cũng như tâm sinh lý của bệnh nhân ung thư. Từ đó, phòng ngừa các triệu chứng đơn và đưa ra được các can thiệp cấp cứu cần thiết, hướng tới một sự hỗ trợ mạng lưới cho bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn còn ít công trình nghiên cứu về các triệu chứng đơn trên bệnh nhân ung thư phổi trong giai đoạn hóa trị liệu, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: “Đánh giá triệu chứng đơn trên bệnh nhân ung thư phổi trong giai đoạn hóa trị liệu tại bệnh viện đa khoa trung ương Thái Nguyên” với các mục tiêu sau:

Khảo sát triệu chứng đơn bệnh nhân ung thư phổi đang được điều trị tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư phổi được điều trị bằng hóa trị kết hợp tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân ung thư phổi đang được điều trị tại trung tâm Ung bướu Thái Nguyên.

Trên 18 tuổi.

Đang điều trị xạ trị, hóa trị.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Bệnh nhân dưới 18 tuổi, bệnh nhân có các bệnh nội khoa kèm theo, bệnh nhân bị rối loạn tâm thần.

Địa điểm nghiên cứu

Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 4 năm 2017 tới tháng 9 năm 2017.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu: Thu thập toàn bộ bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn nghiên cứu, đang được chăm sóc và điều trị tại trung tâm ung bướu - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Độ tuổi và giới.

+ Theo dõi tình trạng đau, mất ngủ, mệt mỏi, lo âu, khó thở, táo bón, etc...sau hóa xạ trị.

Phương pháp tiến hành

Phòng vấn trực tiếp bệnh nhân và người nhà bệnh nhân để khai thác các thông tin ghi vào mẫu phiếu chăm sóc chung.

Bộ công cụ nhân khẩu học như tên bệnh nhân, tuổi, giới tính, chẩn đoán, độ ung thư.

Đánh giá mức độ đau: Bệnh nhân được dùng thang điểm Visual analog scale để đánh giá mức độ đau từ 1-10 điểm.

Đánh giá thang ho, mệt mỏi, buồn nôn, phiền muộn... theo thang điểm Anolog scale. Thang điểm này đánh giá với điểm số từ 1-10 điểm, chia làm 3 mức độ:

Nhẹ: 0-3 điểm.

Vừa: 4-6 điểm.

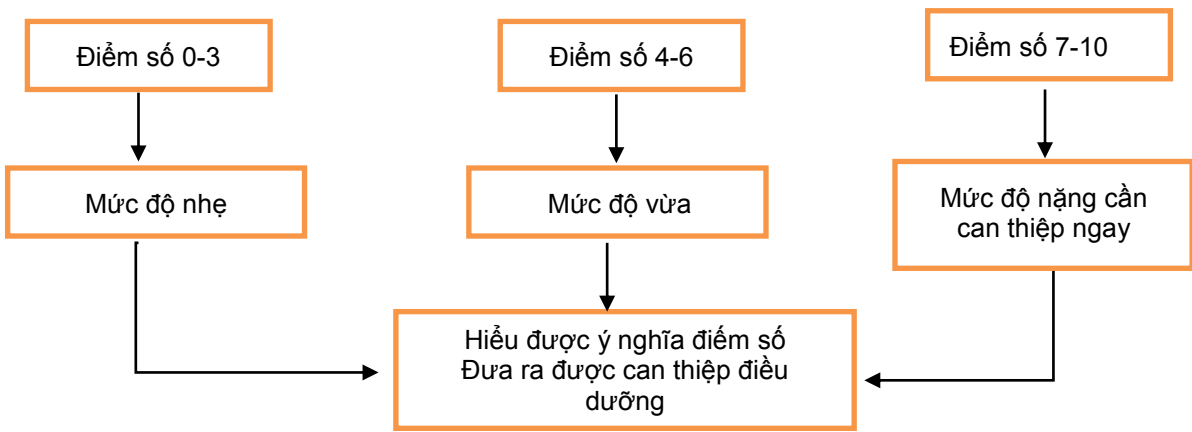
Nặng 7-10 điểm.

Bảng câu hỏi QLQ LC13 chuyên biệt cho ung thư phổi, chủ yếu hỏi về các triệu chứng hay gặp của bệnh. Mỗi câu hỏi trong bộ nói trên được quy ước từ 1-4 điểm (không, ít, vừa, nhiều).

Các bộ công cụ sử dụng trong nghiên cứu

Tổ chức ung thư thế giới cũng như CANADA National

Comprehensive Cancer Network (NCCN) đã phát triển bộ công cụ tiêu chuẩn đo lường các dấu hiệu đơn nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư. Bộ công cụ này được biết như là phương pháp lấy bệnh nhân làm trung tâm trong chăm sóc điều dưỡng. Bệnh nhân ung thư có sự trải nghiệm các triệu chứng đơn và thường được báo cáo khi điều dưỡng chăm sóc, đi buồng bệnh hoặc qua thăm khám của bác sỹ cần được sự hỗ trợ phát hiện, chăm sóc và điều trị kịp thời. Tất cả bệnh nhân ung thư nên được kiểm tra các triệu chứng đơn liên quan tới loại ung thư cũng như giai đoạn bệnh nhân ung thư. Những đánh giá cần thiết của điều dưỡng cần hoàn thành hằng ngày và vào thời điểm bệnh nhân đang điều trị nội trú tại bệnh viện những đánh giá của điều dưỡng cần được đưa ra vào thời gian đầu bắt đầu chẩn đoán, bắt đầu quá trình điều trị, trong suốt quá trình điều trị, và kết thúc quá trình điều trị, thời gian bệnh tái phát...

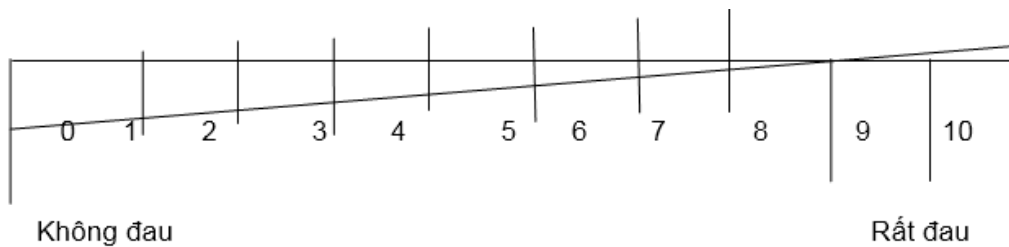


Thang chia mức độ đau của bệnh nhân

Đây là dụng cụ cho bệnh nhân để chỉ ra mức độ đau do bệnh tật mà bệnh nhân đang phải trải qua. Mức độ thấp nhất bằng điểm 1, cho đến 10 là mức độ trầm trọng nhất của triệu chứng đau. 0 điểm chứng tỏ không nhận thức mình đang bị đau.

Bệnh nhân sẽ chỉ ra mức độ đau do bệnh tật của bản thân bằng cách khoanh tròn vào số theo ý kiến của chính họ.

Bạn nghĩ như thế nào về mức độ đau do bệnh tật của mình?



Xử lý số liệu

Theo phần mềm spss 17.0

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nam	36	82,2
Nữ	9	17,8
Tuổi trung bình	62,9 ± 9,1 (43-84)	
Nhóm tuổi ≤ 60	16	35,6
Nhóm tuổi > 60	29	64,4
Dân tộc Kinh	37	82,2
Dân tộc thiểu số	8	17,8
Giai đoạn III	17	37,8
Giai đoạn IV	28	62,2
Hóa trị liệu	30	66,7
Chăm sóc giảm nhẹ	15	33,3

Nhận xét:

Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 62,9, lớn nhất là 84 tuổi và nhỏ nhất là 43 tuổi.

Giới nam chiếm đa số với tỷ lệ 82,2%, nữ mắc bệnh ít hơn chiếm tỷ lệ 17,8%.

Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là > 60 chiếm tỷ lệ 64,4%.

Bảng 2. Theo dõi mức độ đau và tính chất cơn đau

Mức độ đau và tính chất cơn đau	n	%	
Mức độ đau	Đau nhẹ	2	4,5
	Đau vừa	34	75,5
	Rất đau	9	20
Tính chất đau	Từng cơn	12	26,6
	Liên tục	33	73,4

Nhận xét: Đa số bệnh nhân sau hóa trị tình trạng đau vừa và rất đau chiếm 95,5%. Số bệnh nhân phải chịu cơn đau liên tục là 73,4%.

Bảng 3. Theo dõi mức độ đau và tính chất cơn đau theo điểm trung bình

Mức độ đau	Đau ≤ 5 điểm	Đau > 5 điểm	p
	43,1	70,2	< 0,001

Nhận xét: Dựa vào bảng 3 ta thấy nhóm bệnh nhân đau nặng (điểm số đau >5) có điểm trung bình

lớn hơn nhóm đau nhẹ (điểm số < 5) có ý nghĩa thống kê với (p<0,001).

Bảng 4. Đánh giá các triệu chứng đơn bệnh nhân ung thư phổi theo ESAS

Lĩnh vực	Trước điều trị	Trước khi ra viện	p
Các triệu chứng đơn và các mục khác			
Mệt mỏi	60,9	41,4	< 0,001
Buồn nôn và nôn	6,7	3,3	= 0,027
Đau	57,4	34,8	< 0,001
Khó thở	41,7	24,2	< 0,001
Rối loạn giấc ngủ	46,7	30,4	< 0,001
Mất cảm giác ngon miệng	41,5	27,4	< 0,001
Táo bón	25,9	12,6	< 0,001
Tiêu chảy	7,4	2,9	= 0,057
Tác động tài chính	65,9	51,9	< 0,001

Nhận xét: Đánh giá các triệu chứng đơn dựa vào bộ câu hỏi ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) đã chỉnh sửa để phù hợp với văn hóa Việt ta nhận thấy điểm trung bình triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn, đau, khó thở, rối loạn giấc ngủ, mất cảm giác ngon miệng, táo bón, tác động tài chính được cải thiện rõ trước và sau khi ra viện có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

Bảng 5. Điểm chất lượng cuộc sống bệnh nhân trước/sau điều trị theo bộ câu hỏi EORTC QLQ-LC13

Lĩnh vực	Trước điều trị	Trước khi ra viện	p
Ho	64,4	37,8	< 0,001
Ho ra máu	0	0	-
Đau họng	0,7	0,7	-
Khó nuốt	6,7	5,9	0,323
Thần kinh ngoại biên	2,2	1,4	0,323
Rụng tóc	9,6	8,9	0,323
Khó thở	44,9	33,1	< 0,001
Đau ngực	61,5	43,7	< 0,001
Đau tay/đau vai	31,1	21,5	= 0,001

Nhận xét: Dựa vào bảng 5 để tìm hiểu sâu hơn các triệu chứng đơn sử dụng các câu hỏi chuyên biệt dành cho BN ung thư phổi theo LC13, đặc biệt là các triệu chứng điển hình của bệnh như Ho; Khó thở; Đau ngực; Đau tay/ vai được cải thiện có ý nghĩa thống kê. Các triệu chứng khác do tỷ lệ gặp thấp nên không phân tích so sánh được.

Ghi chú: “-” là không đánh giá được.

Mặc dù cỡ mẫu nghiên cứu bé, có trường hợp BN đau nặng thêm sau điều trị, nhưng xét về tổng thể, hiệu quả giảm đau rõ rệt sau 1 tuần điều trị (không còn đau vừa và nặng) có ý nghĩa thống kê, với Pearson Chi - Square < 0,001).

BÀN LUẬN

Bảng 1 cho thấy tuổi trung bình các bệnh nhân trong ung thư phổi trong nghiên cứu là 62,9. Bệnh nhân lớn tuổi nhất là 84 tuổi và nhỏ tuổi nhất là 43 tuổi, nhóm tuổi hay mắc bệnh nhất là nhóm tuổi trên 60 tuổi. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác của Trần Đình Hà (2009) khi phân tích 123 bệnh nhân ung thư phổi thấy tỉ lệ mắc bệnh cao nhất ở lứa tuổi 40-60, Mai Trọng Khoa (2011) thấy 68% các bệnh nhân UTP trên 50 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu này là 4/1 bệnh nhân ung thư phổi thường gặp ở nam giới điều này có thể giải thích rằng nam hay hút thuốc lá hơn nữ giới.

Bảng 2 và 3 ta nhận thấy: Đa số bệnh nhân sau hóa trị tình trạng đau vừa và rất đau chiếm 95,5%. Số bệnh nhân phải chịu cơn đau liên tục là 73,4%. thấy nhóm bệnh nhân đau nặng (điểm số đau >5) có điểm trung bình lớn hơn nhóm đau nhẹ (điểm số < 5) có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$).

Bảng 4: Đánh giá các triệu chứng đơn dựa vào bộ câu hỏi ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) ta nhận thấy điểm số triệu chứng mệt mỏi giảm đáng kể trước khi điều trị và sau khi ra viện, tiếp theo là các triệu chứng khác. Trong đó giảm nhiều nhất là triệu chứng mệt mỏi, khó thở với mức giảm điểm trung bình khoảng 20 điểm.

Bảng 5: Dựa vào bảng 5 để tìm hiểu sâu hơn các triệu chứng đơn sử dụng các câu hỏi chuyên biệt dành cho BN ung thư phổi theo LC13, đặc biệt là các triệu chứng điển hình của bệnh như Ho; Khó thở; Đau ngực; Đau tay/ vai được cải thiện có ý nghĩa thống kê. Các triệu chứng khác do tỷ lệ gặp thấp nên không phân tích so sánh được.

Ghi chú: “-” là không đánh giá được.

Mặc dù cỡ mẫu nghiên cứu bé, có trường hợp BN đau nặng thêm sau điều trị, nhưng xét về tổng

thể, hiệu quả giảm đau rõ rệt sau 1 tuần điều trị (không còn đau vừa và nặng) có ý nghĩa thống kê, với Pearson Chi - Square < 0,001).

KẾT LUẬN

Độ tuổi mắc bệnh chủ yếu từ trên 60 tuổi.

Điểm số các triệu chứng đơn sau điều trị đều cải thiện có ý nghĩa thống kê sau 1 tuần điều trị.

Điều Dưỡng cần thực hiện đánh giá các triệu chứng thường xuyên khi đi buồng kịp thời phát hiện những bất thường trong quá trình điều trị.

Triệu chứng đau và mệt mỏi được cải thiện rõ rệt so sánh trước và sau khi ra viện.

Phát triển bộ câu hỏi dành riêng cho bệnh nhân người Việt tham khảo là cần thiết phù hợp văn hóa Việt và thực tế hệ thống chăm sóc sức khỏe Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McMillian, S., & Brent, J, (2002), “Symptom distress and quality of life in patients with cancer newly admitted to hospice care”. *Oncology Nursing Fourm*.1421-1428.
2. Ferrans, C.E, (1990), “Quality of life: Conceptual issues”. *Seminars in Oncology Nursing*.248-250.
3. Leak, A., Hu, J., & King, C. R, (2010), “Symptom distress, spirituality, and quality of life”.
4. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Trần Hải Bình, Nguyễn Thành Chương và cộng sự (2011). Đánh giá vai trò của FDG-PET/CT trong chẩn đoán bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ.
5. Bandyopadhyay SK (2006)-Isolated massive thyroid metastasis in lung cancer-Singapore *MedJ* 47(4): 224-226.
6. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. tr. Chapter 5.1. ISBN 9283204298.
7. Sood, A (2012). “Indoor fuel exposure and the lung in both developing and developed countries: an update”. *Clinics in chest medicine* 33 (4): 649–65. doi: 10.1016/j.ccm.2012.08.003.
8. Lu C, Onn A, Vaporciyan AA, etc, (2010). “78: Cancer of the Lung”. *Holland-Frei Cancer Medicine. People's Medical Publishing House*.ISBN 978-1-60795-014-1.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ VINOURELBINE VÀ GEMCITABINE TRÊN BỆNH NHÂN CAO TUỔI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN 74 TRUNG ƯƠNG

ĐẶNG VĂN KHOA¹, NGUYỄN VIỆT HÀ², NGUYỄN THỊ NGA³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị, tác dụng không mong muốn của phác đồ Vinorelbine và Gemcitabine trên bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn và đánh giá thời gian sống thêm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng. Từ tháng 1/2016 đến tháng 10/2017 có 98 bệnh nhân cao tuổi NSCLC giai đoạn IIIB, IV được điều trị hóa chất phác đồ Vinorelbine – Gemcitabine tại bệnh viện 74 Trung ương.

Kết quả: Độ tuổi trung bình 75.1 ± 7.8 . Đáp ứng cơ năng 75.5%, tỉ lệ đáp ứng 28.6%, đáp ứng hoàn toàn 1%, đáp ứng một phần 27.6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 87.8%, lợi ích lâm sàng 72.6%. Thời gian sống thêm trung bình toàn bộ là 10.9 ± 0.5 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm là 28.3%. Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở mức độ I, độ II: giảm bạch cầu hạt 45.9%, giảm huyết sắc tố 26.5%. Độc tính ngoài hệ tạo huyết thường gặp buồn nôn, nôn ở mức độ I (37.8%), độ II (22.4%), ít gặp hơn kể đến là tăng men gan mức độ nhẹ (7.3%), tiêu chảy mức độ nhẹ (7.3%), dị ứng chỉ gặp 2.04%.

Kết luận: Phác đồ hoá trị Vinorelbine-Gemcitabine là một phác đồ có hiệu quả và an toàn phù hợp với những bệnh nhân NSCLC cao tuổi giai đoạn IIIB-IV.

ABSTRACT

Assess the treatment results of Vinorelbine – gemcitabine chemotherapy in elder patients with advanced stage non – small cell lung cancer at National Hospital 74

Objectives: To evaluate treatment results, undesirable effects of late stage non of Vinorelbine-gemcitabine chemotherapy in elder patients with advanced stage non-small cell lung cancer at National Hospital 74. Survival and safety were determined.

Patients and methods: Single arm intervention. From January 2016 to October 2017, we enrolled 98 elder patients with advanced stage non-small cell lung cancer who received Vinorelbine-Gemcitabine chemotherapy at National Hospital 74.

Results: Median of age 75.1 ± 7.8 . Symptom response 75.5%. The response rate is 28.6%, 1% complete response, partial response 27.6%, the disease control rate reached 87.8%. Clinical benefits 72.6%. The medium overall survival was 10.9 ± 0.5 months, one-year survival 28.3%. Patients tolerated, almost toxicity is grade I and II: neutropenia 45.9%, anemia 26.5%, nausea and vomiting 37.8% in grade I, 22.4% in grade 2, 7.3% liver effects, 7.3% diarrhea, allergy 2.04%. All effects are mild and easy to adjust.

Conclusion: Chemotherapy Vinorelbine-Gemcitabine is effective, safety, appropriate for elder non-small cell lung cancer patients with advanced stage.

¹ TS. BSKII. Giám đốc Bệnh viện 74 Trung Ương

² BSKI. Trưởng Khoa Ung Bướu-Bệnh viện 74 Trung Ương

³ BS Khoa Ung Bướu -Bệnh viện 74 Trung Ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi cho đến nay là một gánh nặng cho bệnh nhân và xã hội. Ung thư phổi là một trong những loại ung thư phổ biến nhất và có tỷ lệ tử vong cao nhất trên toàn thế giới^{[1][2]}.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) chiếm trên 80% các trường hợp ung thư phổi, chủ yếu phát hiện ở giai đoạn muộn. Mục đích điều trị ở giai đoạn này là giảm thiểu triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Phương pháp điều trị chủ yếu trong giai đoạn này là các biện pháp mang tính toàn thân bao gồm hóa trị, điều trị nhắm trúng đích, miễn dịch trị liệu^[3,4].

Phác đồ điều trị giảm nhẹ lý tưởng là có hiệu quả, vô hại và dễ quản lý. Phác đồ dựa trên nền muối platin được coi là tiêu chuẩn trong điều trị bước một ở đa số bệnh nhân NSCLC tiến triển. Tuy nhiên, lợi ích về kéo dài OS và giảm nhẹ triệu chứng vẫn còn khiêm tốn, trong khi các tác dụng phụ là phổ biến. Vì vậy tìm kiếm các phác đồ thay thế có thể cải thiện chất lượng cuộc sống mà vẫn duy trì hiệu quả, luôn được nghiên cứu, đặc biệt là trên BN cao tuổi.

Một số thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã chứng minh phác đồ Vinorelbine - Gemcitabine có hiệu quả nhưng ít độc hơn khi kết hợp platin tương ứng. Tuy nhiên, một nghiên cứu^[8] so sánh VG với vinorelbine cộng với carboplatin (VC), cả hai phác đồ dùng trong thời gian 3 tuần với tối đa là 6 chu kỳ. Nghiên cứu cho thấy sự sống còn cao hơn 3 tháng và độc tính thấp hơn khi kết hợp vinorelbine và gemcitabine. Ngoài ra, vinorelbine dạng viên uống có hoạt tương tự vinorelbine truyền tĩnh mạch, loại bỏ sự khó chịu, căng thẳng, biến chứng tiềm ẩn liên quan đến đường truyền, giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị^[5,6,7] càng khẳng định hơn sự ưu việt của phác đồ VG. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ Vinorelbine và Gemcitabine trên bệnh nhân NSCLC cao tuổi, giai đoạn muộn.

Đánh giá thời gian sống thêm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 98 bệnh nhân cao tuổi NSCLC giai đoạn IIIB/IV được điều trị hóa chất phác đồ Vinorelbine - Gemcitabine từ tháng 1/2016 đến tháng 10/2017 tại Bệnh viện 74 TW.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tuổi trên 65 tuổi.

MBH là ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Chẩn đoán giai đoạn IIIB/IV theo IASLC 2009.

Chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG: PS = 0, 1, 2.

Không có chống chỉ định hóa chất.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các ung thư thứ phát tại phổi do di căn từ nơi khác đến.

Bệnh nhân bỏ điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

Bệnh nhân dị ứng với một trong các thành phần của thuốc.

Phương pháp nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ.

Bước 2: Điều trị hóa chất

Hóa chất

Vinorelbine 60 mg/m² uống ngày 1, 8.

Gemcitabin 1000mg/m² pha dung dịch Natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong 30 phút ngày 1,8.

Mỗi chu kỳ điều trị cách nhau 21 ngày, mỗi bệnh nhân điều trị tối đa 06 đợt hóa chất. Đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 2 đợt hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng bất thường.

Điều trị sau khi kết thúc 06 chu kỳ hóa chất

Đáp ứng điều trị hoặc bệnh ổn định: tiếp tục điều trị duy trì với Vinorelbine 60 mg/m² uống ngày 1, 8, 15 chu kỳ 28 ngày.

Không đáp ứng: chuyển điều trị phác đồ hóa chất khác hoặc TKI, xạ trị.

Toàn trạng kém PS 3-4: điều trị triệu chứng.

Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị.

Đánh giá đáp ứng theo "Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho u đặc" RECIST.

Đánh giá lợi ích lâm sàng của thuốc.

Bước 4: Đánh giá tác dụng không mong muốn

Đánh giá dựa theo tiêu chuẩn đánh giá phân loại độc tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO). Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt hóa trị khi có dấu hiệu lâm sàng.

Bước 5: Đánh giá thời gian sống thêm

Kết quả OS, PFS 1, 2 năm.

Kết quả sống thêm theo nhóm tuổi.

Kết quả sống thêm theo giai đoạn bệnh.

Kết quả sống thêm theo mô bệnh học.

Kết quả sống thêm theo thang điểm ECOG (PS).

Xử lý số liệu

Quản lý, phân tích thông tin và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0, thời gian sống thêm được tính theo phương pháp Kaplan – Meier.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Thông tin chung.

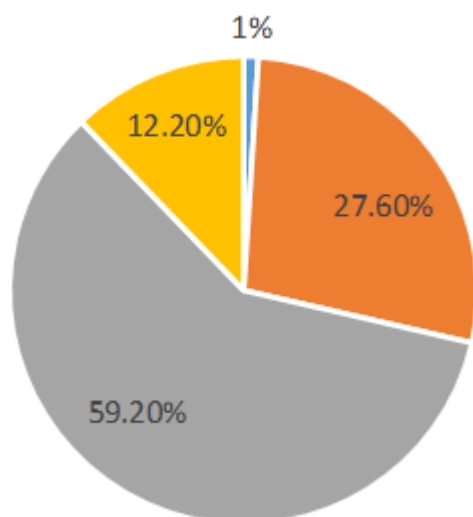
Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân		Số BN	Tỷ lệ %
Giới	Nam	80	81.6
	Nữ	18	18.4

Đáp ứng điều trị

Đáp ứng cơ năng

Bảng 2. Cải thiện triệu chứng cơ năng



- đáp ứng hoàn toàn
- đáp ứng một phần
- bệnh giữ nguyên
- bệnh tiến triển

Nhận xét:

Có 75,5 % bệnh nhân có sự thuyên giảm các triệu chứng cơ năng, trong đó có 17,3% hết hẳn các triệu chứng.

Tuổi trung bình		75.1 ± 7.8	
PS	0	14	14.3
	1	34	34.7
	2	50	51
Tình trạng hút thuốc	Có hút thuốc	79	80.6
	Không hút thuốc	19	19.4
Sút cân	Có	62	63.3
	Không	36	36.7

Nhận xét:

Tuổi: Tuổi trung bình là 75.1 ± 7.8 tuổi.

Tỉ lệ Nam/Nữ là 4.4 /1.

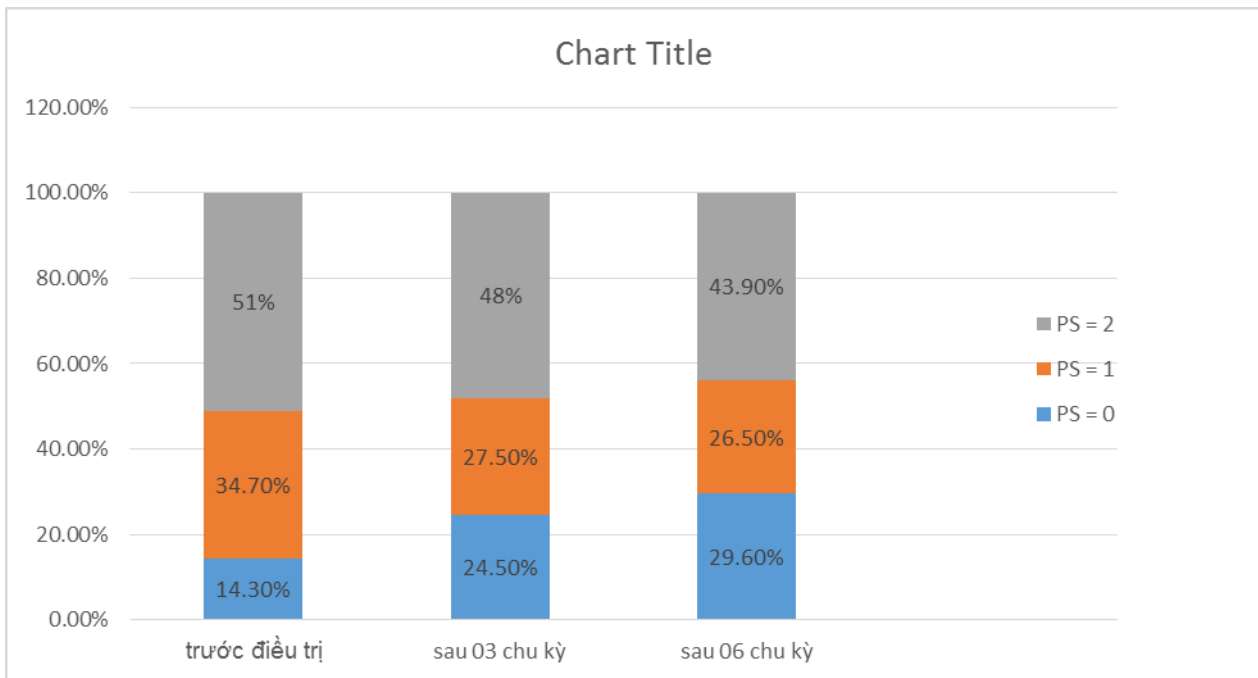
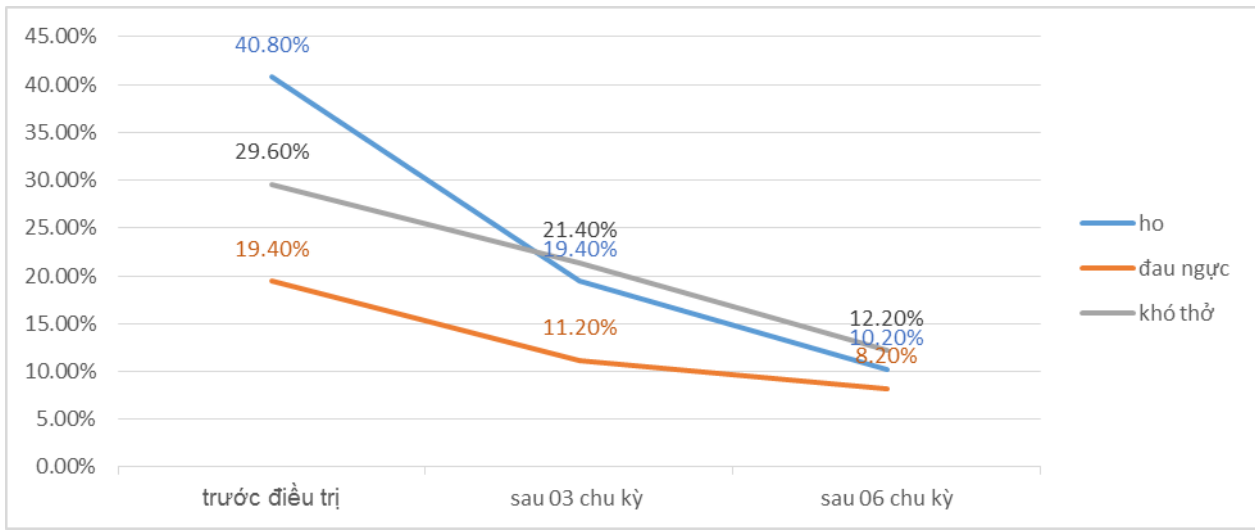
Số BN có hút thuốc chiếm 80.6%, không có trường hợp nào là nữ.

BN có PS = 2 chiếm tỷ lệ cao nhất 51,0%.

BN sút cân chiếm tỷ lệ là 63,3%.

Đánh giá lâm sàng trước và sau 03 chu kỳ, 06 chu kỳ điều trị.

Bảng 3. Đánh giá lâm sàng trước và sau 03 chu kỳ, 06 chu kỳ điều trị

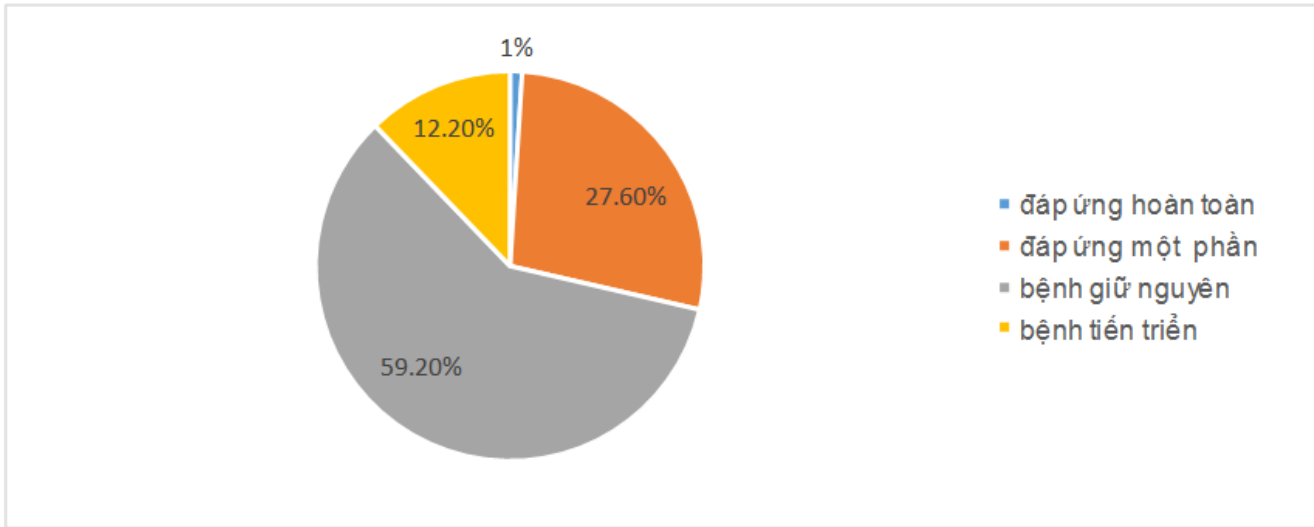


Nhận xét:

Chỉ số toàn trạng và các triệu chứng ho, đau, khó thở đều cải thiện sau điều trị, tuy nhiên chỉ có triệu chứng ho và đau là cải thiện có ý nghĩa.

Đáp ứng thực thể

Bảng 4. Đáp ứng thực thể



Nhận xét:

Có 01 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với điều trị (1.0%).

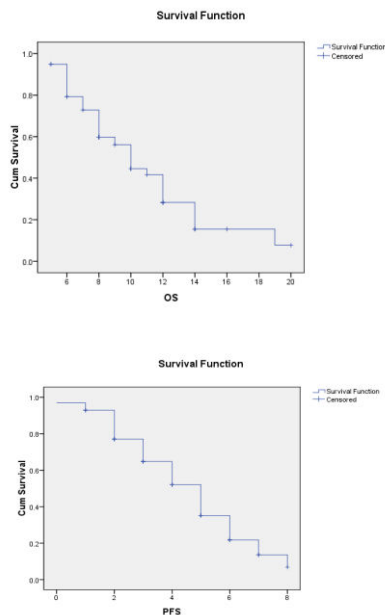
Đáp ứng một phần chiếm 27.6 %.

Tỷ lệ bệnh nhân có bệnh giữ nguyên 59.2 %.

Tỷ lệ đáp ứng tổng thể : 28.6%; Tỷ lệ kiểm soát bệnh 87.8%.

Thời gian sống thêm

Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm



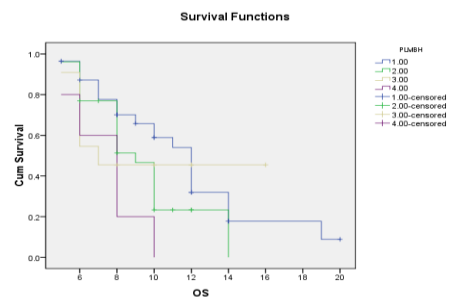
Nhận xét:

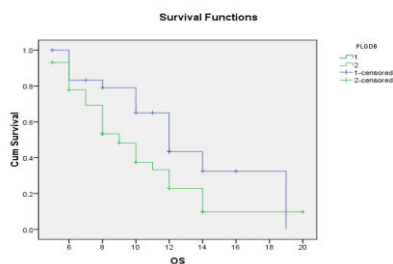
Thời gian sống thêm toàn bộ OS: 10.9 ± 0.6 tháng.

Sống thêm không tiến triển (PFS) 4.5 ± 0.2 tháng.

Tỷ lệ sống thêm một năm 28.3%.

Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm với một số yếu tố liên quan





* Log rank test

Nhận xét:

Thời gian OS theo nhóm mô bệnh học có sự khác biệt (cao nhất ở nhóm UTBM tuyến 11.7 ± 0.6 tháng và thấp nhất ở nhóm UTBMTBL 7.4 ± 0.9 tháng).

Thời gian OS theo nhóm giai đoạn bệnh có sự khác biệt (giai đoạn IIIB: 13.0 ± 1.1 tháng, giai đoạn I: 10.1 ± 0.5 tháng).

Tác dụng không mong muốn

Tác dụng phụ của thuốc trên hệ tạo huyết

Bảng 5. Tác dụng phụ của thuốc trên hệ tạo huyết

Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết.	Độ độc tính									
	0		1		2		3		4	
	BN	%	BN	%	BN	%	BN	%	BN	%
Bạch cầu	65	66.3	14	14.3	12	12.2	7	7.2	0	0
Huyết sắc tố	72	73.4	7	7.2	14	14.3	5	5.1	0	0
Bạch cầu hạt	53	54.1	12	12.2	18	18.5	8	8.2	7	7.2
Tiểu cầu	95	96.9	3	3.1	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu giảm ở mức độ I, II. Giảm huyết sắc tố gặp 26.5%, trong đó có 5.1% hạ độ III, giảm bạch cầu hạt 45.9%, trong đó có 15.3% trường hợp giảm bạch cầu độ hạt độ III và IV, có 3.1% trường hợp có giảm tiểu cầu độ I.

Tác dụng phụ của thuốc ngoài hệ tạo huyết

Bảng 6. Tác dụng phụ của thuốc ngoài hệ tạo huyết

	Độ độc tính									
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gan (GOT, GPT)	91	92.8	5	5.1	2	2.1	0	0	0	0
Thận (Creatinin, Ure)	88	89.8	4	4.1	6	6.1	0	0	0	0
Nôn, buồn nôn	39	39.8	37	37.8	22	22.4	0	0	0	0
Đi ngoài	91	92.8	3	3.1	4	4.1	0	0	0	0
Dị ứng	96	97.9	2	2.1	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Tỷ lệ buồn nôn và nôn thường gặp với độ I chiếm 37.8% và độ II là 22.4%. Có 7.3% tình trạng tăng men gan mức độ nhẹ, 10.2% tăng creatinin máu, 7.2% tiêu chảy, 2.1% nổi mẩn ngứa. Các rối loạn này ở mức độ nhẹ, tự hết hoặc kiểm soát dễ dàng bằng thuốc.

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 75.1 ± 7.8 cao hơn so với nghiên cứu của Tan (2005) là 71.3 tuổi^[8]. Về giới, tại Việt Nam tỷ lệ mắc

UTP nam: nữ khoảng 6:1 (năm 1998) và hiện nay còn 4:1, nghiên cứu của chúng tôi là 4.4:1.

Theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ có khoảng 87% UTP được nghĩ là do khối thuốc. Nghiên cứu của Phan Lê Thắng (2001) tỷ lệ hút thuốc lá là 78.4%. Nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân hút thuốc chiếm tỷ lệ 80.6%, không ghi nhận trường hợp nào là nữ hút thuốc.

Về đáp ứng triệu chứng cơ năng

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng cơ năng là 75.5% bệnh nhân có sự thuyên giảm các triệu chứng cơ năng, trong đó có 17.3% hết hẳn các triệu chứng. Các triệu chứng ho, đau ngực giảm nhiều thậm trí không còn, triệu chứng khó thở có giảm nhưng từ từ. Có 24.7% bệnh nhân có các triệu chứng không giảm và tăng lên, có lẽ ở đây chủ yếu là những trường hợp bệnh đã rất nặng, di căn nhiều nơi.

Về đáp ứng thực thể sau điều trị

Kết quả của chúng tôi cho thấy: Có 1% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn; đáp ứng một phần chiếm 27.6%. Tỷ lệ bệnh nhân có bệnh giữ nguyên 59.2%. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể: 28.6%; tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 87.8%.

Theo kết quả nghiên cứu của Tan và cộng sự (2005)^[8] đáp ứng hoàn toàn là 1.9%; tỷ lệ đáp ứng một phần là 26.1%, theo nghiên cứu của Yamamoto và cộng sự (2006), tỷ lệ đáp ứng là 30.9%^[10].

Thời gian sống thêm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm trung bình là 10.9 tháng và tỷ lệ sống một năm là 28.3%. Nghiên cứu của tác giả Tan (2005) OS là 11.5 tháng, tỷ lệ sống 1 năm là 48.9%, của tác giả Kuboka (2008) OS là 8.8 tháng, tỷ lệ sống 1 năm là 26.3%, của tác giả Yamamoto (2006) OS là 8.4 tháng, tỷ lệ sống 1 năm là 36.8%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu của Yamamoto và Kuboka có lẽ do chúng tôi chọn BN điều trị từ 3 đợt hóa chất trở lên trong khi các tác giả chọn cả BN điều trị chỉ 1 đợt hóa chất. Tuy vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi lại thấp hơn của tác giả Tan, có thể giải thích do số BN cao tuổi được chẩn đoán ở giai đoạn IV, có KPS < 80 chiếm tỉ lệ cao hơn nên đã làm ảnh hưởng đến tỉ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của nhóm BN này^[8,10,11].

Thời gian sống thêm dài nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 24 tháng.

Một số tác dụng phụ của phác đồ

Trong một nghiên cứu của Tan (2005) cho thấy phác đồ Vinorelbine – Gemcitabine có độc tính thấp giảm bạch cầu độ III, IV gặp 23.4 %, viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm gặp 16%^[11]. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt theo ghi nhận ở 50-80% theo các nghiên cứu, trong đó hạ độ III, IV chiếm tỷ lệ từ 20% – 30%^[8,10,11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều dung nạp tốt, tỷ lệ độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu gặp ở mức độ I và độ II, độc tính độ III và IV chiếm tỉ lệ rất thấp. Trong số các độc tính nặng độ III và IV, hay gặp nhất là độc tính lên dòng bạch cầu (gặp ở 15.3% trường hợp). Tuy nhiên không có bệnh nhân nào tử vong do tác dụng phụ này, hầu hết các bệnh nhân đều hồi phục nhanh và tiếp tục điều trị theo đúng chu kỳ.

Tỷ lệ buồn nôn và nôn là một biến chứng thường gặp với độ I chiếm 37.8 % và độ II là 22.4 %. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra có 7.3% tình trạng tăng men gan mức độ nhẹ, 10.2% tăng creatinin, 7.2% tiêu chảy nhẹ, 2.1% nổi mẩn ngứa.

Các tác dụng phụ này hầu hết ở mức độ nhẹ và vừa, cho thấy độc tính của phác đồ hoàn toàn chấp nhận được.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 98 bệnh nhân NSCLC cao tuổi, giai đoạn muộn IIIB/IV được điều trị phác đồ Vinorelbine-Gemcitabin tại bệnh viện 74 Trung ương trong khoảng thời gian từ tháng 1/ 2016 đến tháng 10/ 2017, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

Tỉ lệ đáp ứng điều trị

Đáp ứng cơ năng 75.5%, tỉ lệ đáp ứng 28.6%, đáp ứng hoàn toàn 1%, đáp ứng một phần 27.6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 87.8%, lợi ích lâm sàng 72.6%.

Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm trung bình toàn bộ 10.9 ± 0.5 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 28.3%.

Tác dụng không mong muốn của phác đồ

Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở mức độ I, độ II: giảm bạch cầu hạt 45.9%, giảm huyết sắc tố 26.5%. Độc tính nặng độ III, độ IV gặp với tỉ lệ rất thấp (hạ bạch cầu hạt độ III 8.2%, độ IV là 7.2%). Không gặp hạ tiểu cầu độ II, III, IV.

Độc tính ngoài hệ tạo huyết thường gặp buồn nôn, nôn ở mức độ I (37.8%), độ II (22.4%), ít gặp hơn kể đến là tăng men gan mức độ nhẹ (7.3%), tiêu chảy mức độ nhẹ (7.3%), dị ứng chỉ gặp 2.04%. Các

tác dụng phụ này tự ổn định hoặc nhanh hồi phục sau khi điều chỉnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al [homepage on the Internet]. GLOBOCAN 2012 - Lung cancer incidence and mortality worldwide. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed September 15, 2015.
2. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC)-World Health Organization; 2014.
3. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1997; 15 (8): 2996-3018.
4. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83 (5): 584-594.
5. Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol*. 2008; 19 (2): 212-222.
6. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15 (1): 110-115.
7. Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer*. 2006; 94 (8):1122-1129.
8. Tan EH, Rolski J, Grodzki T, et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2009; 20 (7):1249-1256.
9. Barlesi, F. and J.L. Pujol, Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials. *Lung Cancer*, 2005. 49(3): p. 289-98.
10. Yamamoto, N., et al., Randomized phase II study of carboplatin/gemcitabine versus vinorelbine/gemcitabine in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 0104. *Cancer*, 2006. 107(3): p. 599-605.
11. Kubota, K., et al., Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*, 2008. 9(12): p. 1135-42.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DI CĂN XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI XẠ HÌNH XƯƠNG BẰNG TC- 99m - MDP TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

NGUYỄN TIẾN ĐỒNG¹, PHẠM CẨM PHƯƠNG², TRẦN ĐÌNH HÀ¹, HOÀNG HÀ GIANG³, VŨ THỊ LUYỀN³

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư phổi được xạ hình xương tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian 1/1/2015- 31/05/2018.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu cắt ngang trên kết quả xạ hình xương của 1648 bệnh nhân ung thư phổi trong thời gian 1/1/2015- 31/05/2018.

Kết quả: 1648 bệnh nhân ung thư phổi (nam/ nữ: 3/1), phân bố trong độ tuổi từ 16 - 90, tập trung chủ yếu ở độ tuổi 50 - 69 (72,2%). 38,2% bệnh nhân có di căn xương. Các vị trí tổn thương thường gặp nhất là vùng ngực (76,2%), cột sống (72,3%), xương chậu với 46,3%, ít gặp hơn ở xương chi (28,5%) và xương sọ (14,9%). Trong tổng số 2007 vị trí tổn thương xương theo giải phẫu có 1431 (71,3%) tổn thương nằm ở hệ xương trục (gồm xương sọ, xương cột sống, xương sườn, xương ức). Tổn thương di căn phát hiện bởi xạ hình xương đặc trưng bởi tăng hoạt độ phóng xạ, chủ yếu là đa ổ (80,1%) và không đối xứng 2 bên.

Kết luận: Xương là vị trí di căn phổ biến của ung thư phổi. Các vị trí di căn tỉ lệ cao là xương cột sống, xương sườn, xương chậu, xương sọ. Tổn thương chủ yếu là ở bộ xương trục, đa ổ, tăng hoạt độ phóng xạ và không đối xứng. Xạ hình xương là phương pháp chẩn đoán hình ảnh quan trọng để chẩn đoán di căn xương.

Từ khóa: Xạ hình xương, di căn xương, ung thư phổi, Tc 99m MDP.

ABSTRACT

Study of characterizes skeletal metastasis in lung cancer patients by bone scintigraphy with TC- 99m MDP at Bach Mai Hospital

Objective: Describe characterizes of skeletal metastasis in lung cancers detected by bone scintigraphy at Nuclear Medicine and Oncology Center - Bach Mai hospital from 1/1/2015 to 31/05/2018.

Methods: A cross-sectional retrospective cohort study on bone scintigraphy results of 1648 lung cancer patients from 1/1/2015 to 31/5/2018.

Results: Among 1648 lung cancer patients (male/female: 2,7/1), the age is from 16 to 90 years old, focusing on 50-69 years old (72.2%). 38.2% of patients had bone metastasis. The predilection sites for metastases from lung cancers appear to be in the thoracic bones (76.2%), followed by vertebrae (72.3%), pelvis (46.3%), extremities (28.5%), skull (14.9%). In total 2007 metastatic lesions were detected, among them 1431 (71.3%) were distributed in axial skeleton (including skull, spines, ribs, breastbone). Bone metastases detected by bone scintigraphy are characterized by increasing activity of radioactivity, being mainly multifocal (80.1%) and asymmetric.

Conclusion: Bone metastases are common in lung cancer. The most common sites of bone metastases are thoracic bones, vertebrae, pelvis, extremities and skull. Almost bone lesions are increased radioactivity, multiple sites and asymmetric. Bone scintigraphy is the very important imaging modality used in the evaluation of bone metastases.

Keyword: Bone scintigraphy, bone metastasis, scintigraphy, lung cancer, Tc 99m MDP.

¹ Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai

² PGS.TS. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai

³ Sinh viên Khoa Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến nhất và là ung thư gây tử vong hàng đầu ở cả nam và nữ trên thế giới trong một vài thập kỷ gần đây. Theo ước tính của GLOBOCAN, có 1,8 triệu ca mắc mới trong năm 2012 (chiếm 12,9% trong tổng số ca mắc mới ung thư), trong đó 58% thuộc khu vực các nước kém phát triển^[1].

Ung thư phổi di căn xương là khi tế bào ung thư có nguồn gốc từ phổi di chuyển đến xương, phát triển và xâm lấn vào xương, gây ảnh hưởng tới xương. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư di căn xương có nguồn gốc từ phổi đứng hàng thứ 3 sau vú và tiền liệt tuyến^[2]. Tỷ lệ ung thư phổi di căn xương theo các nghiên cứu trên thế giới dao động từ 30 - 40%^[3].

Chẩn đoán ung thư phổi di căn xương phải dựa trên nhiều phương pháp thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh,... Hiện nay, phương pháp cận lâm sàng có giá trị cao trong phát hiện ung thư di căn xương là chụp PET/MRI, PET/CT hoặc ghi hình xương bằng đồng vị phóng xạ (xạ hình xương). Xạ hình xương dựa trên nguyên lý chuyển hóa của vùng xương tổn thương đang sửa chữa nên có thể đánh giá sớm được tổn thương thứ phát trên hệ xương và ghi hình được toàn bộ hệ xương hơn là các phương pháp chụp hình bằng tia phóng xạ (X - quang, chụp cắt lớp vi tính) hay chụp cộng hưởng từ, ngoài ra giá thành rẻ hơn và thời gian thực hiện nhanh hơn chụp PET/CT.

Tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai, xạ hình xương là phương pháp đầu tay để xác định các tổn thương di căn xương trên bệnh nhân ung thư phổi. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: Nghiên cứu đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư phổi được xạ hình xương bằng Tc- 99m- MDP tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu- Bệnh viện Bạch Mai với mục tiêu:

Mô tả đặc điểm tổn thương xương phát hiện bằng xạ hình xương ở bệnh nhân ung thư phổi.

-Xác định vai trò của xạ hình xương trong chẩn đoán ung thư phổi di căn xương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Đối tượng nghiên cứu**

Bệnh nhân ung thư phổi được xạ hình xương của tại Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2015 đến 31/05/2018.

Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu, mô tả, cắt ngang.

Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập thông tin từ kết quả chụp xạ hình xương của 1648 bệnh nhân ung thư phổi được lưu trữ tại cơ sở.

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được thống kê bằng phần mềm EXCEL 2013 và phân tích bằng SPSS 20.0.

Đạo đức nghiên cứu

Thông tin của đối tượng nghiên cứu được đảm bảo giữ bí mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

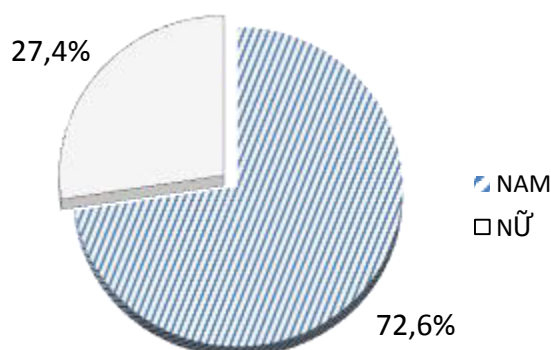
Kỹ thuật chụp xạ hình xương

Thiết bị: Máy gamma.

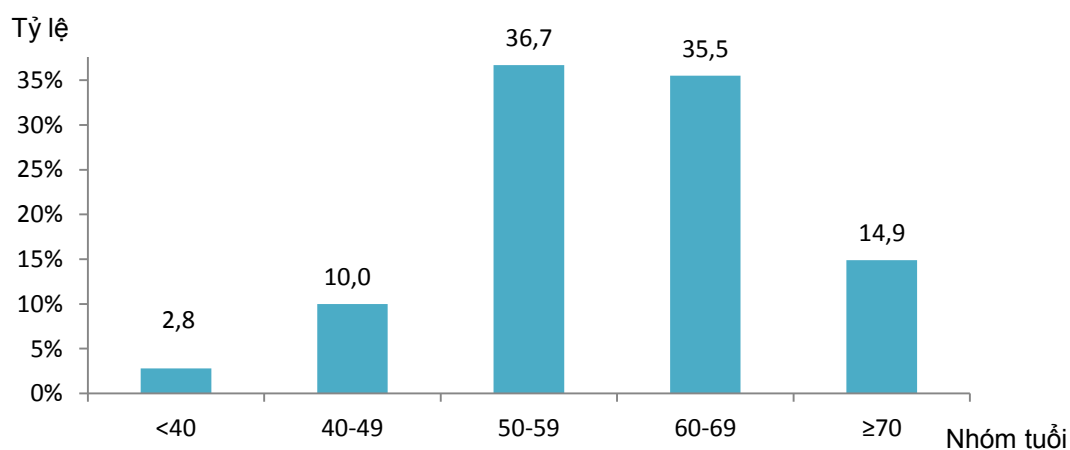
Dược chất phóng xạ: Technetium-99m-methylen disphosphanate (Tc-99m – MDP) do viện nghiên cứu hạt nhân Đà Lạt cung cấp.

Liều dược chất phóng xạ: 20mCi/ bệnh nhân; tiêm tĩnh mạch. Ghi hình vào thời điểm 2,5 - 3 giờ sau tiêm.

Quá trình thực hiện: chuẩn bị bệnh nhân, tiêm dược chất phóng xạ, sau 3 giờ thực hiện chụp trên máy Gamma Camera sau đó xử lý, tổng hợp hình ảnh.

KẾT QUẢ**Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu****Biểu đồ 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới tính**

Nhận xét: Số bệnh nhân nam giới nhiều hơn nữ giới, tỷ lệ nam/ nữ là 2,7/1

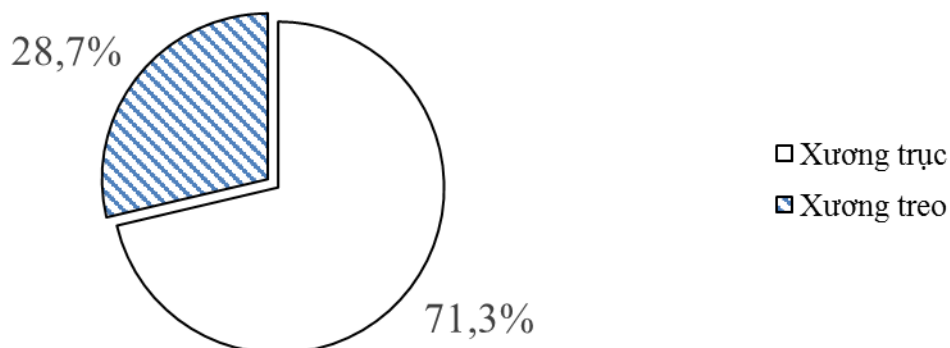
**Biểu đồ 2. Phân bố đối tượng bệnh nhân theo nhóm tuổi (n=1648)**

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là 59,8 tuổi, phần lớn trường hợp thuộc nhóm tuổi từ 50 đến 69, chiếm đến 72,2%. Nhóm tuổi ít gặp nhất là nhóm < 40 tuổi (2,8%).

Đặc điểm tổn thương xương của bệnh nhân ung thư phổi**Bảng 1. Đặc điểm tổn thương xương trên bệnh nhân ung thư phổi (n=1648)**

Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Không tổn thương	767	46,5
Tổn thương thứ phát	629	38,2
Tổn thương nghi ngờ thứ phát	131	7,9
Tổn thương khác	137	8,3
Tổng	1648	100

Nhận xét: Trong tổng số 1648 bệnh nhân ung thư phổi được xạ hình xương, có 767 bệnh nhân không phát hiện có tổn thương xương, chiếm 46,5%; 629 bệnh nhân tổn thương thứ phát phát tại xương chiếm 38,2%; còn lại là nghi ngờ thứ phát và tổn thương xương khác lần lượt là 7,9% và 8,3%.



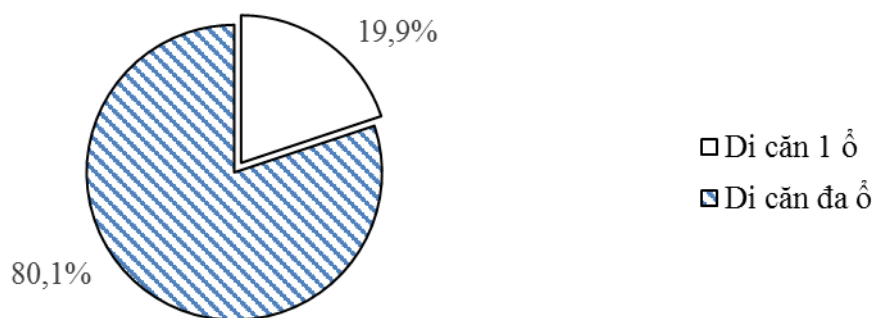
Biểu đồ 3. Phân bố di căn theo vị trí giải phẫu (n=2007)

Nhận xét: Trong tổng số 2007 tổn thương xương trên xạ hình của 1648 bệnh nhân, đa số tổn thương ở hệ xương trục (gồm: xương sọ, xương cột sống, xương sườn, xương ức), chiếm 71,3%; 28,7% tổn thương nằm ở hệ xương treo (xương chi trên và xương chi dưới).

Bảng 2. Đặc điểm phân bố tổn thương xương theo vùng (n=629 bệnh nhân có di căn xương)

Vị trí	n	%
Xương vùng ngực (sườn, ức, vai, đòn)	479	76,2
Xương cột sống (cột sống cổ, cột sống ngực, cột sống thắt lưng)	455	72,3
Xương vùng chậu	291	46,3
Xương chi (cánh tay, cẳng tay, đùi, cẳng chân)	179	28,5
Xương sọ	94	14,9

Nhận xét: Vị trí di căn hay gặp nhất là xương vùng ngực và cột sống (76,2% và 72,3%). Các vị trí di căn ít gặp nhất là xương chi và sọ (28,5% và 14,9%) .



Biểu đồ 4. Phân bố di căn theo đơn ổ và đa ổ

Nhận xét: Trong tổng số 629 bệnh nhân có tổn thương thứ phát trên xạ hình xương, đa số trường hợp là tổn thương đa ổ, chiếm 80,1%, có 19,9% trường hợp có tổn thương đơn ổ.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu đã đánh giá tổn thương trên xạ hình xương của 1648 bệnh nhân ung thư phổi được xạ hình xương tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, trong đó tỷ lệ nam giới (72,6%) gấp 2,7 lần tỷ lệ nữ giới. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Yang Zhou và cộng sự trên 2021 bệnh nhân ung thư phổi ở Bệnh viện Đại học Nanchang công bố 8/2017 chỉ ra sự phân bố giới tính 72,7% nam và 27,3% nữ, nghiên cứu của G. Antuleska trên 173 bệnh nhân ung thư phổi năm 2014 cho kết quả 76,3% nam, 23,7% nữ^[4,5].

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi từ 16 - 90 tuổi, phần lớn trường hợp thuộc nhóm tuổi 50 - 69 tuổi (72,2%) và tuổi trung bình là 59,8. Cũng theo nghiên cứu của Parvaiz A Koul thực hiện tại bang Kashmir của Ấn Độ cho thấy tuổi của bệnh nhân ung thư phổi trong khoảng từ 14 đến 85, trung bình là 58,3 ở nam và 53,3 ở nữ; phần lớn thuộc nhóm tuổi 50 - 70 với 60,6%^[6]. Nghiên cứu F. Bada trên 830 bệnh nhân ung thư phổi ở Trung tâm nghiên cứu bệnh viện ung thư Shaukat Khanum Memorial, Pakistan cũng cho kết quả tương đồng về độ tuổi trung bình của các bệnh nhân ung thư phổi là 59,8 tuổi và dao động trong khoảng 18 - 90 tuổi^[7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ ung thư phổi có tổn thương di căn xương là 38,2% tương đồng với tỷ lệ ung thư phổi di căn xương trung bình trên thế giới (30 - 40%), cao hơn so với 23,9% theo nghiên cứu của Zhou Y., Yu Q.-F., Peng A.-F. và cộng sự (2017) trên 2021 bệnh nhân ung thư phổi và thấp hơn 52,4% theo nghiên cứu của M. V. Merrick and J. M. Merrick năm 1986 trên 587 bệnh nhân ung thư phổi^[3,4,8]. Sự khác nhau này có khả năng là do sự khác nhau về thể bệnh ung thư phổi, giai đoạn bệnh ung thư phổi cũng như quần thể bệnh trong các nghiên cứu.

Đánh giá về chi phí y tế, trong một nghiên cứu công bố năm 2007 của Kathy L. Schulman MA cho thấy chi phí điều trị bệnh nhân ung thư phổi có di căn xương gấp khoảng 1,6 lần so với không có di căn xương (65287 đô la Mỹ so với 41700 đô la Mỹ), điều này thể hiện bệnh nhân ung thư có di căn xương phải chịu những gánh nặng không chỉ về thể chất mà cả những áp lực kinh tế ngay cả ở những nước phát triển^[9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do hạn chế với đối tượng nghiên cứu là kết quả của xạ hình xương nên chưa thống kê được về chi phí, chúng tôi hi vọng sẽ thực hiện các nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này.

Đánh giá vị trí di căn xương trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy tổn thương thường hay gặp ở hệ xương trục (71,3%), cao hơn so với hệ xương

treo là xương chi trên, chi dưới (28,7%). Nghiên cứu của Shamim M F Begum trên 123 bệnh nhân ung thư phổi tại Bangladesh năm 2014 cũng chỉ ra kết quả tương tự với tỷ lệ di căn ở hệ xương trục cao (78,8%) và di căn ở hệ xương treo (21,2%)^[10]. Điều này có thể giải thích do trong ung thư phổi di căn xương, di căn dễ dàng xảy ra ở một xương trục thông qua hệ thống tĩnh mạch sống ở giai đoạn đầu của bệnh và sau đó tại một xương treo ở giai đoạn tiến triển hơn, bằng cơ chế này, theo nghiên cứu của Rawnak Afrin và cộng sự cũng đã chỉ ra tiên lượng bệnh ở bệnh nhân có di căn đến các xương treo là kém hơn so với xương trục^[11].

Xét về phân bố di căn theo vùng, nghiên cứu chỉ ra vị trí di căn hay gặp nhất là xương vùng ngực và cột sống (trên 70%); ít gặp ở xương chi (28,5%) và xương sọ (14,9%). Nghiên cứu của Changyin Wang tại Trung Quốc năm 2015 trên 460 bệnh nhân ung thư phổi cũng chỉ ra các vị trí có tỷ lệ di căn xương cao nhất là vùng ngực và cột sống nhưng với tỷ lệ thấp hơn (27,8% và 39,7%)^[12].

Trong số 629 trường hợp có tổn thương thứ phát trên xạ hình xương, có 504 trường hợp tương ứng với 80,1% là tổn thương đa ổ. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Sugiura và cộng sự công bố năm 2008, phát hiện 99 trường hợp trong tổng số 118 trường hợp, tương ứng với 84% có tổn thương dạng thứ phát đa ổ^[13]. Báo cáo tổng quan hồi cứu của M. Kuchuk năm 2013 dựa vào các báo cáo trên Pubmed từ năm 1977 đến năm 2012 cũng chỉ ra tỷ lệ bệnh nhân tổn thương thứ phát đa ổ trên xạ hình xương ở bệnh nhân ung thư phổi là 80% so với đơn ổ là 20%, tương đồng với kết quả của chúng tôi^[14].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 1648 bệnh nhân ung thư phổi được xạ hình xương bằng Tc 99m-MDP tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2015 đến 31/05/2018 cho thấy:

Tỷ lệ bệnh nhân nam nhiều hơn nữ (tỷ lệ nam/ nữ là 3/1), phân bố trong độ tuổi từ 16 - 90, tập trung chủ yếu ở độ tuổi 50 - 69 (72,2%).

38,2% bệnh nhân có di căn xương. Các vị trí tổn thương thường gặp nhất là vùng ngực (76,2%), cột sống (72,3%), xương chậu với 46,3%, ít gặp hơn ở xương chi (28,5%) và xương sọ (14,9%).

Trong tổng số 2007 vị trí tổn thương xương theo giải phẫu có 1431 (71,3%) tổn thương nằm ở hệ xương trục (gồm xương sọ, xương cột sống, xương sườn, xương ức).

Tổn thương di căn phát hiện bởi xạ hình xương đặc trưng bởi tăng hoạt độ phóng xạ, chủ yếu là đa ổ (80,1%) và không đối xứng 2 bên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. và cộng sự. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386.
2. Milovanovic I.S., Stjepanovic M., và Mitrovic D. (2017). Distribution patterns of the metastases of the lung carcinoma in relation to histological type of the primary tumor: An autopsy study. *Ann Thorac Med*, 12 (3), 191-198.
3. Coleman R.E. (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Reviews*, 27(3), 165–176.
4. Zhou Y., Yu Q.-F., Peng A.-F. và cộng sự. (2017). The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. *Sci Rep*, 7.
5. Antuleska-Belčeska G., Petrović S. và cộng sự. (2014). Demographic characteristics of lung cancer. *Acta Medica Medianae*, 53(2), 40-48.
6. Koul P.A., Kaul S.K., Sheikh M.M. và cộng sự. (2010). Lung cancer in the Kashmir valley. *Lung India*, 27(3), 131–137.
7. Badar F., Meerza F., Khokhar R.A. và cộng sự. (2006). Characteristics of lung cancer patients- the Shaukat Khanum Memorial experience. *Asian Pac J Cancer Prev*, 7(2), 245-248.
8. Merrick M.V. và Merrick J.M. (1986). Bone scintigraphy in lung cancer: a reappraisal. *Br J Radiol*, 59(708), 1185–1194.
9. Schulman K.L. và Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *Cancer*, 109(11), 2334–2342.
10. Begum S.M.F., Jabin Z., Perveen R. và cộng sự. (2016). 99m Tc–MDP Bone Scan in Lung Cancer: Predilection Sites for Metastasis. *Bangladesh Journal of Nuclear Medicine*, 17(2), 120–124.
11. Afrin, R., Haque, F., Biswas, S., Hossain, S., & Jahan, M. (2017). Role of Whole-Body Tc 99m MDP Bone Scintigraphy for Evaluating Skeletal Metastasis in Patients with Lung Cancer. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 42(3), 132-136.
12. Wang C., Shen Y., và Zhu S. (2015). Distribution Features of Skeletal Metastases: A Comparative Study between Pulmonary and Prostate Cancers. *PLOS ONE*, 10(11), e0143437.
13. Sugiura H., Yamada K., Sugiura T. và cộng sự. (2008). Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res*, 466(3), 729–736.
14. Kuchuk M., Addison C.L., Clemons M. và cộng sự. (2013). Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. *J Bone Oncol*, 2(1), 22–29.
- 15.

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

HOÀNG TRỌNG TÙNG¹, BÙI CÔNG TOÀN², NGUYỄN THỊ BÍCH PHƯƠNG³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú tại bệnh viện K.

Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, có theo dõi dọc. Từ 01/2014 đến tháng 08/2018 có 45 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời; bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo "Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc" (RECIST), độc tính của phác đồ theo tiêu chuẩn NCI 2.0 – WHO và thời gian sống thêm.

Kết quả: Tuổi trung bình là $46,1 \pm 6,2$. Tỷ lệ nam/nữ là 44/1. Đau ngực là triệu chứng hay gặp nhất với 37,8%. Kích thước u trung bình là $2,6 \pm 0,7$ cm; tỷ lệ di căn hạch là 68,9%. UTBM tế bào nhỏ là thể mô bệnh học hay gặp nhất với 95,6%. 91,2% bệnh nhân được dùng liều hóa chất 85 - 100% liều chuẩn. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 97,8%, đáp ứng hoàn toàn đạt được 77,8%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ là 15,2 và 24,3 tháng.

Phác đồ thường gặp độc tính độ I và II, các độc tính nặng độ III và IV ít gặp. Các độc tính kéo dài suy tim, xơ phổi gặp 2,2% và chỉ gặp ở mức độ I.

Kết luận: Điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú bằng hóa xạ trị đồng thời có tính khả thi, tỷ lệ đáp ứng cao và độc tính chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú, small cell lung cancer limited stage, concurrent chemoradiation.

ABSTRACT

Results of concurrent chemoradiation for limited-stage small cell lung cancer patients at K Hospital

Objectives: To evaluate initial results of concurrent chemoradiation for limited-stage small cell lung cancer.

Patients and Methods:

Clinical trial, no control group. From January 2014 to July 2017, we enrolled 45 limited-stage small cell lung cancer. All patients were treated concurrent chemoradiation – thoracic RT 60Gy – 2Gy/ fraction plus Etoposide-Cisplatin x 4 cycles. We assessed response rate, survival and toxicity.

Results: Clinical features: median of age 46,1. Almost patients were male (97,8%). Chest pain is the most common symptoms (37,8%). The average tumor size is 2.6cm. Mediastinal node metastasis rate was 68,9%. Small cell carcinoma has highest rate 95,6%. Efficacy: 91,2% of patients were treated with 85 - 100% standard dose of chemotherapy. Overall response rate was 97,8%. Complete response rate was high with 77,8%. Median of the progression-free survival was 15,2 months and overall survival was 24,3 months.

Treatment was well tolerated. The most common toxicity was neutropenia, almost grade I and II, other toxicities were less common. Heart failure and lung fibrosis was 2,2% and mild with no symptoms.

¹ ThS. Phó Trưởng Khoa Xạ 3 - Bệnh viện K

² PGS.TS. Bệnh viện K

³ ThS.BS. Khoa Nội 1 - Bệnh viện K

Conclusion: *Concurrent chemoradiation for limited-stage small cell lung cancer is feasible and high efficacy.*

Keywords: *limited-stage small-cell lung cancer, concurrent chemoradiation, thoracic RT with chemotherapy.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng đầu trong các bệnh ung thư. Theo thống kê của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (GLOBOCAN 2012), ước tính hàng năm có khoảng 1,8 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 12,9% trong tổng số tất cả các bệnh ung thư và chiếm gần 27% trong tổng số ca tử vong do ung thư nói chung^{[1],[2]}. Ở nam giới, UTP là ung thư có tỷ lệ mắc cao nhất (1,2 triệu ca mới mắc, chiếm 16,7% trong tổng số ung thư mới mắc ở nam giới), đặc biệt ở đông Âu và đông Á. Ở nữ giới tỷ lệ mắc thấp hơn và khác nhau ở từng vùng, cao nhất ở Bắc Mỹ và Bắc Âu.

Ung thư phổi được chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKPTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN), trong đó UTPTBN chiếm 15 - 20%^[3]. UTPTBN mang các đặc điểm khác biệt so với các nhóm còn lại là bệnh lý ác tính với tiên lượng xấu, với sự phát triển nhanh, di căn xa sớm nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời^[4]. Hóa xạ trị đồng thời là phương pháp có thể điều trị khỏi bệnh đối với bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú. Phác đồ đã được áp dụng điều trị ở nhiều nước như Nhật Bản, Canada, Mỹ, Châu Âu, ... và đã chứng minh hiệu quả làm hạn chế tái phát sớm, tăng thời gian sống thêm, giảm được liều lượng và độc tính của thuốc. Tại Việt Nam, phác đồ hóa xạ trị đồng thời UTPTBN giai đoạn khu trú đã được áp dụng điều trị trong vài năm trở lại đây, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào báo cáo hiệu quả điều trị của phác đồ. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện K từ 01/2014 đến 07/2018.

Đánh giá kết quả điều trị bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời nhóm bệnh nhân trên.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Chẩn đoán: Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú theo AJCC lần thứ 7- 2010.

Kết quả mô bệnh học: Ung thư biểu mô tế bào nhỏ.

Được điều trị bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời.

Thể trạng chung tốt (PS từ 0-2 theo thang điểm của WHO).

Tình nguyện tham gia nghiên cứu và có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Từ 01/2014 đến tháng 08/2018 chúng tôi lựa chọn được 45 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại những bệnh nhân không đủ điều kiện trên.

Phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn.

Bước 2: Điều trị hóa xạ trị đồng thời

Hóa - xạ trị đồng thời: Xạ trị được tiến hành đồng thời cùng với hóa trị và tiếp tục điều trị đủ liều ở các chu kỳ tiếp theo của phác đồ.

Xạ trị: Bắt đầu ngay từ chu kỳ đầu của hóa trị và tiếp tục xạ trị đến khi đủ liều. Tổng liều xạ là 60Gy, phân liều 2Gy/ngày, 5 ngày/1 tuần.

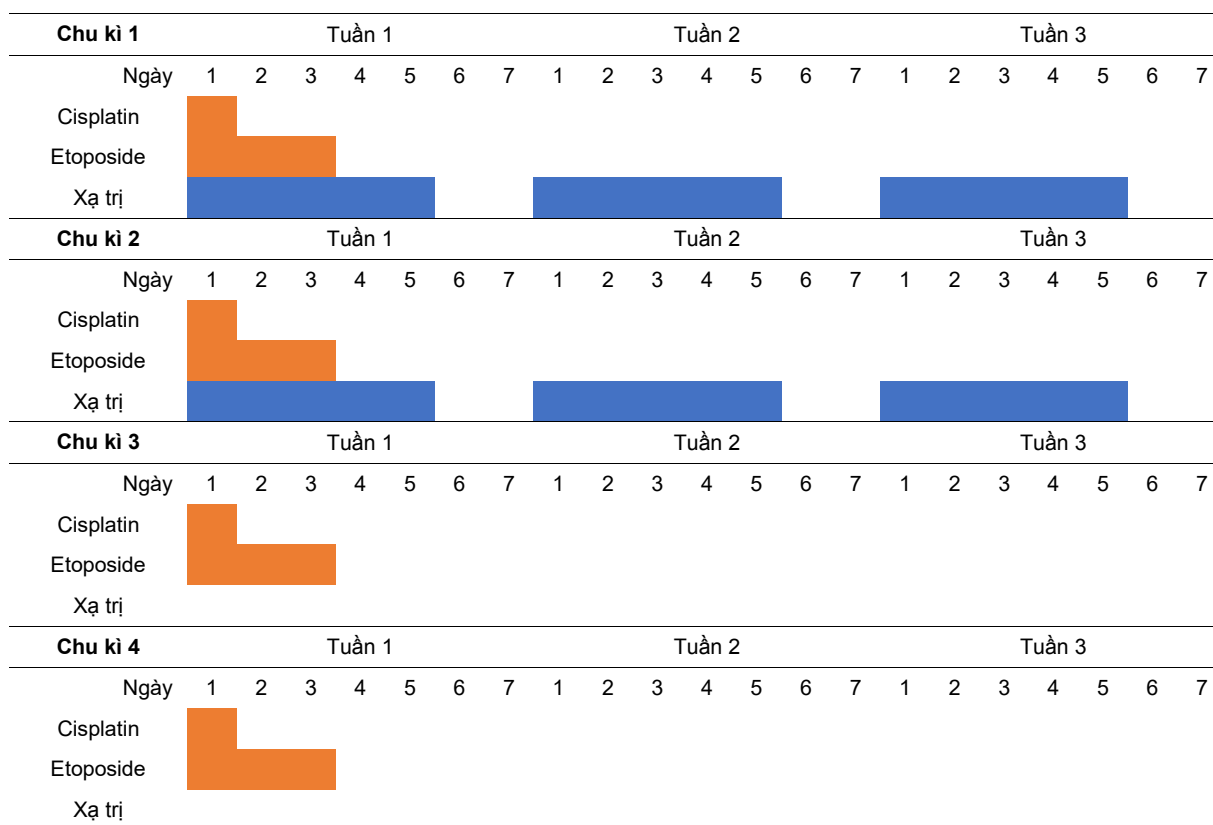
Hóa trị: Phác đồ Etoposide – Cisplatin (EP)^[5].

+ Cisplatin 80mg/m² da, truyền TM (1-2 giờ) ngày 1.

+ Etoposide 100mg/m² da, truyền TM (30-60 phút) ngày 1-3.

Chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ. 2 chu kỳ đầu tiên sẽ tiến hành cùng với xạ trị.

Sơ đồ điều trị



Bước 3: Đánh giá hiệu quả điều trị

Đánh giá đáp ứng theo “Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc” (RECIST):

- + Đáp ứng hoàn toàn (ĐƯHT): Biến mất tất cả các tổn thương.
- + Đáp ứng một phần (ĐƯMP): Giảm $\geq 30\%$ tổng ĐKLN tất cả các tổn thương.
- + Bệnh giữ nguyên: Giảm $< 30\%$ hoặc tăng $< 20\%$ tổng ĐKLN các tổn thương.
- + Bệnh tiến triển: Tăng $\geq 20\%$ tổng ĐKLN các tổn thương hoặc xuất hiện tổn thương mới.
- Đánh giá các độc tính của phác đồ theo tiêu chuẩn của WHO – NCI 2.0.

- Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ bằng phương pháp Kaplan-Meier.

Xử lý số liệu

Nhập số liệu, làm sạch, mã hóa số liệu: dùng phần mềm SPSS 16.0

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn.

So sánh trung bình: Test ANOVA ($p < 0,05$). So sánh tỷ lệ: Test Chi square ($p < 0,05$)

KẾT QUẢ

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

Đặc điểm lâm sàng

Tuổi, giới

Tuổi trung bình là $46,1 \pm 6,2$. Tuổi cao nhất là 68 và thấp nhất là 34 tuổi.

Độ tuổi gặp nhiều nhất là 41 - 50 tuổi chiếm 60,1%.

Nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu (97,8%) với 44/45 bệnh nhân.

Triệu chứng lâm sàng

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đau ngực	17	37,8
Ho	11	24,5

Khàn tiếng	1	2,2
Không có triệu chứng	16	35,5
Chỉ số toàn trạng		
ECOG = 0	24	53,3
ECOG = 1	21	46,7

Nhận xét:

Triệu chứng thường gặp nhất là đau ngực chiếm 37,8%. Số bệnh nhân không có triệu chứng chiếm khá cao 35,5%.

Chỉ số toàn trạng ECOG = 0 chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%.

Xét nghiệm cận lâm sàng

Cắt lớp vi tính

Bảng 2. Đặc điểm trên CLVT

n = 45	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Kích thước u		
< 3cm	21	46,7
3 – 5cm	17	37,7
> 5cm	7	15,6
Bờ khối u		
Rõ nét	1	4,4
Nham nhở, không đều	44	95,6
Xâm lấn tổ chức		
Không xâm lấn	26	57,8
Xâm lấn xung quanh	19	42,2
Hạch trung thất		
Có	31	68,9%
Không	14	31,1%

Nhận xét:

Kích thước u trung bình là 2,6 ± 0,7cm. Kích thước nhỏ nhất là 1cm, lớn nhất là 6cm. Phần lớn u có kích thước <3cm (46,7%).

Khối u có bờ nham nhở không đều chiếm đa số (95,6%).

68,9% các trường hợp khối u xâm lấn tổ chức xung quanh. Tỷ lệ có hạch trung thất trên phim chụp cắt lớp vi tính là 46,7%.

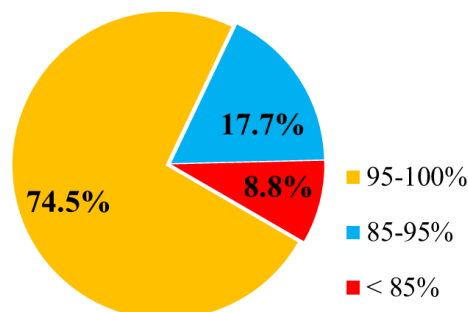
Bảng 3. Phân loại giải phẫu bệnh

Thể mô bệnh học	Số BN	Tỉ lệ %
UTBM tế bào nhỏ	43	95,6
UTBM tế bào nhỏ thể hỗn hợp	2	4,4
Tổng	45	100

Nhận xét:

UTBM tế bào nhỏ chiếm phần lớn với 95,6%.

Kết quả điều trị



Biểu đồ 1. Liều hóa chất sử dụng

Nhận xét:

Tỷ lệ sử dụng liều >85% so với liều chuẩn là 91,2%.

Đáp ứng điều trị

Bảng 4. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân	%
Đáp ứng hoàn toàn	35	77,8
Đáp ứng một phần	9	20,0
Bệnh giữ nguyên	1	2,2
Bệnh tiến triển	0	0
Tổng	45	100

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 95,6%, trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 35/45 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 77,8%.

Duy nhất 1 trường hợp bệnh giữ nguyên chiếm tỷ lệ rất thấp 2,2%. Không có trường hợp nào bệnh tiến triển trong quá trình điều trị.

Độc tính

Bảng 5. Một số tác dụng phụ của phác đồ

Độc tính	Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ bạch cầu	8	17,8	7	15,6	5	11,1	2	4,4
Hạ bạch cầu hạt	8	17,8	7	15,6	5	11,1	2	4,4
Hạ tiểu cầu	4	8,8	3	6,7	0	0	0	0
Hạ huyết sắc tố	10	22,2	8	17,8	6	13,3	0	0
Tăng men gan	6	13,3	0	0	0	0	0	0
Tăng Creatinine	2	4,4	0	0	0	0	0	0

Viêm thực quản	7	15,6	5	11,1	0	0	0	0
Viêm phổi	2	4,4	0	0	0	0	0	0
Xơ phổi	1	2,3	0	0	0	0	0	0
Thay đổi phân số tổng máu (EF)	1	2,3	0	0	0	0	0	0

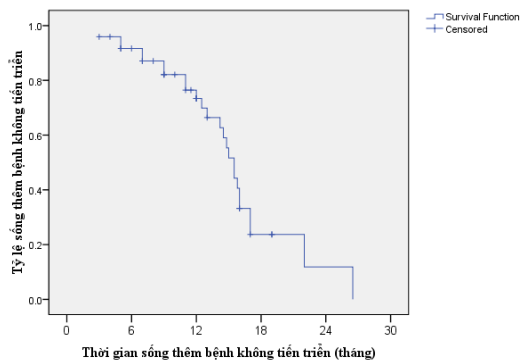
Nhận xét:

Độc tính huyết học hạ bạch cầu là hay gặp nhất, hạ bạch cầu độ III và IV gặp 15,5%. Độc tính lên gan, thận là ít gặp.

Viêm phổi gặp ở 2/45 bệnh nhân chiếm 4,4%. Viêm thực quản gặp tỷ lệ khá cao với 26,7%, tất cả đều ở mức độ nhẹ.

Độc tính lên tim gặp 1 bệnh nhân và suy tim chỉ ở độ I, không có triệu chứng lâm sàng. Xơ phổi gặp duy nhất 1 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 2,3%.

Thời gian sống thêm không tiến triển

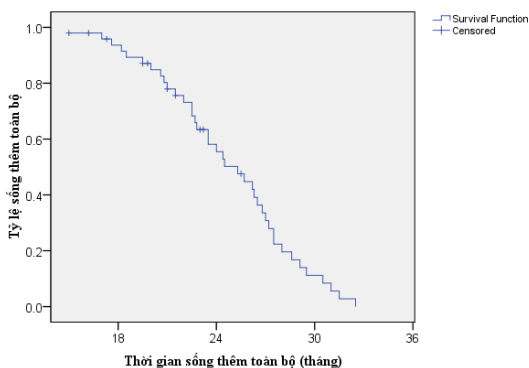


Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là $15,2 \pm 1,1$ tháng.

Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $24,3 \pm 0,7$ tháng.

BÀN LUẬN

Tuổi, giới bệnh nhân

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tuổi thấp nhất là 34 tuổi và cao nhất là 68 tuổi, tuổi trung bình $41,6 \pm 9,6$. Độ tuổi gặp nhiều nhất từ 40 đến 50 tuổi chiếm đến 60,1% các trường hợp. Nam giới chiếm gần như tuyệt đối với 97,8%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước khác^{[6][7]}.

Triệu chứng lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng đau ngực là triệu chứng hay gặp nhất với 37,8% các trường hợp. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn nhiều với kết quả của các tác giả trong nước với tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau ngực 60 - 70%. Điều này có thể giải thích do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều ở giai đoạn khu trú khi khối u còn nhỏ, chưa lan rộng. Chính vì vậy mà tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng chiếm 35,5% các trường hợp.

Các triệu chứng toàn thân, hay các triệu chứng phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn như khó thở, khàn tiếng cũng ít gặp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Triệu chứng cận lâm sàng

Về kích thước u, kích thước trung bình là 2,6cm, u nhỏ nhất có kích thước 1cm, u lớn nhất có kích thước 6cm. Có đến 84,4% khối u có kích thước <3cm. Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm nhóm bệnh nhân giai đoạn khu trú của chúng tôi.

Về đặc điểm xâm lấn, có đến 42,2% các trường hợp có xâm lấn cấu trúc cơ quan lân cận, tỷ lệ di căn hạch trung thất phát hiện trên phim chụp cắt lớp vi tính trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi là 68,9%. Kết quả này của chúng tôi cho thấy, tuy kích thước u nhỏ, tuy nhiên sự xâm lấn và di căn hạch cũng khá cao. Điều này càng cho thấy mức độ ác tính và khả năng di căn xa sớm của bệnh. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của tác giả Đặng Thanh Hồng (2013), do trong nghiên cứu của tác giả còn bao gồm cả nhóm ở giai đoạn lan tràn^[8].

Đặc điểm về mô bệnh học, hầu hết các trường hợp có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào nhỏ, chiếm 95,6% các trường hợp. Có 2 trường hợp được chẩn đoán là thể hỗn hợp

chiếm 4,4%. Điều này là hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước về ung thư phổi tế bào nhỏ^[9].

Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị: Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát trên 45 bệnh nhân được sử dụng phác đồ

hóa xạ trị kết hợp cho thấy, tỷ lệ đáp ứng chung rất cao là 97,8% trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt được trên 35/45 bệnh nhân chiếm 77,8%. Hơn nữa có đến 92,1% bệnh nhân được sử dụng hóa trị liều chuẩn 100%.

SO SÁNH KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA MỘT SỐ NGHIÊN CỨU

Tác giả	Phác đồ	n	Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (%)	Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (%)	Thời gian sống thêm không bệnh (tháng)	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)
Fukuoka M và CS (1991) ^[10]	Hóa chất đơn thuần EP	97	21,0	78,0	na	11,8
Suntrom và CS (2002)	Hóa chất đơn thuần EP/CAV	214	32,0	76,0	Na	14,5 9,7
Kubota K và CS (2014) ^[11]	Hóa xạ trị đồng thời IP	129	70,0	93,0	na	33,2
Kubota K và CS (2014) ^[11]	Hóa xạ trị đồng thời EP	129	71,0	95,0	na	38,0
Corinne F.F và CS (2017) ^[12]	Hóa xạ đồng thời EP	247			14,3	25,0
Võ Văn Xuân CS (2009) ^[13]	Hóa xạ trị kết hợp EP	90	68,9	97,7%	26,0	27,0
Chúng tôi	Hóa xạ trị đồng thời EP	45	77,8	97,8	14,2	25,3

Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của các tác giả Corinne FF và CS (2017) hay nghiên cứu của tác giả Võ Văn Xuân (2008). Rõ ràng phác đồ hóa xạ trị đồng thời cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với điều trị hóa xạ trị tuần tự hay hóa chất đơn thuần. So với nghiên cứu của Võ Văn Xuân, tỷ lệ đáp ứng của chúng tôi cũng tương tự, tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi là cao hơn (77,8% so với 68,9%)^[13]. Nhận định này của chúng tôi cũng tương tự so với kết quả của nghiên cứu phân tích cộng gộp từ 12 nghiên cứu pha III của các tác giả De Ruyscher D (2016)^[14].

Cũng giống như đáp ứng bệnh, thời gian sống thêm trong các nghiên cứu hóa xạ đồng thời cũng được cải thiện với thời gian sống thêm không tiến triển khoảng 14 - 15 tháng và thời gian sống thêm toàn bộ khoảng 2 năm, so với trước kia hóa xạ luân phiên chỉ cho thời gian sống thêm toàn bộ chỉ 14 - 15 tháng.

Độc tính

Độc tính của phương pháp hóa xạ trị kết hợp đều chấp nhận được. Tỷ lệ có độc tính của hóa chất lên máu ngoại vi và gan thận gặp ở dưới 50%, chủ yếu gặp độc tính độ I và độ II, độc tính độ III và IV chiếm tỷ lệ rất thấp. Trong số các độc tính nặng độ III và IV, hay gặp nhất là độc tính lên dòng bạch cầu. Hạ bạch cầu trung tính độ III-IV gặp ở 12,6% các trường hợp. Đây là nguyên nhân có thể khiến bệnh nhân gặp biến chứng, đặc biệt là viêm phổi. Chính vì

vậy, khi bệnh nhân xuất hiện hạ bạch cầu cần theo dõi sát trên lâm sàng, khi hạ bạch cầu mức độ nặng (độ III, IV), việc điều trị kháng sinh dự phòng là rất quan trọng.

Khi điều trị hóa xạ trị đồng thời, biến chứng viêm phổi là biến chứng nguy hiểm, nếu không phát hiện kịp thời có thể ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân, đặc biệt trên nền bệnh nhân u phổi thể trung tâm, khả năng thông khí kém hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ viêm phổi là 4,4%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Võ Văn Xuân (2009) là 8,6%^[13]. Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu của chúng tôi, toàn bộ bệnh nhân đều có thể trạng trước điều trị còn tốt, ECOG = 0,1, thể trạng tốt hơn nên việc điều trị hóa xạ trị đồng thời cũng có tiên lượng tốt hơn cũng như độc tính hạn chế hơn. Một độc tính khác hay gặp hơn viêm phổi là viêm niêm mạc thực quản. Trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 25,6% bệnh nhân có viêm niêm mạc thực quản với biểu hiện nóng rát sau xương ức. Tuy nhiên độc tính chỉ gặp ở mức độ I, II, không gặp bệnh nhân nào ở độc tính độ III và IV.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ độc tính gây suy tim gặp 1/45 bệnh nhân chiếm 2,3%. Bệnh nhân này đều ở mức suy tim độ I, không gây ra các triệu chứng lâm sàng. Chỉ phát hiện khi siêu âm tim kiểm tra thấy có giảm phân số tổng máu EF. Biến chứng xơ phổi gặp 1/45 bệnh nhân, độc tính cũng chỉ xuất hiện ở mức độ I, có thay đổi trên phim

chụp mà không có các triệu chứng lâm sàng. Các độc tính này đều là các độc tính kéo dài và nguy hiểm, tuy nhiên trong nghiên cứu này gặp với tỷ lệ rất thấp và tất cả đều ở mức độ nhẹ, chưa có triệu chứng. Cần theo dõi dài hơn để đưa ra tỷ lệ chính xác nhất về các độc tính muộn của phác đồ.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 45 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị hóa - xạ trị đồng thời tại bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 01/2014-08/2018, chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Tuổi trung bình 41,6, hay gặp từ 41-50 tuổi (60,1%). Tỷ lệ nam chiếm đa số 97,8%.

Đau ngực là triệu chứng phổ biến nhất (37,8%), không có triệu chứng chiếm 35,5%.

Chụp CLVT: Kích thước u trung bình là 2,6cm; 68,9% di căn hạch trung thất

Mô bệnh học tuýp UTBM tế bào nhỏ chiếm đa số với 95,6%.

Kết quả điều trị

Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng liệu hóa chất 85-100% liệu chuẩn là 91,2%

Tỷ lệ đáp ứng điều trị

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 97,8%, trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 77,8%.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là $15,2 \pm 1,1$ tháng

Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $24,3 \pm 0,7$ tháng.

Độc tính phác đồ

Độc tính của phác đồ hóa-xạ trị kết hợp chủ yếu gặp độc tính độ I và độ II. Độc tính độ III và IV gặp với tỷ lệ thấp.

Độc tính trên hệ tạo máu: Giảm bạch cầu độ III và IV là 12,6%. Thiếu máu độ IV chỉ gặp 0,8%. Không gặp độc tính hạ tiểu cầu độ III và IV.

Độc tính trên các cơ quan: Độc tính trên gan, thận chủ yếu gặp độ I và II. Suy tim độ I gặp 4,4%. Xơ phổi do xạ trị là 2,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L. et al (2015), Global cancer statistics, 2012, CA Cancer J Clin. 65(2), tr. 87-108.

- International Agency for Research on Cancer World Health Organization (2013), GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lung Cancer, truy cập ngày-2013, tại trang web http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- LM Krug, MC Pietanza and MG Kris (2011), "Small cell and other neuroendocrine tumors of the lung", DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principle and Practice of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, tr. 848-870.
- DeVita Hellman & Rosenberg's (2015), Cancer-Principles & Practice of Oncology 10, LWW, New York.
- Saito H., Takada Y., Ichinose Y. et al (2006), Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902, J Clin Oncol. 24(33), tr. 5247-52.
- Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận và cộng sự (2010), Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008 Tạp chí ung thư học Việt Nam, 1/2010, tr. 75-77.
- Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Toàn và Trần Văn Thuận (2007), "Ung thư phổi", Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, NXB Y học, Hà Nội, tr. 176-187.
- Đặng Thanh Hồng và cộng sự (2004), Chẩn đoán và điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ, Tạp chí y học thực hành.
- Phạm Nguyên Cường (2015), Nghiên cứu phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 và IASLC/ATS/ERS 2011 có sử dụng dấu ấn hóa mô miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Fukuoka M., Furuse K., Saijo N. et al (1991), Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer, J Natl Cancer Inst. 83(12), tr. 855-61.
- Kubota K., Hida T., Ishikura S. et al (2014), Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a

- randomised phase 3 study, *Lancet Oncol.* 15(1), tr. 106-13.
12. Faivre-Finn C., Snee M., Ashcroft L. et al (2017), Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial, *Lancet Oncol.* 18(8), tr. 1116-1125.
 13. Võ Văn Xuân (2009), Nghiên cứu áp dụng phác đồ kết hợp hóa - xạ trị trong ung thư phổi tế bào nhỏ và đánh giá kết quả điều trị, Đại học Y Hà Nội.
 14. De Ruyscher D., Lueza B., Le Pechoux C. et al (2016), Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis, *Ann Oncol.* 27(10), tr. 1818-28.

ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ CÁC YẾU TỐ ĐỊNH TÍNH, ĐỊNH LƯỢNG CẮT LỚP VI TÍNH VÀ CỘNG HƯỞNG TỪ TRONG CHẨN ĐOÁN U TUYẾN ỨC Ở BỆNH NHÂN NHƯỢC CƠ

PHÙNG ANH TUẤN¹, TRẦN VIỆT TIẾN², HỒ VIỆT HOÀNH³

Mục đích: So sánh giá giá trị của CLVT và CHT trong phân biệt u và không tuyến ỨC ở bệnh nhân nhược cơ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 53 bệnh nhân nhược cơ được phẫu thuật chia 2 nhóm u (33) và không u (20). So sánh tần suất xuất hiện các dấu hiệu định tính trên CLVT và CHT giữa 2 nhóm, tính độ chính xác (Acc) của CLVT và CHT khi sử dụng đánh giá định tính. Đối với đánh giá định lượng, so sánh giá trị CSR và tỷ trọng 2 nhóm. Vẽ đường cong ROC, tính điểm cắt tối ưu. Tính Acc của CLVT và CHT khi sử dụng điểm cắt này để phân biệt. Kết hợp cả 2 đánh giá, tính Acc của CLVT và CHT, so sánh sự khác biệt.

Kết quả: Đối với CLVT, chỉ đánh giá định tính thấy hình khối có ý nghĩa quyết định việc phân biệt u hoặc không u. Ngược lại, đánh giá định lượng tính tỷ số CSR CHT có ý nghĩa quyết định. Đánh giá định tính CHT chính xác hơn CLVT (94,3% - 83%). Đánh giá định lượng, AUROC của tỷ trọng là 0,798, điểm cắt tối ưu là 18 với Acc 83%. AUROC của CSR là 0,981, điểm cắt tối ưu là 0,75 với Acc 98,1%, cao hơn so với CLVT. Sử dụng điểm cắt tối ưu để đánh giá lại những trường hợp chẩn đoán sai ở đánh giá định tính, Acc của CHT là 98,1% cao hơn so với CLVT là 86,8%.

Kết luận: CHT có độ chính xác cao hơn CLVT trong phân biệt u và không u tuyến ỨC.

Từ khóa: U tuyến ỨC, bệnh nhược cơ, CHT, CLVT, CSR.

ABSTRACT

Assessing role of qualitative and quantitative factors of CT and MRI in finding thymoma in myasthenia gravis patients.

Objective: To evaluate the usefulness of CT and MRI in patients with MG for finding thymoma and to determine which technique is more accurate.

Material and method: 53 patients with MG, who underwent thymectomy were divided into the thymoma (33) and the non thymoma groups (20). Differences in qualitative characteristics and quantitative data (CT: HU, MRI: CSR) between groups were tested using Fisher's exact test. At quantitative analysis, discrimination abilities were determined according to the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) with computation of optimal cut-off points. The diagnostic accuracies of CT and MRI were compared using McNemar's test.

Results: In CT image, at logistic multivariate regressions performed, only shape were significant for discrimination thymoma from thymic hyperplasia whereas only CSR were in MRI. At qualitative assessment, MRI had higher accuracy than CT (94.3% vs 83%). At quantitative analysis, both the radiodensity and CSR were significantly different between groups. For CT, the AUROC of the radiodensity was 0.798 (optimal cut-off point 18) with an accuracy of 83%. For MRI, the AUROC of the CSR was 0.981 (optimal cut-off point 0.75) with an accuracy of 98.1%, which was significantly higher than CT. By using optimal cut-off points for cases with an erroneous diagnosis at qualitative assessment, accuracy improved both for CT (86.8%) and MRI (98.1%).

Conclusion: MRI had higher accuracy than CT for distinguishing thymoma from thymic hyperplasia.

Keywords: Thymoma, myasthenia gravis, CT, MRI, CSR.

¹ TS.BSCKII. Phó Chủ nhiệm Bộ môn - Phó Giám đốc Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Quân Y 103, Học viện Quân Y

² PGS.TS. Giám đốc - Bệnh viện Quân Y 103

³ ThS.BSCKI. - Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Quân Y 103

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhược cơ là một bệnh tự miễn mắc phải, tuyến ức đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. Khoảng 90% bệnh nhân (BN) nhược cơ có các tổn thương ở tuyến ức bao gồm tăng sản (70%) và u (20%). Ngược lại, khoảng 30%–50% các trường hợp u tuyến ức có triệu chứng nhược cơ^[1]. Việc xác định có u tuyến ức hay không có vai trò rất quan trọng trong điều trị ngoại khoa, hay sử dụng nhất là chụp cắt lớp vi tính (CLVT) lồng ngực. Kết quả dựa trên những đánh giá định tính về vị trí, hình dạng, đường bờ... và đánh giá định lượng về giá trị tỷ trọng. Trên thế giới, chuỗi xung đồng pha nghịch pha cộng hưởng từ (CHT) đã được sử dụng để định lượng mỡ trong tuyến, từ đó xác định u hay không u^{[2],[3]}. Tuy nhiên ở Việt Nam, chưa có những nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục tiêu so sánh giá trị của CLVT và CHT khi sử dụng các đánh giá định tính và định lượng để phân biệt u và không u tuyến ức ở BN nhược cơ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Đối tượng nghiên cứu**

53 BN nhược cơ được phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức, u tuyến ức tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Chợ Rẫy từ 8/2014 đến 2/2017.

Phương pháp nghiên cứu

Tiền cứu mô tả cắt ngang.

Tiêu chuẩn lựa chọn BN

Các BN được chẩn đoán nhược cơ trên 16 tuổi, được phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức, u tuyến ức và có kết quả giải phẫu bệnh.

Tất cả BN được chụp CLVT và CHT tuyến ức theo một quy trình thống nhất. Hình ảnh được lưu giữ dưới dạng DICOM.

Quá trình nghiên cứu

Chụp CHT tuyến ức thực hiện trên máy CHT 1.5Tesla INTERA của hãng Philips và Magnetom Avanto của hãng Siemen. Bao gồm các chuỗi xung T1, T2, T2 xóa mỡ kỹ thuật máu tối, sử dụng cổng tim, chuỗi xung đồng pha, nghịch pha.

Chụp CLVT tuyến ức được thực hiện trên máy Siemen SOMATOM Spirit và SOMATOM Definition.

Phân tích kết quả CLVT và MRI

Trên CHT: T1, T2, T2 xóa mỡ: Vị trí, hình dạng, cường độ tín hiệu, hoại tử nang. Chuỗi xung đồng pha và nghịch pha: hiện tượng suy giảm tín hiệu và tính chỉ số dịch chuyển hóa học (chemical shift ratio) CSR theo công thức:

$$CSR = \frac{TSI_{op} / MSI_{op}}{TSI_{in} / MSI_{in}}$$

Trong đó TSI_{op}, TSI_{in}, MSI_{op} và MSI_{in} là cường độ tín hiệu tuyến ức và cơ cạnh sống đo ở xung nghịch pha và đồng pha.

Trên CLVT đánh giá hình thái như CHT, quan sát đậm độ, đo tỷ trọng.

Tiêu chuẩn chẩn đoán u tuyến ức

Trên CLVT: Theo tiêu chuẩn của Pirroni T^[4]

Khối có hình thái không đồng nhất, hình dạng không xác định.

Khối khu trú có tỷ trọng mô mềm.

Có dạng các nốt lớn, kích thước ≥1cm.

Có vôi hóa, hoại tử, nang.

Trên CHT: Cũng sử dụng các tiêu chuẩn hình thái của Pirroni T, bổ sung thêm tiêu chuẩn riêng của CHT theo Priola AM^[5].

Có các đặc điểm biểu hiện nang, hoại tử trên hình T2.

Không có sự suy giảm cường độ tín hiệu trên hình nghịch pha so với hình đồng pha với bất kỳ hình thái nào.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS.

So sánh tần suất xuất hiện các dấu hiệu định tính trên phim CLVT và CHT bằng Fisher's test.

Đối với đánh giá định tính, sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán u tuyến ức của Pirroni T và Priola AM để chẩn đoán từng trường hợp. Đối chiếu với kết quả giải phẫu bệnh sau mổ, lập bảng 2x2 để tính Se, Sp của CLVT và CHT.

Đối với đánh giá định lượng, so sánh sự khác biệt giá trị tỷ trọng và CSR giữa 2 nhóm. Vẽ đường cong ROC, tính AUROC, xác định điểm cắt tối ưu. Sử dụng điểm cắt này như 1 tiêu chí độc lập để chẩn đoán u. Tính Se, Sp.

Kết hợp cả 2 đánh giá, những trường hợp chẩn đoán sai ở đánh giá định tính được chẩn đoán lại dựa trên giá trị ngưỡng tỷ trọng và CSR đã xác định. Tính Se, Sp của CLVT và CHT khi sử dụng cả 2 đánh giá.

So sánh giá trị của CLVT và CHT bằng McNemar's test.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

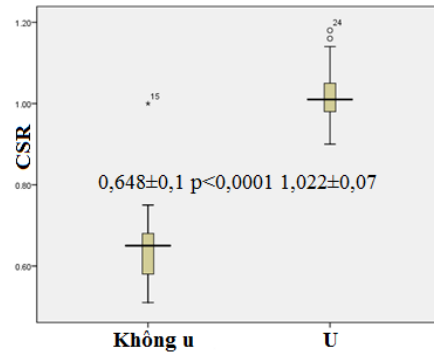
53 BN nghiên cứu bao gồm 24 nam (45,28%), 29 nữ (54,72%). Tổn thương mô bệnh học gồm 33 u tuyến ức, 20 tăng sản, tồn tại.

Độ tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $42,5 \pm 13,4$, thấp nhất 19, cao nhất 68. Độ tuổi trung bình của nhóm BN u là $47,9 \pm 11,3$, của nhóm BN không u là $33,6 \pm 11,8$, $p < 0,0001$. Độ tuổi trung bình của nam là $40,9 \pm 11,6$, của nữ là $43,9 \pm 14,8$, $p = 0,43$. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu các tác giả Popa và Inaoka^{[2],[6]} cho thấy BN u tuyến ức thường nhiều tuổi hơn BN không có u và không có sự khác biệt về tuổi giữa nam và nữ.

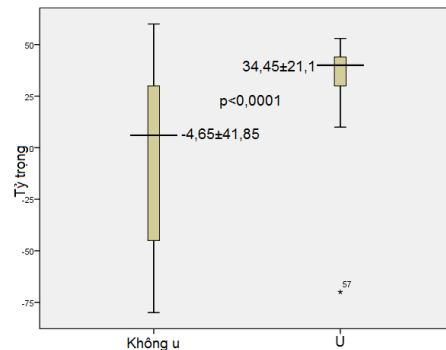
Các đặc điểm định tính và định lượng phân biệt u và không u

Bảng 1. Các dấu hiệu định tính phân biệt u và không u

Các dấu hiệu phân biệt		U	Không u	p
Vị trí chiều dọc	Trên	17	19	0,001
	Dưới	16	1	
Vị trí chiều ngang	Giữa	10	15	0,002
	Phải, trái	23	5	
Hình dạng	Hình tuyến	3	15	<0,001
	Hình khối mô mềm	30	5	
Hoại tử nang	Có	14	0	<0,001
	Không	19	20	
Đậm độ (CLVT)	Mỡ	1	8	0,001
	Mô mềm, hỗn hợp	32	12	
Giảm tín hiệu trên hình nghịch pha	Có	1	18	<0,001
	Không	32	2	
Cường độ tín hiệu T1	Lớn hơn cơ nhỏ hơn mỡ	31	17	0,271
	Khác (< cơ, bằng mỡ)	2	3	
Cường độ tín hiệu T2	Lớn hơn cơ nhỏ hơn mỡ	31	17	0,271
	Bằng mỡ	2	3	
Cường độ tín hiệu T2 xóa mỡ	Cao	32	12	0,001
	Bình thường	1	8	



Biểu đồ 1. Giá trị CSR



Biểu đồ 2. Giá trị tỷ trọng

Để phân biệt u và không u tuyến ức, cả CLVT và CHT đều dựa trên những đánh giá định tính và định lượng. Theo kết quả ở bảng 1, trên CLVT các dấu hiệu định tính: vị trí nằm ở trung thất dưới, nằm lệch phải hoặc trái, hình khối khu trú, có hoại tử nang và đậm độ mô mềm, hỗn hợp có giá trị xác định u. Đối với CHT thay thế dấu hiệu đậm độ mô mềm, hỗn hợp là dấu hiệu không có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha và tín hiệu cao trên T2 xóa mỡ. Ngược lại, cường độ tín hiệu trên T1 và T2 không có ý nghĩa phân biệt u và không u tuyến ức.

Đối với các đánh giá định lượng, biểu đồ 1 và 2 cho thấy giá trị tỷ trọng trên CLVT và CSR trên CHT khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm u và không u tuyến ức. Giá trị tỷ trọng nhóm u là $34,45 \pm 21,11$, nhóm không u là $-4,65 \pm 41,86$. Giá trị CSR nhóm u là $1,02 \pm 0,07$, nhóm không u là $0,64 \pm 0,11$.

Bảng 2. Phân tích hồi quy logistic đa biến các thông số trên CLVT

Thông số	OR	95%CI (lower-upper)	p
Hình dạng (tuyến-khối)	11,723	1,332-103,202	0,027
Vị trí dọc (trên-dưới)	-	-	0,998

Vị trí ngang (giữa-phải, trái)	3,691	0,700-19,461	0,124
Hoại tử, nang (không – có)	–	–	0,998
Đậm độ (mỡ - mô mềm, hỗn hợp)	1,725	0,660 – 4,509	0,266
Tỷ trọng (đối với tăng 10HU)	1,072	0,820-1,401	0,613

Bảng 3. Phân tích hồi quy logistic đa biến các thông số trên CHT

Thông số	OR	95%CI (lower-upper)	P
Hình dạng (tuyến – khối)	41,426	0,068-2542	0,256
Vị trí dọc (trên – dưới)	10,108	–	0,677
Vị trí ngang (giữa-phải, trái)	1,147	0,004-334,494	0,962
Hoại tử, nang (không-có)	–	–	0,998
Cường độ T2 xóa mỡ (thấp – cao)	–	–	0,999
Suy giảm tín hiệu (có – không)	–	–	0,999
CSR (đối với tăng 0,1)	8,795	1,359-56,930	0,023

Các phân tích so sánh dựa trên Fisher’s test và T test đã thực hiện ở bảng 1 và biểu đồ 1, 2 chỉ giúp khẳng định khi có một dấu hiệu xuất hiện thì khả năng có u là lớn hơn không có u. Những phân tích này không giúp đánh giá khi có một dấu hiệu xuất hiện thì khả năng bị u tăng lên bao nhiêu lần. Đặc biệt, khi có nhiều dấu hiệu cùng xuất hiện thì khả năng bị u sẽ thay đổi như thế nào và trong số các dấu hiệu đó thì dấu hiệu nào có ý nghĩa quyết định với việc khẳng định u. Phân tích hồi quy logistic

đơn biến và đa biến giúp chúng ta đánh giá mối liên hệ này^[7].

Kết quả ở bảng 2 cho thấy, đối với CLVT, chỉ hình dạng khối có ý nghĩa phân biệt u và không u tuyến ức. Chúng ta có thể diễn giải: *với bất kỳ vị trí và tỷ trọng, nếu trên phim chụp CLVT thấy hình dạng khối khu trú thì khả năng bị u tuyến ức tăng lên trên 10 lần*. Ngược lại, đối với CHT, kết quả ở bảng 3 cho thấy chỉ có giá trị CSR có ý nghĩa phân biệt u và không u tuyến ức. Chúng ta có thể diễn giải: *với bất kỳ vị trí, hình dạng cũng như cường độ tín hiệu như thế nào, khi giá trị CSR tăng thêm 0,1 khả năng bị u tuyến ức tăng lên gần 10 lần*.

Như vậy, đối với CLVT, việc quan sát định tính thấy hình khối khu trú có ý nghĩa hơn phép đo tỷ trọng trong chẩn đoán u tuyến ức. Nghiên cứu của Kraker DM năm 2005 về giá trị của CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức cho thấy đánh giá hình ảnh trên CLVT là đánh giá chủ quan phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm người đọc. Các tiêu chí hình ảnh chưa được chuẩn hóa cho nghiên cứu độc lập. Do đó, CLVT đóng vai trò hạn chế trước phẫu thuật^[8]. Năm 2016, Priola AM thực hiện phân tích đa biến các thông số định tính và định lượng trên CLVT và CHT để dự báo khả năng xuất hiện u tuyến ức trên 83 BN nhược cơ^[9]. Kết quả cho thấy đối với CLVT, chỉ hình dạng (khối khu trú – tam giác, tứ giác OR: 0,98; 95% CI: 89,4 – 99,8; p<0,0001) có ý nghĩa phân biệt hai nhóm với khoảng 2% chẩn đoán là bình thường hoặc tăng sản nếu thấy khối khu trú. Đối với CHT, tác giả nhận thấy giá trị CSR tương quan có ý nghĩa với khả năng xuất hiện u (đối với CSR tăng 0,01 OR = 1,53, 95% khoảng tin cậy: 1,05 - 2,25). Như vậy khi giá trị CSR tăng thêm 0,01, khả năng bị u tuyến ức tăng lên khoảng 1,5 lần^[9].

So sánh giá trị các đánh giá định tính và định lượng CLVT và CHT trong chẩn đoán u tuyến ức

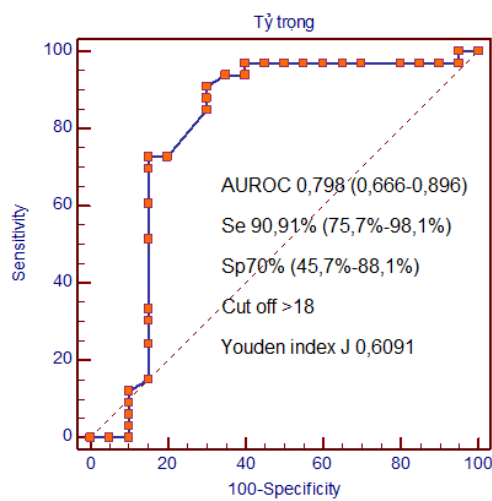
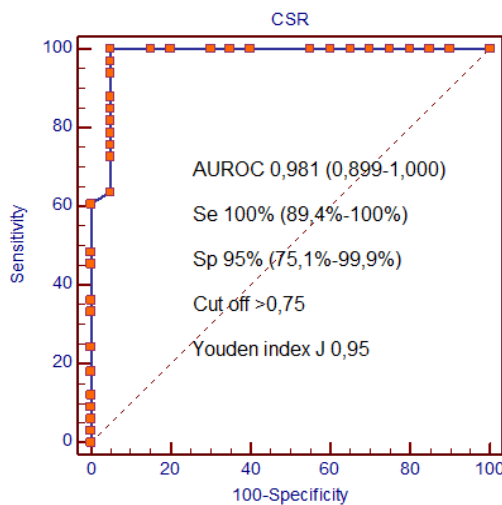
Bảng 4. So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác các đánh giá định tính, định lượng và cả 2 đánh giá CLVT và CHT trong chẩn đoán u tuyến ức

Thông số	Se % (số bn)	P	Sp % (số bn)	P	A % (số bn)	P
Định tính						
CLVT	93,9 (31/33)	1,000	65 (13/20)	0,062	83 (44/53)	0,031
CHT	97 (32/33)		90 (18/20)		94,3 (50/53)	
Định lượng						
CLVT	90,9 (30/33)	0,250	70 (14/20)	0,062	83 (44/53)	0,008
CHT	100 (33/33)		95 (19/20)		98,1 (52/53)	
Cả 2						
CLVT	93,9(31/33)	0,500	75 (15/20)	0,125	86,8 (46/53)	0,031
CHT	100 (33/33)		95 (19/20)		98,1 (52/53)	

Đánh giá định tính

Chúng tôi sử dụng các dấu hiệu định tính của CLVT và CHT để chẩn đoán từng trường hợp có u hoặc không u tuyến ức. Đối chiếu chẩn đoán CLVT và CHT với kết quả mô bệnh học sau mổ. Theo kết quả ở bảng 4, CLVT có Se 93,9%, Sp 65% và độ chính xác (Acc) 83%. CHT có Se 97%, Sp 90% và Acc 94,3%. Đối với CLVT, 6 trường hợp tăng sản có dạng khối mô mềm chẩn đoán nhầm là u. Một trường hợp hình tuyến 2 thùy cũng nhầm là u do quan sát thấy đậm độ mô mềm. Một trường hợp u có hình tam giác đậm độ hỗn hợp và 1 trường hợp u rất nhỏ nằm chìm trong tổ chức tuyến nhầm là tăng sản. Đối với CHT, tất cả các trường hợp CLVT chẩn

đoán đúng CHT cũng chẩn đoán đúng. 5 trong số 6 hình khối CLVT chẩn đoán nhầm là u, CHT chẩn đoán đúng là tăng sản do có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha. Trường hợp u hình tam giác CLVT chẩn đoán nhầm, CHT đã chẩn đoán đúng là u do không có hiện tượng suy giảm tín hiệu. Như vậy, sử dụng đánh giá định tính CHT đã chẩn đoán đúng 32/33 trường hợp u và 18/20 trường hợp tăng sản so với kết quả của CLVT tương ứng là 31/33 và 13/20. Kết quả bảng 4 cũng cho thấy đối với đánh giá định tính, Se, Sp của CHT cao hơn của CLVT nhưng khác biệt không có ý nghĩa. Tuy nhiên Acc của CHT cao hơn có ý nghĩa với Acc của CLVT với $p=0,031$.



Đường cong ROC giá trị CSR (biểu đồ 3) và tỷ trọng (biểu đồ 4)

Đánh giá định lượng

Đánh giá định lượng bao gồm vẽ đường cong ROC, tính diện tích dưới đường cong AUROC và xác định điểm cắt tối ưu. Sử dụng điểm cắt này như tiêu chí độc lập để phân biệt u và không u, chúng tôi chẩn đoán từng trường hợp, từ đó tính Se, Sp và Acc của CLVT và CHT khi chỉ sử dụng thông số định lượng tỷ trọng và CSR. Biểu đồ 3 và 4 cho thấy AUROC của giá trị CSR là 0,981, AUROC của giá trị tỷ trọng là 0,798. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,016$. Điểm cắt tối ưu của CSR là 0,75, của giá trị tỷ trọng là 18. Sử dụng điểm cắt này để phân biệt u hoặc không u tuyến ức, kết quả được trình bày ở bảng 4. Theo kết quả ở bảng, khi sử dụng thông số định lượng, CLVT có Se 90,9%, Sp 70%, Acc 83%, CHT có Se 100%, Sp 95%, Acc 98,1%. Đối với CLVT, so với đánh giá định tính, 2 trường hợp khối có tỷ trọng thấp dưới ngưỡng nên đánh giá chính xác là tăng sản. Tuy nhiên lại chẩn đoán sai thêm 1 trường hợp tăng sản hình tuyến có tỷ trọng cao hơn

ngưỡng nên đánh giá là u. Đánh giá định lượng cũng vẫn không phát hiện được hai trường hợp u hình tam giác và u nhỏ chìm trong tổ chức mỡ, đồng thời lại đánh giá nhầm thêm một khối u có tỷ trọng thấp dưới ngưỡng. Như vậy so với đánh giá định tính, đánh giá định lượng CLVT không giúp cải thiện độ chính xác. Đối với CHT, đánh giá định lượng chẩn đoán đúng tất cả các trường hợp như đánh giá định tính. Khối mô mềm không có hiện tượng suy giảm tín hiệu ở đánh giá định tính đã được chẩn đoán đúng là tăng sản do có giá trị CSR thấp dưới ngưỡng. Khối u nhỏ nằm chìm trong tổ chức tuyến đánh giá định tính không phát hiện được cũng đã được chẩn đoán lại là u do có giá trị CSR cao. So với đánh giá định tính, đánh giá định lượng CHT có Se, Sp và Acc cao hơn. Kết quả ở bảng cho thấy đánh giá định lượng CHT chẩn đoán đúng 33/33 trường hợp u và 19/20 trường hợp tăng sản so với kết quả tương ứng của CLVT là 30/33 và 14/20.

Cả Se, Sp và Acc CHT đều cao hơn CLVT, tuy nhiên chỉ có Acc khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p=0,008$.

Kết hợp cả 2 đánh giá

Sử dụng giá trị ngưỡng 18HU để chẩn đoán lại những trường hợp chẩn đoán sai trên đánh giá định tính, CLVT chẩn đoán đúng thêm 2 trường hợp khối có tỷ trọng thấp dưới ngưỡng nên đánh giá chính xác là tăng sản. CLVT chẩn đoán đúng 31/33 trường hợp u và 15/20 trường hợp tăng sản (Se 93,9%, Sp 75%, Acc 86,8%). Đối với CHT kết hợp cả 2 đánh giá có kết quả như đánh giá định lượng. So sánh kết quả cả 2 đánh giá định tính và định lượng, CHT có độ chính xác cao hơn CLVT và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Đánh giá giá trị của CLVT, Pirroni T nhận thấy CLVT có độ nhạy cao trong phát hiện u nhưng kém đối với tăng sản^[4]. De Kraker đánh giá CLVT có giá trị dự báo âm cao nhưng giá trị dự báo dương thấp^[8]. Nghiên cứu giá trị của các yếu tố định tính và định lượng trong chẩn đoán u tuyến ức, Priola AM xác định đánh giá định lượng có độ chính xác thấp hơn so với đánh giá định tính (77,1% so với 86,7%). Tác giả kết luận để chẩn đoán u tuyến ức, trên CLVT chỉ cần dựa đơn thuần vào những đánh giá định tính về mặt hình thái^[5]. Đánh giá vai trò CHT, Rezzani R^[10] nhận định CHT có bất lợi chính là thời gian chụp kéo dài 35-40 phút so với CLVT chỉ 15-30 giây. Tuy nhiên, do có độ tương phản mô mềm tốt, CHT có thể đánh giá chính xác mức độ xâm lấn và liên quan với các cấu trúc giải phẫu. Đặc biệt, chuỗi xung đồng pha nghịch pha CHT rất nhạy trong việc phát hiện mỡ và đã được ứng dụng trong xác định các khối u tuyến ức bằng cách tính chỉ số CSR^{[5],[6]}. Theo Priola AM, phân tích định lượng CHT cần phải luôn thực hiện cùng với phân tích định tính vì định lượng một mình hoặc phối hợp với định tính có độ chính xác cao hơn so với định tính một mình. Sử dụng cả 2 phân tích, tác giả đánh giá CHT có độ chính xác 97,6%^[5].

KẾT LUẬN

Đối với CLVT, chỉ đánh giá định tính về mặt hình thái (thấy hình khối) có ý nghĩa quyết định đến phân biệt u hoặc không u. Kết hợp cả 2 đánh giá, CLVT có độ nhạy 93,9%, độ đặc hiệu 75%, độ chính xác 86,8%.

Đối với CHT, chỉ đánh giá định lượng tính tỷ số CSR có ý nghĩa quyết định đến phân biệt u hoặc không u. Sử dụng giá trị ngưỡng CSR 0,75 phân biệt u hoặc không u tuyến ức, CHT có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 95%, độ chính xác 98,1%.

CHT có độ chính xác cao hơn CLVT trong chẩn đoán u tuyến ức.

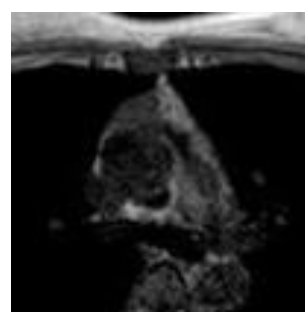
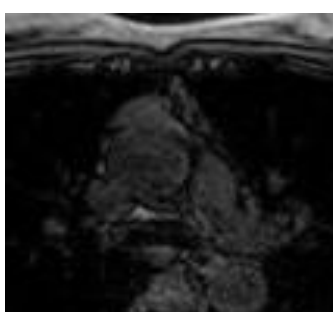
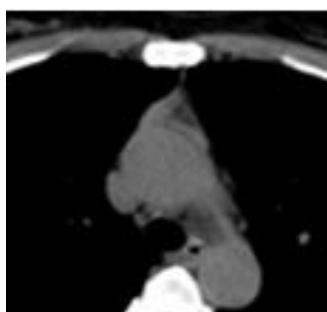
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Laurent F and Parrens M (2005). Mediastinal masses. Radiologic-pathologic correlations from head to toe Understanding the manifestation of disease. Berlin Heidelberg, Springer, 185-224.
2. Inaoka T, Takahashi K, Mineta M et al (2007). Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: Differentiation with chemical shift MR imaging. Radiology, 243(3), 869-876.
3. Marom EM (2013). Advances in Thymoma Imaging. J Thorac Imaging, 28, 69-83.
4. Pirroni T, Rinaldi P, Batocchhi AP et al (2002). Thymic lesions and myasthenia gravis: Diagnosis based on mediastinal imaging and pathological findings. Acta Radiologica 43, 380-384.
5. Priola AM, Priola SM, Gned D et al (2016). Comparison of CT and chemical-shift MRI for differentiating thymoma from non-thymomatous conditions in myasthenia gravis: value of qualitative and quantitative assessment. Clinical radiology, 71(3), 157-169.
6. Popa G, Preda EM, Scheau C (2012). Updates in MRI characterization of the thymus in myasthenia patients. Journal of Medicine and Life 5(2), 206-210.
7. Nguyễn Văn Tuấn (2008). Y học thực chứng, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh.
8. De Kraker M, Kluijn J, Renken N et al (2005). CT and myasthenia gravis: correlation between mediastinal imaging and histopathological findings. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 4(3), 267-271.
9. Priola AM, Priola SM, Ciccone G et al (2015). Differentiation of rebound and lymphoid thymic hyperplasia from anterior mediastinal tumors with dual-echo chemical-shift MR imaging in adulthood: reliability of the chemical shift ratio and signal intensity index. Radiology, 274(1), 238-249.
10. Rezzani R, Nardo L, Favero G et al (2014). Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. Age, 36(1), 313-351.

HÌNH MINH HỌA



Đánh giá định tính CLVT thấy khối mô mềm nghi u. Đánh giá định tính CHT không có hiện tượng suy giảm tín hiệu trên hình nghịch pha cũng nghi u. Đo định lượng giá trị CSR 0,68 phù hợp chẩn đoán sau mỡ tăng sản tuyến ức.



Đánh giá định tính CLVT thấy tuyến hình tam giác đậm độ hỗn hợp nghi tăng sản. Trên hình nghịch pha CHT không có hiện tượng suy giảm tín hiệu, giá trị CSR 1,09 phù hợp chẩn đoán sau mỡ u tuyến ức.

CẬP NHẬT CƠ CHẾ SINH HỌC PHÂN TỬ VÀ CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ KHÁNG TRỊ EGFR-TKIs

VÕ THỊ NGỌC ĐIỆP¹, NGUYỄN HOÀNG QUÝ²

TÓM TẮT

Đề kháng với trị liệu bằng EGFR-TKIs là một tình huống thường gặp trên lâm sàng và đặt ra nhiều thách thức trong điều trị đối với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa di căn. Các thử nghiệm tiền lâm sàng đã chứng minh cơ chế sinh học phân tử kháng thuốc qua các con đường tín hiệu khác nhau từ các thụ thể xuyên màng tế bào như đột biến thứ phát EGFR (HER1), hay đột biến mới HER2, HER3/MET, đến sự thay đổi của phức hợp protein dẫn truyền tín hiệu trong bào tương như PI3K/Akt/mTOR, RAS/RAF/MAPK, dẫn đến sự thay đổi các yếu tố phiên mã nằm trên ADN trong nhân tế bào. Kết quả cuối cùng là tế bào ung thư thoát khỏi cơ chế chết theo chương trình và tiếp tục tăng sinh, ảnh hưởng đến những biến đổi mô học trên tế bào như tình trạng chuyển dạng tế bào từ nội mô sang trung mô hay chuyển đổi hình thái mô học thành dạng tế bào nhỏ. Liệu pháp đích nhắm vào các thụ thể để ức chế các con đường tín hiệu kháng thuốc đã và đang cho thấy có hiệu quả trên nghiên cứu in vitro, in vivo và các pha thử nghiệm lâm sàng. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ cập nhật và đi sâu vào cơ chế sinh học phân tử kháng thuốc của EGFR-TKI, cũng như các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và chấp thuận trên thế giới trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa di căn kháng trị với EGFR TKI.

ABSTRACT

Update on molecular biology mechanisms and clinical trials in the resistant treatment of non-small cell lung cancer to EGFR-TKIs

Resistance to EGFR-TKIs is a common clinical problem and presents many challenges in the treatment of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Preclinical studies have demonstrated many genetic aberrations across different signaling pathways from transmembrane receptors such as development of secondary EGFR (HER1) mutation, HER2, HER3/MET mutation, thus changes in the cytoplasmic signaling complexes such as PI3K/Akt/mTOR, RAS/RAF/MAPK, lead to changes in transcription factors located on the DNA in the nucleus. As a result, cancer cells can escape from the apoptotic mechanism and continue to proliferate, affecting cellular changes such as endothelial-mesenchymal transitions or small cellular transformations. Targeted therapy via inhibiting receptor resistance signaling pathways has been shown to be effective in in vitro, in vivo, and clinical trials. In this review, we will update and explore the molecular biology mechanisms to resistance EGFR-TKIs, as well as the clinical trials and approval in the world in the resistance of EGFR-TKIs treatment in NSCLC.

GIỚI THIỆU

Ung thư phổi là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các loại ung thư ở cả giới nam và nữ. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng từ 80 - 85% trong các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi. Sống còn toàn bộ 5 năm ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV rất xấu, tỉ lệ dưới 5%. Phác đồ hóa trị với bộ đôi platin trong nghiên cứu pha III của Schiller và cộng sự năm 2002 (cisplatin/gemcitabine,

cisplatin/docetaxel, carboplatin/paclitaxel, hay cisplatin/paclitaxel) và trong nghiên cứu pha III của Scagliotti và cộng sự năm 2008 (cisplatin/gemcitabine, cisplatin/pemetrexed) vẫn là điều trị chuẩn cho đối với UTPKTBN giai đoạn IV khi xét nghiệm không có đột biến của yếu tố tăng trưởng thượng bì (EGFR), không có tình trạng chuyển tái sắp xếp hay chuyển vị của ALK/ROS1^{[1],[2]}. Tuy nhiên, tỉ lệ đáp ứng khi điều trị toàn thân bằng hóa trị chỉ khoảng 19% với thời gian sống còn trung vị 7,9 tháng và tỉ lệ sống còn 1 năm

¹ BSKKII. Khoa Nội 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² ThS.BS. Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP.HCM

là 33%^[1]. Kể từ khi sinh học phân tử phát triển trong việc chẩn đoán ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV thì chiến lược điều trị đã có những bước thay đổi đáng kể, đặc biệt là điều trị thông qua ức chế EGFR-TKIs được chỉ định ở bước 1 khi bệnh nhân có tình trạng đột biến EGFR đi kèm. Nghiên cứu PIONEER của Shi và cộng sự năm 2014 đã cho thấy tỉ lệ đột biến EGFR ở Việt Nam là 64,2%, cao nhất so với những nước trong khu vực Châu Á^[3]. Trong một phân tích tổng hợp được công bố cuối năm 2016 nghiên cứu trên 30466 bệnh nhân có kèm theo đột biến EGFR trong tổng số 115815 bệnh nhân UTPKTBN. Dân số châu Á có tỉ lệ đột biến EGFR cao nhất (38,4% ở Trung Quốc; 36,6% ở Nhật Bản và Hàn Quốc chiếm khoảng 32,4%), tiếp theo là Bắc Mỹ và Nam Mỹ chiếm 24,4%; và ở Châu Âu là thấp nhất với tỉ lệ 14,1%. Tỉ lệ đột biến ghi nhận cao hơn ở nhóm không hút thuốc lá 49,3% so với nhóm hút thuốc 21,5% và nữ giới có đột biến cao hơn ở nam giới với tỉ lệ lần lượt tương ứng là 43,7% và 24%^[4]. Tuy nhiên, một số lượng lớn bệnh nhân xuất hiện tình trạng kháng EGFR-TKIs trong vòng 1 năm sau khi bắt đầu điều trị. Rosell và cộng sự đưa ra các cơ chế sinh học phân tử sau để giải thích khả năng kháng thuốc mắc phải của EGFR-TKIs^[5]:

Đột biến thứ phát EGFR tại vị trí T790M trên exon 20.

Kích hoạt các tín hiệu khác đi kèm với đột biến EGFR (HER1) trên màng tế bào, bao gồm MET, HER2, HER3, Integrin.

Kích hoạt các con đường dẫn truyền tín hiệu trong bào tương như PI3K và BRAF.

Sự chuyển đổi mô học (chuyển tiếp từ tế bào nội mô sang trung mô hay chuyển dạng thành tế bào nhỏ).

Trong bài tổng quan y văn này, chúng tôi sẽ tổng hợp các tài liệu để tìm hiểu cơ chế sinh học phân tử của tình trạng kháng thuốc EGFR-TKIs, từ cơ sở đó chúng tôi tổng hợp các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng hiện có trong y văn tính đến tháng 1 năm 2018 về điều trị bệnh nhân khi bệnh tiến triển với điều trị EGFR-TKIs.

ĐỘT BIẾN TRÊN MÀNG TẾ BÀO EGFR (HER1)

Đột biến mới trên EGFR

EGFR hay còn gọi là HER1 là một trong các thành phần của thụ thể protein xuyên màng tế bào. EGFR là một thành viên trong nhóm EGF (HER1) cùng với các protein khác như ErbB2 (HER2/neu), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4). Phần thụ thể bên ngoài màng tế bào sẽ gắn kết với thụ thể nằm bên trong màng tế bào là tyrosine kinase thông qua một đoạn xoắn xuyên màng tế bào. Kích hoạt thụ thể màng tế bào sẽ dẫn truyền tín hiệu vào thụ thể trong

phần bào tương, dẫn đến một dòng thác tín hiệu từ bào tương vào nhân tế bào thông qua các lộ trình khác nhau như PI3K/AKT/mTOR và MAPK. Khi tín hiệu vào trong nhân của tế bào, sẽ điều hòa quá trình sống sót, tăng sinh của tế bào ung thư, ức chế quá trình chết tế bào theo chương trình, và kích hoạt quá trình tăng sinh mạch thông qua các yếu tố phiên mã đặc hiệu nằm trên ADN trong nhân tế bào. Chính vì điều này, các tế bào ung thư tiếp tục phát triển, tăng sản và thúc đẩy tình trạng di căn. Cơ sở của việc phát triển các thuốc EGFR-TKIs (gefitinib, erlotinib, afatinib và osimertinib) đã ra đời.

Đột biến EGFR và EGFR-TKIs thế hệ thứ nhất

Đối với bệnh nhân có đột biến EGFR, chỉ định điều trị bước một bằng EGFR TKIs (gefitinib hay erlotinib) cho thấy hiệu quả so với hóa trị toàn thân. Tuy nhiên bệnh nhân khi điều trị với EGFR-TKIs thế hệ một sẽ xuất hiện tình trạng kháng thuốc trong khoảng từ 9 – 13 tháng^[6]. Chính vì vậy mà các thuốc EGFR-TKIs thế hệ hai và thế hệ ba đã ra đời để khắc phục tình trạng kháng thuốc của bệnh nhân. Trong điều kiện tối ưu, khi có tình trạng kháng EGFR-TKIs xuất hiện (lâm sàng hoặc hình ảnh học) nên có mẫu bệnh phẩm sinh thiết lại (hoặc sinh thiết lỏng) để đánh giá tình trạng đột biến mới của bệnh nhân.

Đột biến EGFR exon 19 và exon 21 L858R, đột biến EGFR ở L861Q, G719X và/ hoặc S768I và EGFR TKIs thế hệ thứ hai

Afatinib và Dacomitinib là các EGFR thế hệ thứ hai đã chứng minh có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng pha III đối với bệnh nhân UTPKTBN tiến xa di căn kháng EGFR-TKIs. Afatinib là một trong những EGFR-TKIs được FDA phê duyệt năm 2013 trong chỉ định điều trị UTPKTBN di căn khi có đột biến tại exon 19 và exon 21 L858R. Năm 2016, Afatinib tiếp tục được FDA thông qua chỉ định trên nhóm bệnh nhân ung thư tế bào gai tiến triển khi đang hóa trị với platin. Tháng 1/2018 FDA phê duyệt Afatinib cho chỉ định điều trị UTPKTBN di căn có đột biến EGFR ở L861Q, G719X và/ hoặc S768I là những đột biến ít gặp thông qua các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%^[7].

Cùng với Afatinib thì Dacomitinib đã được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng pha III ARCHER 1050 của nhóm tác giả Wu công bố năm 2017, phân bố ngẫu nhiên, so sánh giữa EGFR-TKIs thế hệ 1 và Dacomitinib trong điều trị bước một UTPKTBN giai đoạn IIIB/IV có đột biến EGFR. Dacomitinib cho thấy có hiệu quả trên sống còn không bệnh tiến triển so với gefitinib (14,7 tháng so với 9,2 tháng). Tuy nhiên, độc tính về da liễu và tiêu

chảy lại ghi nhận nhiều hơn ở nhóm sử dụng Dacomitinib^[6].

Đột biến T790M và EGFR TKIs thế hệ thứ ba

Năm 2003, Trong nghiên cứu tiền lâm sàng, Blencke và cộng sự đã lần đầu tiên tìm ra đột biến T790M nằm trên gen EGFR, kháng với các EGFR TKIs thế hệ thứ nhất^[6]. Đột biến T790M chiếm khoảng 50 - 60% trong UTPKTBN ở nhóm bệnh nhân từng có đột biến EGFR tiến triển với điều trị bằng gefitinib và erlotinib và thường kèm theo các đột biến khác trên exon 18, 19 hay 21, đặc biệt đối với bệnh nhân chưa từng điều trị với EGFR-TKIs thì đột biến T790M thường kết hợp với đột biến L858R trên exon 21. Đột biến T790M làm giảm sự cạnh tranh của các thuốc EGFR TKI thế hệ thứ nhất khi gắn trên thụ thể của EGFR. Chính vì vậy mà các thuốc EGFR TKIs thế hệ 3 ra đời để khắc phục tình trạng kháng thuốc trước đó và nhắm vào đột biến tại T790M.

Osimertinib, Rociletinib và Olmutinib là nhóm thuốc EGFR-TKIs thế hệ thứ ba được nghiên cứu với đặc điểm ức chế chọn lọc đột biến EGFR, bao gồm cả đột biến T790M. Tuy nhiên chỉ có Osimertinib là EGFR-TKIs thế hệ thứ ba được FDA và EMA chấp thuận cho bệnh nhân UTPKTBN di căn có đột biến T790M, thất bại với điều trị EGFR-TKIs trước đó. Trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III (AURA3) của tác giả Mok và cộng sự đã cho thấy hiệu quả điều trị của Osimertinib cao hơn so với hóa trị bằng muối platin và pemetrexed. Sống còn không bệnh tiến triển ở Osimertinib là 10,1 tháng so với hóa trị là 4,4 tháng. Đặc biệt, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ ở Osimertinib là 71 % so với hóa trị là 31%^[8].

Đột biến C797S trên EGFR

Với sự ra đời và triển vọng của Osimertinib, thì cũng là lúc đột biến mới của EGFR xuất hiện tại C797S kháng với EGFR-TKIs thế hệ ba được ghi nhận. Các nghiên cứu thử nghiệm tiền lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng khác đã và đang tiến hành nhằm tìm ra liệu pháp đích nhắm lên phân tử để kháng với điều trị EGFR-TKIs thế hệ ba^[6].

Đột biến tại HER2

Kể từ khi được phát hiện năm 2001 do Slamon và cộng sự, HER2 được xem như là gen thúc đẩy ung thư trong nhiều loại bướu đặc tăng sinh ác tính như ung thư vú, ung thư dạ dày^[9]. Khếch đại HER2 trong UTPKTBN có tỉ lệ thay đổi từ 1-13%. Tuy nhiên khác với ung thư vú, thì hiệu quả của Trastuzumab trên ung thư phổi vẫn còn nhiều tranh cãi và chưa có nhiều bằng chứng mặc dù có tình trạng khếch đại HER2. Báo cáo một ca lâm sàng điều trị bằng Trastuzumab kết hợp với paclitaxel cho thấy bệnh ổn định sau 6 và 12 tuần. Ngoài ra, sử dụng thuốc

gắn với kháng thể kháng HER2 (T-DM1, được công nhận điều trị trong ung thư vú di căn) cũng đang được nghiên cứu trên pha II với tỉ lệ đáp ứng 20% đối với những bệnh nhân UTPKTBN có tình trạng biểu hiện trên hóa mô miễn dịch của HER2 là 3+^[6].

Đột biến tại HER3

Tương tự HER1 (EGFR) và HER2, khếch đại biểu hiện của HER3 trên màng tế bào cũng được quan sát thấy trên bệnh nhân UTPKTBN kháng trị với EGFR-TKIs. Dựa trên cơ sở này, thử nghiệm lâm sàng pha I của Shimizu và cộng sự đã được tiến hành và cho thấy hiệu quả ức chế biểu hiện của phân tử HER3 bằng Patritumab kết hợp với điều trị tiếp tục EGFR-TKIs bằng erlotinib trên bệnh nhân UTPKTBN tiến triển di căn. HER3 hứa hẹn sẽ là liệu pháp đích nhắm mới trên bệnh nhân đề kháng với điều trị bước 1^[10].

Đột biến tại MET

Đột biến MET trên màng tế bào được ghi nhận khoảng từ 3 - 22%, thường đi kèm song song với đột biến EGFR. MET là thụ thể tyrosine kinase nằm trên màng tế bào được kích hoạt bởi yếu tố tăng trưởng tế bào gan (hepatocyte growth factor), liên quan chặt chẽ với lộ trình tín hiệu PI3K-AKT, RAS-MAP kinase. Liên quan đến đột biến tại MET, Crizotinib hiện đang được nghiên cứu trên bệnh nhân UTPKTBN có tình trạng khếch đại MET đi kèm với đột biến EGFR^[6].

KÍCH HOẠT CÁC LỘ TRÌNH TÍN HIỆU TRONG TẾ BÀO

Các lộ trình tín hiệu liên quan với đột biến EGFR (HER1), HER2, HER3 và MET được dẫn truyền vào bên trong tế bào ở phần bào tương, tác động đến các protein, tạo thành các dòng thác tín hiệu liên tục để dẫn truyền vào trong nhân tế bào, tác động vào yếu tố phiên mã để mã hóa cho protein, làm cho tế bào UTPKTBN tiếp tục sống sót, chống lại sự chết tế bào theo chương trình và tiếp tục tăng sinh phát triển theo hai lộ trình tín hiệu tác động nhiều nhất trong tế bào là PI3K-AKT-mTOR và RAS (KRAS, NRAS, and HRAS)-RAF (BRAF, CRAF, and ARAF)-MEK-ERK1/2.

Lộ trình tín hiệu PI3K-Akt-mTOR

Trong một nghiên cứu năm 2017 của Jacobsen và cộng sự, 60% mẫu mô của bệnh nhân UTPKTBN kháng EGFR-TKIs có tình trạng biểu hiện đột biến tại Akt^[11]. Chính từ cơ sở này, điều trị kết hợp ức chế Akt và EGFR-TKIs đang được tiến hành nghiên cứu và hứa hẹn sẽ mang lại hiệu quả cho bệnh nhân tiến triển khi đang điều trị EGFR-TKIs. Tuy nhiên độc tính khi kết hợp nhiều TKIs là một trở ngại cho việc thực hiện nghiên cứu^[6].

Lộ trình tín hiệu RAS (KRAS, NRAS, and HRAS)-RAF (BRAF, CRAF, and ARAF)-MEK-ERK1/2.

Có khoảng dưới 1% đột biến EGFR có kèm theo đột biến BRAF V600E, chính vì vậy việc điều trị ức chế BRAF đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng pha II cho thấy có hiệu quả trên bệnh nhân UTPKTBN đề kháng với EGFR TKIs^[6].

CHUYỂN DẠNG CẤU TRÚC MÔ HỌC

Chuyển tiếp từ nội mô sang trung mô (EMT: Epithelial-to-mesenchymal transition)

Chuyển tiếp tế bào từ nội mô sang trung mô chiếm khoảng dưới 1% trong đột biến kháng thuốc EGFR-TKIs. Sự chuyển tiếp tế bào cũng được giải thích gây nên tình trạng xâm lấn và di căn. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha II bằng phân tử Etinostat đã được thực hiện trên bệnh nhân có tình trạng chuyển dạng tế bào khi bệnh tiến triển với EGFR-TKIs, tuy nhiên kết quả cho thấy không có sự khác biệt về sống còn toàn bộ và tỉ lệ đáp ứng so với những điều trị khác. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng khác đang được tiến hành với hy vọng mở ra hướng điều trị mới cho bệnh nhân^[6].

Chuyển dạng sang thành ung thư phổi tế bào nhỏ

Khoảng từ 3 - 14% bệnh nhân UTPKTBN kháng EGFR TKIs khi sinh thiết lại thấy ghi nhận có sự chuyển đổi giải phẫu bệnh thành ung thư phổi tế bào nhỏ. Đặc biệt, ung thư phổi tế bào nhỏ được ghi nhận có nguồn gốc từ các tế bào thần kinh nội tiết khu trú trên vách của đường hô hấp. Hóa trị bằng nhóm platin kết hợp với etoposide cho thấy có hiệu quả trong bối cảnh lâm sàng của bệnh nhân UTPKTBN kháng trị với EGFR-TKIs có sự thay đổi cấu trúc giải phẫu bệnh^[6].

KẾT LUẬN

Kể từ khi Schiller^[1] và Scagliotti^[2] đặt nền tảng cho việc điều trị UTPKTBN tiến triển di căn với hóa trị bộ đôi platin, thì trải qua gần 16 năm, điều trị UTPKTBN đã có những thành tựu thay đổi đáng kể. Sử dụng EGFR-TKIs cho thấy có hiệu quả ở bước 1 (erlotinib, gefitinib) tuy nhiên vấn đề kháng thuốc lại đặt ra cho các nhà nghiên cứu sinh học phân tử cũng như các nhà lâm sàng những thách thức của liệu pháp trị liệu này. Các thử nghiệm tiền lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh cơ chế sinh học phân tử kháng thuốc qua các con đường tín hiệu khác nhau, từ các thụ thể xuyên màng tế bào như đột biến thụ thể phát EGFR, hay đột biến mới HER2, HER3/MET, đến sự thay đổi của phức hợp protein dẫn truyền tín hiệu trong bào tương như PI3K/Akt/mTOR, RAS/RAF/MAPK, dẫn đến sự thay đổi các yếu tố phiên mã nằm trên ADN trong nhân tế bào. Kết quả là tế bào ung thư thoát khỏi cơ chế

chết theo chương trình và tiếp tục tăng sinh, ảnh hưởng đến những biến đổi mô học trên tế bào như tình trạng chuyển dạng tế bào từ nội mô sang trung mô hay chuyển đổi hình thái mô học thành dạng tế bào nhỏ. Liệu pháp đích nhắm vào các thụ thể để ức chế các con đường tín hiệu kháng thuốc đã và đang cho thấy có hiệu quả trên nghiên cứu *in vitro*, *in vivo* và các pha thử nghiệm lâm sàng, nhiều thuốc cũng đã được phê duyệt để đưa vào trong các phác đồ điều trị kháng EGFR-TKIs bước một.

Khi một phân tử thuốc mới được phát hiện ra thì cũng đồng nghĩa với việc kháng thuốc điều trị sẽ đi kèm sau đó do tình trạng biến đổi gen của tế bào ung thư thay đổi liên tục. Càng hiểu biết rõ hơn về cơ chế sinh học phân tử, các nghiên cứu thử nghiệm tiền lâm sàng, sẽ là nền tảng cho việc thực hiện các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng nhằm giúp mang lại cơ hội sống thêm cho bệnh nhân UTPKTBN tiến xa di căn kháng trị với EGFR-TKIs. Tuy nhiên, cá thể hóa điều trị bệnh nhân kháng EGFR-TKIs bước một không đơn thuần chỉ dựa trên đặc điểm sinh học phân tử, đặc tính biểu hiện lâm sàng mà còn dựa trên hoàn cảnh kinh tế xã hội cụ thể của từng bệnh nhân nhằm mang lại lợi ích lâu dài cho bệnh nhân trong kỷ nguyên của điều trị y khoa chính xác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. H. Schiller et al., "Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 2, pp. 92–98, Jan. 2002.
2. G. V. Scagliotti et al., "Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 21, pp. 3543–3551, Jul. 2008.
3. Y. Shi et al., "A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER)," *J. Thorac. Oncol.* vol. 9, no. 2, pp. 154–162, Feb. 2014.
4. Y.-L. Zhang et al., "The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis," *Oncotarget*, vol. 7, no. 48, pp. 78985–78993, Oct. 2016.
5. R. Rosell, T. G. Bivona, and N. Karachaliou, "Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 382, no. 9893, pp. 720–731, Aug. 2013.

6. C. Tomasello et al., "Resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer: Clinical management and future perspectives," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 123, pp. 149–161, Mar. 2018.
7. J. C.-H. Yang et al., "Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6," *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 7, pp. 830–838, Jul. 2015.
8. T. S. Mok et al., "Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 7, pp. 629–640, 16 2017.
9. D. J. Slamon et al., "Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2," *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 11, pp. 783–792, Mar. 2001.
10. T. Shimizu et al., "Phase 1 study of new formulation of patritumab (U3-1287) Process 2, a fully human anti-HER3 monoclonal antibody in combination with erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 79, no. 3, pp. 489–495, Mar. 2017.
11. K. Jacobsen et al., "Convergent Akt activation drives acquired EGFR inhibitor resistance in lung cancer," *Nat. Commun.*, vol. 8, Sep. 2017.

VAI TRÒ CỦA UNG BƯỚU NỘI KHOA TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ: QUÁ KHỨ, HIỆN TẠI VÀ TRIỂN VỌNG TƯƠNG LAI

NGUYỄN HOÀNG QUÝ,¹ VÕ THỊ NGỌC ĐIỆP²

TÓM TẮT

Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 15 phần trăm trong các loại ung thư phổi. Trung vị sống ở ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn giới hạn từ 15 - 20 tháng, tỉ lệ sống còn 5 năm là 15%. Trong khi đó UTPTBN giai đoạn lan rộng (extensive stage SCLC), thời gian sống còn toàn bộ chỉ khoảng 9,4 đến 12,4 tháng với sống còn 2 năm chỉ 5,2 - 19,5%. Nếu hóa - xạ trị có vai trò chủ đạo trong giai đoạn giới hạn, thì liệu pháp toàn thân lại có vai trò trong giai đoạn lan rộng. Hiện tại y văn trong nước, nghiên cứu và tổng quan y văn về UTPTBN chưa nhiều. Trong bài tổng quan này, chúng tôi tóm lược lại những xử trí ung bướu nội khoa trong UTPTBN thông qua đặc điểm sinh học phân tử để có cái nhìn tổng hợp về quá khứ, thực tế hiện tại và những triển vọng tương lai trong điều trị nhóm bệnh lý ác tính này.

Từ khóa: Ung thư phổi tế bào nhỏ, sinh học phân tử, ung bướu nội khoa.

ABSTRACT

The role of medical oncology in the treatment small cell lung cancer: past, present and further perspectives

Small cell lung cancer (SCLC) accounts for approximately 15% of all cases of lung cancer. The median survival time (MST) of limited-stage SCLC is 15 to 20 months, and the 5-year survival rate is up to 15%. While extensive stage SCLC, the MST is only 9.4 to 12.4 months, with a 2-year survival of 5.2 to 19.5%. While radiochemotherapy is established the standard treatment in the limited disease, systemic therapy plays an important role in the extensive stage SCLC. Currently, the research and literature review SCLC is not much. In this review, we summarize management of medical oncology on SCLC through molecular biology features to give an overview of past, present and future perspectives in the treatment of this malignant disease.

Key words: Small cell lung cancer, molecular biology, medical oncology.

GIỚI THIỆU

Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 15% trong tất cả các loại ung thư phổi, là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong nhóm bệnh lý ung thư. UTPTBN được xếp vào nhóm giải phẫu bệnh của u nội tiết thần kinh trong ung thư phổi theo WHO 2015^[1]. Ngoài ra còn có dạng giải phẫu bệnh của UTPTBN khác ít gặp hơn là UTPTBN dạng kết hợp (combined small cell carcinoma) cũng được biết đến khi có tổn thương đi kèm của ung thư phổi tế bào nhỏ như carcinoma tuyến, carcinoma tế bào gai, carcinoma tế bào to, và các loại khác^[2].

UTPTBN được chia làm hai loại chính dựa vào đặc điểm giai đoạn bệnh khi được chẩn đoán, bao gồm UTPTBN giới hạn và UTPTBN lan tràn. Trung vị

sống ở ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn giới hạn (limited stage SCLC) từ 15 – 20 tháng, tỉ lệ sống còn 5 năm là 15%. Trong khi đó UTPTBN giai đoạn lan rộng (extensive stage SCLC), thời gian sống còn toàn bộ chỉ khoảng 9,4 đến 12,4 tháng với sống còn 2 năm chỉ 5,2 – 19,5%^[3].

UTPTBN giai đoạn giới hạn theo phân độ TNM là T1-4 N0-3 M0. Nếu giai đoạn chẩn đoán là T1-2 N0 M0, thì vai trò của phẫu thuật được đặt lên hàng đầu và điều trị hỗ trợ tùy theo từng tình huống cụ thể trên tinh thần phối hợp đa chuyên khoa. Đối với những giai đoạn khác trong UTPTBN giới hạn, hóa - xạ trị phối hợp cho thấy mang lại hiệu quả điều trị về tỉ lệ đáp ứng. Xạ trị dự phòng sọ não cho thấy cải thiện có ý nghĩa thống kê về sống còn toàn bộ.

¹ ThS.BS. Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược TP. HCM

² BSKKII. Khoa Nội 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

UTPTBN giai đoạn lan rộng theo phân độ TNM là T1-4 N0-3 M1. Khi đã chẩn đoán xác định, thì điều trị toàn thân luôn được đặt ra do mức độ diễn tiến ác tính của bệnh. Trong giai đoạn này, vai trò của ung bướu nội khoa sẽ góp phần cải thiện sống còn toàn bộ cho bệnh nhân^[4].

Trên thực tế hiện tại, mặc dù hóa trị bước một cho thấy có hiệu quả UTPTBN nhưng tỉ lệ tái phát 2 năm đầu lại rất cao. Bệnh có thể tiến triển trong vòng 60 ngày khi hóa trị bước một (trở với hóa trị) hoặc tái phát sau 60 ngày sau khi kết thúc hóa trị bước một (nhảy với hóa trị). Cùng với sự phát triển của sinh học phân tử trong chẩn đoán tiên lượng, cũng như trong điều trị, nhiều nghiên cứu đã và đang được tiến hành cho thấy tỉ lệ đáp ứng và thời gian sống còn toàn bộ tăng lên so với điều trị trước đây. Trong bài tổng quan y văn về nhóm bệnh lý UTPTBN, chúng tôi muốn tổng hợp lại vai trò của ung bướu nội khoa trong xử trí UTPTBN lan rộng, tiến triển và tái phát^[3].

VAI TRÒ CỦA UNG BƯỚU NỘI KHOA

Hóa trị độc tế bào

Tính đến thời điểm hiện tại, hóa trị bước một bằng bộ đôi platin và etoposide cho thấy có hiệu quả nhất trong các nhóm thuốc độc tế bào ở bệnh nhân UTPTBN. Hóa trị bước hai được lựa chọn phác đồ có topotecan. Phác đồ CAV (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin) được lựa chọn cho những bước sau khi bệnh tái phát^[3]. Trong nghiên cứu sử dụng amrubicin, một dẫn xuất của nhóm anthracycline, tác giả Yana và cộng sự cho thấy tỉ lệ đáp ứng khá tới 75,8% và trung vị sống còn là 11,7 tháng. Tính cho đến thời điểm này trong ung bướu nội khoa, vai trò điều trị bằng hóa trị độc tế bào vẫn giữ nền tảng trong điều trị UTPTBN. Ngoài ra cùng với sự phát triển vượt bậc của sinh học phân tử trong 2 thập kỉ qua, các liệu pháp nhắm trúng đích khác đã và đang được nghiên cứu cho thấy cũng có hiệu quả trên bệnh nhân về tỉ lệ đáp ứng và sống còn không bệnh tiến triển. Phần trình bày tiếp theo chúng tôi sẽ tổng hợp về các liệu pháp nhắm trúng đích.

Liệu pháp nhắm trúng đích

Kháng tăng sinh mạch

Tăng sinh mạch máu không chỉ được biết đến ở góc độ sinh lý trong quá trình phát triển và làm lành vết thương, tăng sinh mạch máu còn được biết đến ở góc độ bệnh lý, đặc biệt là ung thư. Trải qua gần 48 năm kể từ lần đầu tiên khái niệm sử dụng ức chế tăng sinh mạch trong điều trị ung thư được mô tả bởi Judah Folkman và cộng sự năm 1971, thì cho đến nay, sử dụng liệu pháp tăng sinh mạch đã cho thấy có hiệu quả trên các nhóm bệnh lý ung thư khác

nhau, trong đó có UTPTBN trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha II, III. Tuy nhiên ngoại trừ việc tỉ lệ đáp ứng chủ quan và sống còn toàn bộ không bệnh tiến triển cho thấy có ý nghĩa thống kê khi sử dụng kháng tăng sinh mạch bằng bevacizumab kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn độc, sống còn toàn cho thấy không có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê^[5].

EGFR-TKIs

Điều trị EGFR-TKIs trong UTPKTBN được chỉ định khi có đột biến EGFR, tuy nhiên trong UTPTBN, hiện tại chưa có thử nghiệm lâm sàng nào được báo cáo ngoại trừ những trường hợp ca lâm sàng sử dụng thăm dò. Okamoto và cộng sự báo cáo ca lâm sàng đáp ứng với gefitinib có đột biến EGFR trong UTPTBN. Đáp ứng với gefitinib và erlotinib cũng được quan sát thấy trên bệnh nhân UTPTBN tại Mỹ với tiền căn không hút thuốc lá và có đột biến EGFR. Các trường hợp khác cũng được báo cáo trong tự trong tổng hợp y văn của tác giả Qin và cộng sự năm 2018, Qin và cộng sự đã tổng hợp các trường hợp đáp ứng với điều trị EGFR-TKIs trong UTPTBN dạng kết hợp có đột biến EGFR mặc dù tỉ lệ đáp ứng thấp hơn so với UTPKTBN^[2]. Chỉ định xét nghiệm đột biến EGFR trên UTPTBN cũng có thể được đặt ra trong trường hợp có dạng kết hợp đi kèm, tuy nhiên cần cá thể hóa trên từng tình huống lâm sàng cụ thể của từng bệnh nhân.

Liệu pháp miễn dịch

Trong tất cả các loại ung thư, UTPTBN hiện diện ở nhóm có tỉ lệ đột biến cao nhất do tác động yếu tố ngoại sinh bên ngoài đặc biệt là thuốc lá. Chính vì sự hiện diện nhiều đột biến, nên các kháng nguyên bề mặt tế bào u dễ dàng trình diện để thu hút các tế bào miễn dịch. Nghiên cứu trong những năm gần đây cho thấy liệu pháp miễn dịch có vai trò hiệu quả trong điều trị UTPTBN trong điều trị bước 1, duy trì, hay điều trị bước sau. Phần trình bày tiếp chúng tôi sẽ nêu tóm lược về kết quả các nghiên cứu đã thực hiện cũng như các nghiên cứu đang được tiến hành^{[6],[7]}.

UTPTBN giai đoạn lan rộng

Điều trị bước hai và các bước sau

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (NCT01928394) pha 1/2 thực hiện trên 216 bệnh nhân UTPTBN giai đoạn bệnh lan rộng, tái phát sau điều trị phác đồ có platin trước đó. 98 bệnh nhân điều trị nivolumab 3mg/kg, 3 bệnh nhân điều trị nivolumab 1mg/kg kết hợp ipilimumab 1mg/kg, 61 điều trị nivolumab 1 mg/kg kết hợp ipilimumab 3mg/kg, và 54 với nivolumab 3mg/kg kết hợp ipilimumab 1mg/kg với tỉ lệ đáp ứng lần lượt theo từng nhóm là 10%, 23%, 33% và 19%. Kết quả

nghiên cứu bước đầu cho thấy việc sử dụng liệu pháp miễn dịch bằng nivolumab đơn trị liệu hay nivolumab kết hợp ipilimumab cho thấy có hiệu quả đáp ứng lâu dài, và an toàn về mặt độc tính điều trị. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3 đang tiếp tục thực hiện, mở ra hướng điều trị mới cho nhóm bệnh nhân UTPTBN dựa trên liệu pháp miễn dịch^{[6],[8]}.

UTPTBN giai đoạn còn giới hạn

Điều trị hỗ trợ

Trong giai đoạn còn giới hạn sau khi đã hóa xạ trị đối với UTPTBN, việc sử dụng liệu pháp miễn dịch hỗ trợ bằng kết hợp ipilimumab và nivolumab đang được nghiên cứu trên thử nghiệm lâm sàng NCT02046733 (ETOP STIMULI), kết quả dự kiến sẽ công bố vào năm 2020^[7].

BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Ung thư phổi được biết đến như một nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các bệnh lý ung thư. Hiện nay có rất nhiều nghiên cứu và y văn tập trung vào nhóm bệnh lý ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa di căn, tuy nhiên trên nhóm bệnh lý UTPTBN thì các nghiên cứu và y văn trong nước chưa nhiều. Trên y văn thế giới trong điều trị UTPTBN ngoài vai trò của hóa trị với nền tảng platin cho thấy hiệu quả, thì sự phát triển của sinh học phân tử trong chẩn đoán, tiên đoán và điều trị đã và đang mở ra nhiều cơ hội mới cho nhóm bệnh nhân UTPTBN như sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích bằng kháng tăng sinh mạch bằng bevacizumab, EGFR-TKIs trong những trường hợp có đột biến EGFR trong UTPTBN dạng kết hợp, hay liệu pháp miễn dịch. Các nghiên cứu trên thế giới và các nước trong khu vực đã và đang được tiến hành hứa hẹn sẽ đem lại nhiều triển vọng cho bệnh nhân UTPTBN.

Tuy nhiên, không chỉ có vai trò của nhà ung bướu nội khoa trong điều trị UTPTBN, mà còn có vai trò của phối hợp điều trị đa chuyên khoa như phẫu thuật, xạ trị, giải phẫu bệnh-sinh học phân tử dựa trên hoàn cảnh kinh tế xã hội cụ thể trên từng bệnh nhân nhằm lựa chọn một liệu pháp điều trị toàn diện

trong kỷ nguyên của điều trị y khoa chính xác. Cá thể hóa điều trị bệnh nhân dựa trên mô hình trị liệu đa mô thức của phối hợp đa chuyên khoa sẽ mang lại lợi ích về thời gian sống còn và chất lượng sống trên bệnh nhân UTPTBN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. K. Inamura, "Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification," *Front. Oncol*, vol. 7, Aug. 2017.
2. J. Qin and H. Lu, "Combined small-cell lung carcinoma," *OncoTargets Ther.*, vol. 11, pp. 3505–3511, Jun. 2018.
3. N. Asai, Y. Ohkuni, N. Kaneko, E. Yamaguchi, and A. Kubo, "Relapsed small cell lung cancer: treatment options and latest developments," *Ther. Adv. Med. Oncol.*, vol. 6, no. 2, pp. 69–82, Mar. 2014.
4. M. Glatzer et al., "Treatment of limited disease small cell lung cancer: the multidisciplinary team," *Eur. Respir. J.*, vol. 50, no. 2, Aug. 2017.
5. A. Tartarone, P. Giordano, R. Lerosé, M. G. Rodriquenz, R. Conca, and M. Aieta, "Progress and challenges in the treatment of small cell lung cancer," *Med. Oncol.*, vol. 34, no. 6, p. 110, Jun. 2017.
6. S. J. Antonia et al., "Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 7, pp. 883-895, Jul. 2016.
7. S. N. Waqar and D. Morgensztern, "Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC)," *Pharmacol. Ther.*, vol. 180, pp. 16-23, Dec. 2017.
8. S. Schmid and M. Früh, "Immune checkpoint inhibitors and small cell lung cancer: what's new?," *J. Thorac. Dis.*, vol. 10, no. Suppl 13, pp. S1503-S1508, May 2018.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

NGUYỄN ĐỨC HẠNH¹, ĐẶNG VĂN KHIÊM¹, ĐINH NGỌC VIỆT¹, DƯƠNG THỊ BÌNH¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá kết quả điều trị và tác dụng phụ của phác đồ hóa xạ trị đồng thời trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB.

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc trên 66 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ 5/2015 - 5/2018.

Kết quả: Nhóm tuổi từ 50 – 60 chiếm tỷ lệ cao nhất 50%, nam giới 86,4, triệu chứng đau ngực 75,5%, sút cân 62,2%, ho đờm máu 28,8%, u thùy trên phổi phải 27,3%, u thùy trên trái 37,9%, tổn thương phế quản chít hẹp 67,2 %, thâm nhiễm 43,1 %, u sùi 29,3%, ung thư biểu mô tuyến 53 %, ung thư biểu mô vảy 22,7%. Đáp ứng điều trị 9% đáp ứng hoàn toàn, 71% đáp ứng một phần, 11% bệnh giữ nguyên, 6 % bệnh tiến triển, trung bình thời gian sống thêm không bệnh 16,9 tháng và trung bình thời gian sống thêm toàn bộ là 20,9 tháng. Độc tính hạ bạch cầu độ 1 (21,2%), độ 2 (42,4%), độ 3 (4,5), hạ bạch cầu TT độ 1 (21,2%), độ 2 (18,2%), độ 3 (3%), hạ huyết sắc tố độ 1 (57,6%), độ 2 (19,7%), hạ tiểu cầu độ 1 (22,7%). Độc tính trên gan độ 1 (9,1%), độ 2 (6,1%), Không có độc tính trên thận, buồn nôn và nôn độ 1 là 40,9%, viêm da độ 1 (100%), viêm thực quản độ 1 (24,2%), xơ hóa phổi độ 1 (28,8%).

Kết luận: Phác đồ hóa xạ trị đồng thời là phác đồ hiệu quả trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, độc tính và biến chứng của phác đồ điều trị là chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, hóa xạ trị đồng thời.

SUMMARY

Objective: A number of clinical, subclinical and outcome evaluations of radiotherapy concurrently in patients with stage IIIB non – small cell lung cancer.

Methods: A retrospective descriptive study has vertical tracking of 66 patients with stage III NSCLC treated with concurrent chemoradiotherapy was analyzed at the National Lung Hospital from May 2015 to May 2018.

Results: The age group 50-60 years old accounted for the highest percentage 50%, male was 86,4, chest pain was 75,5%, weight loss was 62,2%, coughing up bloody sputum was 28,8%, right upper lobe tumor was 27,3%, left upper lobe tumor was 37,9%, bronchial compression and narrowing was 67,2%, inflammation of bronchial tubes was 43,1%, tumor was 29,3%, adenocarcinoma was 53%, squamous cell carcinoma was 22,7%, and the other types of tumors were lower rates. Complete response was 9%, partial response was 71%, stable disease was 11%, progressive disease was 6 %. Mean progression-free and overall survival time were 16,9 months and 20,9 months respectively. The grade 1, 2, and 3 leukocytopenia were 21,2%, 42,4%, and 4,5%, respectively. The grade 1, 2, and 3 neutropenia were 21,2%, 18,2%, and 3%, respectively. The grade 1 thrombocytopenia was 57,6%, grade 1 was 22,7%. The grade 1, 2 hepatic toxicities were 9,1%, 6,1% respectively. There is no toxicities on the kidneys. Nausea and vomiting (40,9%), grade 1 dermatitis (100%), grade 1 esophagitis (24,2%), pulmonary fibrosis (28,8%).

Conclusions: Concurrent chemoradiotherapy was an effective regimen for the management of stage IIIB NSCLC. The toxicities and complications of the treatment were acceptable.

Key words: Non-small cell lung cancer, concurrent chemoradiotherapy.

¹ Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Phổi Trung Ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là ung thư phổ biến trên thế giới, là loại ung thư có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất hiện nay. Theo GLOBOCAN 2008, mỗi năm có khoảng 1.350.000 người mắc và 1.200.000 người tử vong do ung thư phổi. Mặc dù ngày nay đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng kết quả không cải thiện nhiều trong suốt thời gian dài và tỷ lệ tử vong của bệnh UTP còn rất cao.

Bệnh UTP được chia thành hai nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) và ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Trong đó UTPKTBN chiếm 85% các trường hợp

Điều trị UTPKTBN dựa vào ba vũ khí chính đó là phẫu thuật, tia xạ, hóa chất, ngoài ra còn có phương pháp điều trị đích, điều trị miễn dịch. Phương pháp phẫu thuật hiện nay vẫn là phương pháp điều trị cho hiệu quả tốt nhất, tuy nhiên đã số các trường hợp ung thư phổi được phát hiện ở giai đoạn muộn không còn chỉ định điều trị phẫu thuật.

Ngày nay với sự tiến bộ của công nghệ hóa dược, đã cho ra đời nhiều loại hóa chất chống ung thư mới, nhiều phác đồ điều trị mới đã góp phần nâng cao hiệu quả điều trị bệnh ung thư nói chung và bệnh UTPKTBN. Tuy nhiên ở giai đoạn muộn khi kích thước khối u lớn thì hóa trị liệu sẽ gặp nhiều khó khăn, vì vậy ở giai đoạn này hiện nay người ta thường áp dụng mô thức hóa xạ trị đồng thời để tăng hiệu quả điều trị. Theo Putnam thì kết hợp đa mô thức điều trị đã cho thấy đáp ứng tốt và tỷ lệ sống còn được cải thiện. Với bệnh nhân giai đoạn muộn thì kết hợp hóa xạ trị cho kết quả tốt hơn là hóa trị hoặc xạ trị đơn thuần.

Kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới, so sánh ngẫu nhiên giữa phương pháp hóa trị và xạ trị tuần tự (HXTTT) với phương pháp hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) cho thấy ưu thế về đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm nghiêng về phương pháp HXTĐT. Tại Việt Nam hiện nay phác đồ HXTĐT đang được các trung tâm ung bướu bắt đầu áp dụng, đặc biệt là HXTĐT trên hệ thống xạ trị gia tốc 3D. Tại Bệnh viện Phổi trung ương phương pháp điều trị ung thư phổi bằng HXTĐT đã được áp dụng từ tháng 1 năm 2014. Vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu sau:

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIb tại Bệnh viện Phổi Trung Ương.

2. Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIb tại Bệnh viện Phổi Trung Ương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 66 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIb điều trị tại khoa Ung bướu Bệnh viện Phổi Trung Ương, thời gian từ 5/2015–5/2018.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIb.

Tuổi > 18.

Thẻ trạng sức khỏe tốt : chỉ số PS từ 0 – 1 theo thang điểm của WHO.

Không có tiền sử bị ung thư khác.

Chưa điều trị các phương pháp điều trị ung thư khác trước đó.

Tiêu chuẩn loại trừ

Hồ sơ bệnh án thiếu thông tin nghiên cứu.

Bệnh nhân không được theo dõi sau điều trị.

Các bước tiến hành

Thu thập các thông tin lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng khi người bệnh nhập viện.

Thu thập các thông tin cận lâm sàng

Chụp xquang phổi chuẩn, CT ngực, nội soi phế quản, MRI não, xạ hình xương toàn thân, mô bệnh học.

Chẩn đoán xác định

Dựa vào kết quả mô bệnh học.

Chẩn đoán giai đoạn

Đánh giá TNM và giai đoạn theo UICC 2010.

Điều trị

Xạ trị 2Gy/ngày x 5 ngày/ tuần, tổng liều 66Gy. Hóa chất đồng thời Paclitaxel 45-50mg/m² da và Carboplatin AUC2 chu kỳ theo tuần x 6 chu kỳ.

Đánh giá đáp ứng

Theo tiêu chuẩn đánh giá của RECIST 1.1.

+ Đáp ứng hoàn toàn: Khối u không còn +/- tổn thương xơ hóa điển hình + tổn thương ngoài u biến mất hoặc giữ nguyên + không có tổn thương mới.

+ Đáp ứng một phần: Giảm ít nhất 30% tổng ĐKLN của khối u so với tổng ĐKLN ban đầu + không có tổn thương ngoài u tiến triển + không có tổn thương mới.

+ Bệnh không đáp ứng: Giảm <30% tổng đường kính lớn nhất của khối u + không có tổn thương ngoài u tiến triển + không có tổn thương mới.

+ Bệnh tiến triển: Tăng ít nhất 20% tổng ĐKLN của khối u hoặc tổn thương ngoài u tiến triển hoặc xuất hiện tổn thương mới.

Đánh giá tác dụng phụ: dựa vào tiêu chuẩn phổ biến độc tính của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI - CTC) phiên bản 2.0.

Theo dõi sau điều trị: Bệnh nhân được khám theo dõi sau điều trị mỗi 3 tháng/lần, ghi nhận thời gian tiến triển bệnh, ghi nhận thời gian người bệnh tử vong hoặc ghi nhận thời gian cuối cùng có thông tin về người bệnh.

Thu thập thông tin

Thu thập số liệu bằng mẫu bệnh án nghiên cứu, mỗi bệnh nhân ghi nhận thông tin qua:

Hồ sơ bệnh án: Các thông tin được thu thập theo mẫu bệnh án in sẵn thống nhất

Các mốc thời gian đánh giá: Sau hoàn thành điều trị, theo dõi đánh giá lại sau mỗi 3 tháng

Xử lý số liệu:

Bằng phần mềm SPSS 16.0, thời gian sống thêm được ước lượng theo phương pháp Kaplan – Meier.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi và giới

Bảng 1. Tuổi, giới và thể trạng người bệnh

	N	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi		
< 50	9	13,6
50 - 60	33	50,0
> 60	24	36,4
Giới		
Nam	57	86,4
Nữ	9	13,6
PS		
PS=0	42	62,7
PS=1	24	37,3

Nhận xét: nhóm tuổi từ 50-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 50%. Tuổi trung bình là 57,2 ± 7,2 Bệnh nhân tuổi thấp nhất là 41, bệnh nhân tuổi cao nhất là 73. Nam chiếm tỷ lệ cao 86,4%. Bệnh nhân có thể trạng sức khỏe PS=0 chiếm tỷ lệ cao hơn trên 60%.

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Ho khan	34	51,5
Ho đờm	16	24,2
Ho đờm máu	19	28,8
Ho máu	6	9,1
Sút cân	41	62,1
Đau ngực	47	71,2
Khó thở	20	30,3
Khan tiếng	2	3,0
Sốt	13	19,7
Mệt mỏi	40	60,6
Tổng	66	100

Nhận xét: Các triệu chứng có tỷ lệ cao, đau ngực 71,2% , gày sút cân 62,1%, mệt mỏi 60,6%, ho khan 51,5%.

Bảng 3. Vị trí u nguyên phát

Vị trí U	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Thùy trên (P)	18	27,3
Thùy giữa (P)	10	15,2
Thùy dưới (P)	4	6,1
Thùy trên (T)	25	37,9
Thùy dưới (T)	9	13,6
Tổng	66	100
Phổi phải	32	48,6
Phổi trái	34	51,4
Tổng	66	100

Nhận xét: Vị trí khối u gặp phổi trái cao hơn (51,4%), thùy trên chiếm tỷ lệ cao trong đó thùy trên phải chiếm 27,3%, thùy trên trái chiếm 37,9%.

Bảng 4. Kích thước u

Típ mô bệnh	Số bệnh nhân	KTTB (mm)	Giá trị P
BM tuyến	35	5,97	
BM vẩy	15	5,93	0,590
Loại khác	16	6,0	
Tổng	66	5,97	

Nhận xét: Kích thước khối u trung bình là 5,95, không có sự khác biệt về kích thước khối u giữa các nhóm ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô vảy và các tít mô bệnh không tế bào nhỏ khác với giá trị $P=0,590$

Bảng 5. Tổn thương phế quản

Tổn thương PQ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Thâm nhiễm	25	43,1
U sùi	17	29,3
Chít hẹp	39	67,2
Chảy máu	3	5,2
Xung huyết	4	6,9
Tổng	66	100

Nhận xét: Các dạng tổn thương trong lòng phế quản thường gặp nhất là chít hẹp lòng phế quản chiếm 67,2%, tổn thương thâm nhiễm niêm mạc phế quản chiếm 43,1%, u sùi trong lòng phế quản chiếm 29,3%.

Bảng 6. Phân loại mô bệnh học

Mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Biểu mô tuyến	35	53,0
Biểu mô vảy	15	22,7
Loại khác	16	24,2
Tổng	66	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 53%, tít biểu mô vảy chiếm tỷ lệ thấp hơn 22,7%.

Đáp ứng sau điều trị

Bảng 7. Đáp ứng chung sau điều trị

Tỉ lệ đáp ứng	N	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	6	9,1
Đáp ứng một phần	48	72,7
Bệnh giữ nguyên	8	12,1
Bệnh tiến triển	4	6,1
Tổng	66	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng chung là 81,8% trong đó có 9,1% là đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,9%.

Bảng 8. Đáp ứng theo mô bệnh học

Mô bệnh học	Kết quả điều trị		Tổng	p
	Đáp ứng	Không đáp ứng		
BM vảy	13 (86,7%)	2 (13,3%)	15 (100%)	0,450
BM không vảy	41 (80,4%)	10 (19,6%)	51 (100%)	
Nhóm NC	54 (81,8%)	12 (18,2%)	66 (100%)	

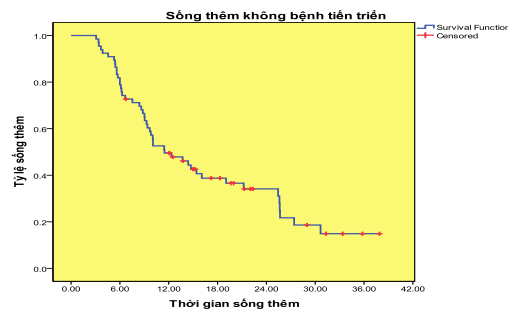
Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng điều trị của hai nhóm mô bệnh tế bào biểu mô vảy và tế bào biểu mô không vảy là không có sự khác biệt. Ở nhóm tế bào biểu mô vảy tỷ lệ đáp ứng điều trị là 86,7% và nhóm tế bào biểu mô không vảy là 80,4%.

Bảng 9. Đáp ứng theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Kết quả điều trị		Tổng	p
	Đáp ứng	Không đáp ứng		
<50	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100%)	= 7,62
50 - 60	26 (78,8%)	7 (21,2%)	33 (100%)	
>60	20 (83,3%)	4 (16,7%)	24 (100%)	

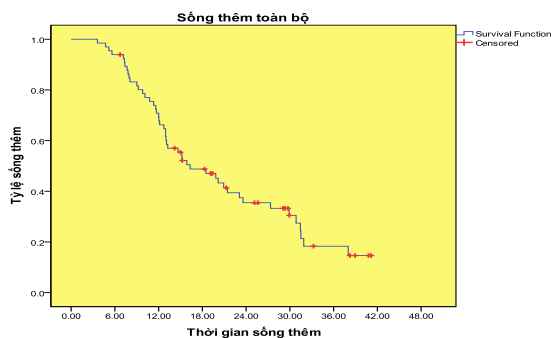
Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ đáp ứng của 3 nhóm tuổi với $p=7,62$

Sống thêm không bệnh tiến triển và sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS)

Nhận xét: Trung bình thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 16,9. Tại thời điểm 12 tháng tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển là (49,5%) và tại thời điểm 24 tháng tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển là 31%.



Biểu đồ 2. Thời gian sống còn toàn bộ (OS)

Nhận xét: Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ là 20,9 tháng. Tại thời điểm 12 tháng tỷ lệ sống thêm toàn bộ là (69,3%) và tại thời điểm 24 tháng tỷ lệ sống thêm toàn bộ là (35,5%).

Tác dụng phụ của phác đồ điều trị

Bảng 10. Tác dụng phụ trên huyết học, gan, thận

Độc tính	Mọi độ (%)	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
Huyết sắc tố	78,8	57,6	19,7	1,5	0
Bạch cầu	68,1	21,2	42,4	4,5	0
Bạch cầu TT	42,4	21,2	18,2	3	0
Tiểu cầu	25,7	22,7	3	0	0
Ure	0	0	0	0	0
Creatini	0	0	0	0	0
GOT	12,1	9,1	3	0	0
GPT	15,2	9,1	6,1	0	0

Nhận xét: Tác dụng phụ chủ yếu là giảm huyết sắc tố 78,7%, giảm bạch cầu 68,1%, giảm bạch cầu trung tính 42,4%.

Bảng 11. Một số tác dụng không mong muốn khác

Độc tính	Mọi độ (%)	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
Buồn nôn/nôn	47	40,9	6,1	0	0
Mệt mỏi/chán ăn	86,4	77,3	9,1	0	0
Rụng tóc	98,5	98,5	0	0	0
Viêm da	100	100	0	0	0
Viêm thực quản	24,2	24,2	0	0	0
Xơ phổi	42,4	28,8	13,6	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có buồn nôn và nôn chiếm gần 50%, mệt mỏi chán ăn chiếm tỷ lệ cao 86,4%, viêm da chiếm tỷ lệ cao 100%, viêm thực quản và xơ phổi gặp tỷ lệ thấp hơn trong đó viêm thực quản gặp dưới 25% và viêm xơ phổi trên 40%.

BÀN LUẬN

Lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi và giới: trong nghiên cứu này của chúng tôi tuổi trung bình là 58, nhóm tuổi gặp nhiều nhất từ 50–60 chiếm 50%. Về giới nam chiếm đa số với tỷ lệ 86,4%, nữ chỉ có 13,6%. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu trong nước, theo ghi nhận của Bùi Công Toàn và cộng sự tại Bệnh viện K tuổi mắc trung bình là 55,2 với nhóm tuổi dưới 60 chiếm ưu thế (74%). Nghiên cứu tại Bệnh viện 103, tuổi trung bình là 62 và tỷ lệ nam/nữ là 79/21. Tỷ lệ nữ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số nghiên cứu trước ở trong nước có lẽ tại do bệnh nhân nữ có tỷ lệ đột biến gen EGFR cao hơn rất nhiều so với nam giới, đồng thời bệnh nhân nữ có xu hướng ưa thích tiếp cận với điều trị nhắm trúng đích hơn nam giới.

Triệu chứng lâm sàng khi nhập viện: các triệu chứng thường gặp khi người bệnh nhập viện đó là đau ngực chiếm (71,2%), gầy sút cân (62,1%), ho khan (51,2%). Trong đó nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy có xu hướng gặp nhiều các triệu chứng tại chỗ đường dẫn khí hơn như ho khan (53,3%), ho khạc máu tươi chiếm (13,3%), tỷ lệ gầy sút cân và sốt cũng gặp nhiều ở nhóm biểu mô vảy lần lượt là (73,3%) và (26,7%). Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu trước đó như Bùi Công Toàn và cộng sự tại Bệnh viện K với tỷ lệ triệu chứng thường gặp như ho chiếm (62%), đau ngực chiếm (72%). Trần Đình Thanh và cộng sự tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch cũng có ghi nhận tương tự (69%) bệnh nhân có ho và (62%) bệnh nhân có đau ngực khi vào viện.

Vị trí và kích thước u: Vị trí u thùy trên chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm (65,2%) trong đó thùy trên phổi trái chiếm (37,9%), u thùy trên phải chiếm (27,3%). Nếu so sánh giữa hai lá phổi thì phổi trái chiếm tỷ lệ cao hơn (51,5%), phổi phải (48,5%). Với khối u là biểu mô tuyến đều gặp nhiều hơn ở mọi vị trí, riêng thùy giữa gặp nhiều tip biểu mô vảy hơn. Theo kết quả nghiên cứu của Lê Tuấn Anh tại Bệnh viện Chợ Rẫy thì vị trí u thùy trên chiếm tỷ lệ cao hơn (43,4%) và cũng gặp tip biểu mô tuyến hơn các tip mô bệnh khác, u gặp ở phổi phải (60%) nhiều hơn phổi trái, kết quả này ngược với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Đỗ Quyết tại Bệnh viện 103 cũng ghi nhận u gặp ở thùy trên nhiều hơn chiếm (53,7%). Về kích thước u kết quả nghiên cứu của chúng tôi có kích thước trung bình khối u là 5,97cm, kích thước

trung bình ở các nhóm mô bệnh là không có sự khác biệt kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng với nghiên cứu của Lê Tuấn Anh Bệnh viện Chợ Rẫy (4,86cm), và Vũ Hữu Khiêm tại Bệnh viện Bạch Mai (5,35cm).

Mô bệnh học: trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến là cao nhất (53%), tiếp biểu mô vảy (22,7%), loại khác chiếm (24,2%). Theo kết quả nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm tại Bệnh viện Bạch mai thì tỷ lệ ung thư biểu mô vảy tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên tiếp biểu mô tuyến có tỷ lệ cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (73%).

Hình thái tổn thương phế quản: Nội soi phế quản có vai trò rất quan trọng giúp đánh giá tổn thương xâm lấn trong lòng phế quản qua đó giúp đánh giá giai đoạn bệnh và sinh thiết xét nghiệm mô bệnh học. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các tổn thương thường gặp trong lòng phế quản là chít hẹp lòng phế quản (67,2%), thâm nhiễm niêm mạc phế quản (43,1%), u sùi trong lòng phế quản (29,3%). Trong đó tiếp biểu mô vảy gặp tổn thương trong lòng phế quản cao hơn điều này có thể giải thích do ung thư biểu mô vảy thường xuất phát từ trung tâm, tổn thương chít hẹp phế quản, thâm nhiễm, u sùi lần lượt là (84,6%), (76,9%), (38,5%). Theo nghiên cứu của Đỗ Quyết tại Bệnh viện 103 thì chít hẹp phế quản (23,5%), thâm nhiễm niêm mạc (24,6%), u sùi (17,6%), thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị: nghiên cứu của chúng tôi trên 66 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 80% trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 9%, đáp ứng một phần chiếm 71%. Bùi Công Toàn và cộng sự nghiên cứu tại Bệnh viện K cũng cho kết quả tương tự đáp ứng toàn bộ là (76%) trong đó đáp ứng hoàn toàn là (14%), đáp ứng một phần là (62%). Kết quả nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao hơn chúng tôi với tỷ lệ đáp ứng một phần là 88,1% và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 28,6%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm mô bệnh và nhóm tuổi khác nhau.

Thời gian sống còn: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trung bình thời gian sống còn không bệnh tiến triển là 16,9 tháng, tại thời điểm sống còn không bệnh 1 năm đạt tỷ lệ là (49,5%) và tại thời điểm thời gian sống còn không bệnh tiến triển 2 năm đạt tỷ lệ là (31%). Trung bình thời gian sống còn toàn bộ là 20,9 tháng, tại thời điểm sống còn toàn bộ 1 năm đạt tỷ lệ (69,3%) và sống còn toàn bộ tại thời điểm 2 năm tỷ lệ sống còn toàn bộ là (35,5%). Nghiên cứu

của Vũ Hữu Khiêm tại Bệnh viện Bạch Mai trung bình thời gian sống còn không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ lần lượt là 24,2 tháng và 34 tháng, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể do nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm bao gồm cả bệnh nhân ở giai đoạn IIIa và thực hiện kỹ thuật mô phỏng bằng PET - CT nên kết quả điều trị tốt hơn nghiên cứu của chúng tôi. Lê Tuấn Anh nghiên cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy cho kết quả trung vi thời gian sống không bệnh tiến triển là 10,8 tháng, trong đó tại thời điểm 1 năm tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển là 49% và tại thời điểm 2 năm tỷ lệ sống không bệnh tiến triển là 35%. Trung vi sống còn toàn bộ 17,5 tháng, tại thời điểm 1 năm tỷ lệ sống còn toàn bộ đạt 55% và tại thời điểm 2 năm tỷ lệ sống còn toàn bộ đạt 37,5%. Kết quả của Lê Tuấn Anh cũng khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Tác dụng phụ của phác đồ điều trị

Tác dụng phụ trên hệ huyết học và chức năng gan thận: nghiên cứu chúng tôi gặp chủ yếu là giảm huyết sắc tố (78,8%), giảm bạch cầu (67,2%) và giảm bạch cầu trung tính (42,4%). Tuy nhiên chủ yếu ở mức độ nhẹ, giảm huyết sắc tố mức độ nặng chỉ có 1,5%, giảm bạch cầu mức độ nặng 4,5% và giảm bạch cầu trung tính mức độ nặng 3%. Nghiên cứu của Bùi Công Toàn và cộng sự tại Bệnh viện K ghi nhận bệnh nhân bị giảm huyết sắc tố tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi (70%) nhưng tỷ lệ giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính lại cao hơn chúng tôi rất nhiều, tỷ lệ giảm số lượng bạch cầu (96%) và giảm số lượng bạch cầu trung tính (94%). Nghiên cứu của Lê Tuấn Anh tại Bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy tỷ lệ giảm số lượng bạch cầu cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi (65%) nhưng tỷ lệ giảm huyết sắc tố lại thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi 61,7%. Vũ Hữu Khiêm tại Bệnh viện Bạch Mai báo cáo tỷ lệ giảm huyết sắc tố (66,7%), giảm bạch cầu (52,4%), giảm bạch cầu đa nhân trung tính (40,5%), giảm tiểu cầu (9,5%) cũng khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Độc tính trên chức năng gan thận không có trường hợp nào gây ảnh hưởng tới chức năng thận và chỉ có 9,1% làm tăng men gan nhưng cũng ở mức độ nhẹ, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với Lê Tuấn Anh tại Bệnh viện Chợ Rẫy và Vũ Hữu Khiêm tại Bệnh viện Bạch Mai.

Một số tác dụng phụ khác: Tỷ lệ bệnh nhân có buồn nôn và nôn gặp 47%, các dấu hiệu mệt mỏi chán ăn và rụng tóc gặp tỷ lệ cao lần lượt là (86,4%) và (98,5%) tuy nhiên các tác dụng phụ này chủ yếu gặp ở độ 1. Viêm da gặp 100% các trường hợp nhưng đều ở mức độ nhẹ. Viêm thực quản và xơ phổi gặp tỷ lệ thấp hơn trong đó viêm thực quản gặp dưới 25% và xơ phổi trên 40% và chủ yếu mức độ nhẹ. Lê Tuấn Anh, viêm thực quản cấp chiếm tỷ lệ

66,7% trong đó viêm độ 1 và 2 chiếm 43,2% cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Belani cũng quan sát thấy viêm thực quản là độc tính tại chỗ thường gặp nhất và mức độ nặng nề hơn (chiếm 28%) khi có phổi hợp hóa xạ trị đồng thời. Bùi Công Toàn và cộng sự tại Bệnh viện K ghi nhận nôn do hóa trị 28% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên nôn gặp ở mức độ 2 cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi (6%). Về tác dụng phụ viêm xơ phổi do xạ trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 42,4% và chủ yếu mức độ nhẹ không gây nên tình trạng suy hô hấp, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với Lê Tuấn Anh tại Bệnh viện Chợ Rẫy (45%), và cao hơn nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm tại Bệnh viện Bạch Mai (28%).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 66 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB được điều trị bằng phác đồ hóa xạ trị đồng thời tại khoa Ung bướu Bệnh viện Phổi Trung ương chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi: nhóm tuổi 50 – 60 chiếm 50%, tuổi trung bình là 57,2.

Giới: nam chiếm tỷ lệ cao 86,4%.

Triệu chứng lâm sàng: triệu chứng thường gặp đau ngực 71,2%, gầy sút cân 62,1%, mệt mỏi 60,6%, ho khan 51,5%.

Vị trí và kích thước khối u: u thùy trên trái chiếm 37,9%, thùy trên phải chiếm 27,3%, phổi trái 51,4%. Kích thước trung bình khối u là 5,97cm.

Tổn thương phế quản: chít hẹp lòng phế quản chiếm 67,2%, thâm nhiễm niêm mạc phế quản chiếm 43,1% và u sùi trong lòng phế quản chiếm 29,3%.

Đặc điểm mô bệnh học: tít biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 53%, biểu mô vảy 22,7%, loại tế bào không nhỏ khác 24,2%.

Kết quả điều trị và tác dụng phụ

Tỷ lệ đáp ứng: tỷ lệ đáp ứng khách quan là 81,7% trong đó 9,1% đáp ứng hoàn toàn và 72,7% đáp ứng một phần.

Thời gian sống còn: Trung bình thời gian sống còn không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ lần lượt là 16,9 tháng và 20,9 tháng. Típ mô bệnh học và tuổi của người bệnh không ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng điều trị.

Tác dụng phụ: Tác dụng phụ huyết học thường gặp là giảm huyết sắc tố (78,8%), giảm bạch cầu

(68,1%). Tác dụng phụ ảnh hưởng tới chức năng gan rất thấp và ở mức độ nhẹ (9,1%), không có trường hợp nào ảnh hưởng tới chức năng thận. Các tác dụng phụ khác chủ yếu ở mức độ nhẹ, không gặp trường hợp nào ở mức độ nặng trong đó viêm da (100%), rụng tóc (98,5%), mệt mỏi/chán ăn (86,4%), buồn nôn/nôn (47%), viêm xơ phổi (42,4%), viêm thực quản (24,2%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thu Hà (2010), “Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel và Carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIb – IV tại bệnh viện ung bướu Hà Nội”, tạp trí ung thư học (số 1/ 2010), Hội phòng chống ung thư Việt Nam, tr 268 – 275.
2. Trần Mai Phương (2009), “Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIb tại Bệnh viện K”, luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú.
3. Đỗ Quyết, Nguyễn Kim Lưu, Trần Văn Tôn (2014).”Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời”, tạp trí ung thư học Việt Nam (số 3/2014), tr 181 – 186.
4. Bùi Công Toàn, Nguyễn Việt Long và cs (2012), “Đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm của ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III theo phác đồ hóa - xạ trị đồng thời”, Nghiên cứu y học, phụ trương 30.
5. Lê Tuấn Anh (2015), “Hóa – xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III”. Luận văn tiến sỹ y học, Đại học y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, tr 61 – 78.
6. Vũ Hữu Khiêm (2017), “Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hóa – xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng”. Luận văn tiến sỹ, Đại học Y Hà Nội.
7. Albain KS, SwannRS, Rusch VW, et al (2009), “Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non – small – cell lung cancer: a phase III randomized trial”, The lancet, Vol 13, 1880 -1892.
8. Dang J, Li G, Zang S, Zhang S, Yao L (2014), “Risk and predictors for early radiation pneumonitis in patientswith stage III non – small cell lung cancer treated with concurrent or sequential chemoradiotherapy”, Radiat Oncol, 9. pp.172.
9. E.A. Eisenhaure, P. therasse, et al (2009) “New response evaluation criteria in solid tumours:

Revised RECIST guideline (version 1.1)"
European journal of cancer, pp.228 -247.

10. Lee HC, Kim YS, et al (2014), "The singer
institutional out come of postoperative

radiotherapy and concurrentchemoradiotherapy
in resected non small cell lung cancer", Radiat
oncology journal, 32 (3), pp.147 – 155

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG ERLOTINIB TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

ĐẶNG VĂN KHIÊM¹, PHƯƠNG NGỌC ANH², ĐINH NGỌC VIỆT², CẦN XUÂN HẠNH²

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị thuốc Erlotinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR. (2) Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Cắt ngang, mô tả 35 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR dương tính từ tháng 7 năm 2016 đến tháng 8 năm 2018 được điều trị tại Bệnh viện Phổi trung ương.

Kết quả: Tuổi trung bình là: 60.6 ± 10.7 tuổi trong đó trẻ nhất là 31 tuổi và cao nhất là 78 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 2.5/1, triệu chứng vào viện phổ biến nhất là ho với 32 bệnh nhân. Vị trí di căn phổ biến nhất là phổi đối bên với 16 trường hợp. Vị trí khối u gặp nhiều nhất là thùy dưới phải với 11 bệnh nhân. Đột biến exon 19 phổ biến hơn, tỷ lệ gặp đột biến exon 19/exon 21 là 3.37/1. Đáp ứng điều trị (ORR) là 88.6%, trong đó chủ yếu là đáp ứng một phần với 77.1. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung bình là 11.93 ± 0.71 tháng, PFS trung vị là 10.78 tháng, trong đó nhỏ nhất là 2.1 tháng và cao nhất là 18.2 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 18.76 tháng, OS trung bình là 16.45 ± 0.81 tháng. Điều trị phối hợp phổ biến nhất là thuốc chống hủy xương (Zoledronic acid). Ghi nhận tác dụng phụ thì nổi ban trên da chiếm tỉ lệ cao nhất với 85.7% trong đó chủ yếu là độ I và độ II có thể kiểm soát bằng thuốc bôi corticosteroid ngoài da. Trên hệ huyết học tác dụng phụ hay gặp nhất là hạ huyết sắc tố với 9 bệnh nhân chiếm 25.7%, trên chức năng gan thận thì tăng men gan với 14 bệnh nhân chiếm 40%, trong đó là tăng độ I và độ II, không có trường hợp nào ghi nhận tác dụng phụ độ III và IV cho tất cả các tác dụng phụ được ghi nhận.

Kết luận: Điều trị thuốc nhắm trúng đích Erlotinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen dương tính cho tỷ lệ đáp ứng cao: 88.6%, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung vị là 10.78 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 18.76 tháng. Tác dụng phụ ghi nhận thường mức độ nhẹ. Ngoài ra thuốc sử dụng đường uống, dễ sử dụng, an toàn cho người bệnh. Do vậy, nên điều trị thuốc Erlotinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen dương tính nhạy cảm với thuốc nhất là với bệnh nhân lớn tuổi hay toàn trạng không cho phép điều trị hóa trị toàn thân.

Từ khóa: Erlotinib, Tarceva, Ung thư phổi, đột biến gen EGFR, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, tác dụng không mong muốn.

SUMMARY

Evaluation results of treatment Erlotinib in non small cell lung cancer in stage IV with EGFR mutation at National Lung Hospital

Objectives: (1) To evaluate the early effects of treatment erlotinib for patients with adenocarcinoma lung cancer stage IV harboring EGFR mutation. (2) To evaluate side effects of Erlotinib.

Target population and Method: Cross-sectional descriptive study 35 adenocarcinoma lung cancer harboring EGFR mutations patients at National Lung Hospital, from July 2016 to August 2018.

Results: The mean of age is: 60.6 ± 10.7 age, the youngest is 31 and the oldest is 78 age, female/male is 2.5/1, the most common symptom is cough with 32 patients. the most common location metastasis is opposition lung with 16 patients. The most common location is lower right lobe with 11 patients. EGFR mutations at exon 19 is the common than at exon 21 with rate 3.37/1%. Overall response rate (ORR) is 88.6 % with 77.1% is partial response. The mean progression-free survival is 11.93 ± 0.71 months, median PFS is 10.78 months with

¹ BSKKII. Trường Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Phổi Trung Ương

² Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Phổi Trung Ương

minimum is 2.1 months and maximum is 18.2 months. median overall survival is 18.76 months, mean OS is 16.45 ± 0.81 months. The most common treatment accompanied is Zoledronic acid. Recording side effects, rash on skin is the most common with rate is 85.7%, most of them are grade I and grade II, which can control with corticosteroid cream skins. Side effects in hematology, the most common is reduction of hemoglobin with 9 patients (27.5%), increase aspartat transaminase and alanin transaminase grade I or grade II with 14 patients (40%) and no patients with side effects grade III or grade IV.

Conclusion: treatment by target drug as Erlotinib with patients adenocarcinoma lung cancer stage IV harboring EGFR mutations has high overall response rate : 88.6%, median progression-free survival is 10.78 months, median overall survival is 18.76 months. Side effects are often mild. So with adenocarcinoma lung cancer harboring EGFR mutations, we should treatment by Erlotinib, special in old patients, who has not good performance status, can not treatment with chemotherapy.

Key words: Erlotinib, Tarceva, Lung cancer, EGFR mutations, Progression-free survival, side effects, Overall survival.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính chiếm tỷ lệ cao trong ung thư và tỷ lệ tử vong cao, tiên lượng kém. Phần lớn ung thư phổi được chẩn đoán ở giai đoạn muộn khi đã có di căn. Điều trị ung thư phổi giai đoạn muộn có nhiều tiến bộ với sự ra đời ngày càng nhiều các phương pháp do sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật giúp ta hiểu sâu hơn về bản chất ung thư. Từ những năm đầu thế kỷ 21, nhiều loại đột biến gen liên quan tới ung thư phổi được tìm thấy, nhiều thuốc đích phân tử đã được áp dụng và cho nhiều kết quả tích cực.

Thụ thể các yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) được biết đến là một đích phân tử quan trọng trong điều trị ung thư phổi. Đột biến gen EGFR được chứng minh có vai trò trong sinh bệnh học và dự báo đáp ứng điều trị với các thuốc ức chế thụ thể tyrosin kinase của EGFR. Đây là một đích được sử dụng phổ biến nhất.

Erlotinib là thuốc dùng đường uống ức chế tyrosin kinase receptor (TKI) của yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) đầu tiên trong nhóm được chứng minh đem lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR với 2 thử nghiệm lâm sàng OPTIMAL VÀ EURTAC cho thấy lợi ích sống thêm không bệnh tiến triển hơn hóa chất, đồng thời tác dụng phụ ghi nhận nhẹ nhàng hơn hóa chất.

Tại Bệnh viện Phổi Trung ương, thuốc đích Erlotinib được sử dụng từ khi thuốc bắt đầu có ở Việt Nam nhưng hiện nay, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc trên đối tượng này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm hai mục tiêu:

Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị thuốc Erlotinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR.

Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Gồm 35 bệnh nhân chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR tại Bệnh viện Phổi trung ương từ tháng 7 năm 2016 đến tháng 8 năm 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến giai đoạn IV.

Có đột biến gen EGFR tại các exon 19 và 21.

Được điều trị bằng erlotinib đơn thuần ít nhất 2 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Có thông tin đầy đủ (về hành chính, tiền căn, bệnh sử, khám lâm sàng, các thông số cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh).

Có thông tin phản hồi kết quả điều trị bằng thư hoặc điện thoại hoặc khám trực tiếp.

Tiêu chuẩn loại trừ

Tất cả các trường hợp không thỏa mãn một trong bất kỳ tiêu chuẩn chọn mẫu nào nêu trên.

Loại trừ các trường hợp có đột biến ở exon 19 và / hoặc 21 nhưng có cùng đột biến kháng thuốc.

Suy chức năng gan, thận không thể điều trị thuốc.

Mắc ung thư thứ 2.

Bệnh nhân dị ứng với thuốc.

BN bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng phụ trầm trọng) hay từ chối hợp tác, không theo dõi được.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu.

Cỡ mẫu

Chọn mẫu có chủ đích.

Các bước tiến hành

Sử dụng hồ sơ bệnh án có sẵn, khai thác thông tin hồ sơ bệnh án điền vào mẫu bệnh án thống nhất được thiết kế sẵn đáp ứng những yêu cầu của nghiên cứu.

Gọi điện hẹn khám lại, phỏng vấn qua điện thoại bệnh nhân đã điều trị.

Thu thập thông tin chẩn đoán và trước điều trị

Thu thập các thông tin về tuổi, giới.

Thời gian bị bệnh: Từ khi có biểu hiện bệnh, đến khi khám và phát hiện có ung thư phổi.

Tiền sử hút thuốc.

Các triệu chứng cơ năng

Các triệu chứng thực thể.

Kết quả chẩn đoán hình ảnh (CT và/ hoặc siêu âm/PET).

Kết quả xét nghiệm sinh hóa, huyết học.

Chỉ số PS.

Giai đoạn bệnh.

Thu thập số liệu đột biến gen.

Thu thập thông tin trong và sau điều trị

Đánh giá đáp ứng khách quan.

Đánh giá sự thay đổi kích thước các tổn thương đích và tổn thương không phải đích qua đó đánh giá đáp ứng khách quan theo RECIST 1.1.

Thời điểm đánh giá: Sau mỗi 2 đợt điều trị kéo dài 2 tháng hoặc khi có diễn biến lâm sàng đặc biệt.

Phương pháp đánh giá: Thu thập thông tin lâm sàng và cận lâm sàng như trước điều trị. So sánh các giá trị tổn thương đích với trước khi điều trị.

Các mức độ đáp ứng: Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 ta có các mức: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển.

Tỷ lệ đáp ứng: TLĐƯ = tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng 1 phần.

- Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ.

+ Xác định các mốc thời gian:

- Ngày bắt đầu điều trị với erlotinib.
- Ngày xuất hiện bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan.
- Ngày có thông tin cuối cùng.
- Ngày bệnh nhân tử vong.
- Ngày kết thúc nghiên cứu.

+ Phương pháp đánh giá:

- Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier (phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát chưa hoàn tất).
- Đánh giá sống thêm không bệnh tiến triển (STKTT):

Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị Tarceva đến khi bệnh tiến triển qua đánh giá đáp ứng khách quan (đối với BN tử vong hoặc mất thông tin mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong hoặc mất thông tin).

Công thức: (STKTT) (tháng) = (ngày có thông tin cuối, ngày bệnh tiến triển – ngày bắt đầu điều trị erlotinib)/30,42.

- Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ:

Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị Tarceva đến khi đến thời điểm rút khỏi nghiên cứu: Ngày bệnh nhân chết do bệnh, ngày mất theo dõi, ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, ngày không còn thông tin, ngày chết do nguyên nhân khác.

Công thức: STTB (tháng) = (ngày có thông tin cuối cùng, ngày chết – ngày bắt đầu điều trị erlotinib)/30,42.

- Đánh giá các tác dụng không mong muốn.

Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.

Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan thận, da và trên các cơ quan khác theo tiêu chuẩn độc tính của NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) phiên bản 2.0.

Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không bệnh tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số toàn trạng, tình trạng hút thuốc, đột biến gen EGFR.

Phương pháp xử lý, phân tích số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Đặc điểm bệnh nhân nhóm nghiên cứu****Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi, giới, tiền sử hút thuốc**

	Đặc điểm	Đặc điểm	
		N	%
Tuổi	Dưới 40	2	5.7
	40 - 49	3	8.6
	50 - 59	8	22.9
	60 - 69	18	51.4
	≥ 70	4	11.4
	Tổng	35	100
Giới	Nam	10	28.6
	Nữ	25	71.4
	Tổng số	35	100
Hút thuốc	Hút thuốc	8	22.9
	Không hút thuốc	27	78.1
	Tổng	35	100

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu: Tuổi trung bình là 60.6 tuổi, trong đó trẻ tuổi nhất là 31 tuổi và cao nhất là 78 tuổi. Trong đó chủ yếu là nhóm trên 50 tuổi chiếm 85.7%. Giới nữ chiếm ưu thế hơn nam, tỉ lệ 2.5/1. Các bệnh nhân chủ yếu ở nhóm không hút thuốc khi có tới 27 trên 35 bệnh nhân có tiền sử không hút thuốc.

Triệu chứng lâm sàng

	Triệu chứng	N	%
Triệu chứng tại cơ quan hô hấp	Ho khan	15	42.9
	Khó thở	20	57.1
	Ho khạc đờm, lẫn máu	17	48.6
	Đau ngực	29	82.8
	Tràn dịch màng phổi	10	28.6
	Hội chứng đông đặc	7	20
Triệu chứng toàn thân	Sốt	4	11.4
	Gầy sút	17	48.6
	Chán ăn	18	51.4
Triệu chứng di căn hạch, di căn xa	Hạch ngoại vi	14	40
	Cơ quan khác	0	0

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất tại cơ quan hô hấp là ho với 32 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 91.4%. Triệu chứng toàn thân thì chán ăn là biểu hiện hay gặp nhất. Qua khám lâm sàng phát hiện 14

trường hợp di căn hạch ngoại vi trong đó chủ yếu là hạch thượng đòn.

Đặc điểm cận lâm sàng

	Đặc điểm	N	%	
Vị trí khối u	Thùy trên phải	8	22.9	
	Thùy giữa phải	1	2.9	
	Thùy dưới phải	11	31.4	
	Thùy trên trái	6	17.1	
	Thùy dưới trái	9	25.7	
	Phổi đối bên	16	45.7	
Đặc điểm di căn	Màng phổi	15	42.9	
	N0	4	11.4	
	Hạch	N1	1	2.9
		N2	6	17.1
		N3	24	68.6
	Não	10	28.6	
	Gan	2	5.7	
Xương	10	28.6		
Tình trạng đột biến	Thượng thận	2	5.7	
	Cơ quan khác	1	2.9	
	Đột biến exon 19	27	77.1	
	Đột biến exon 21	8	22.9	

Nhận xét: Vị trí khối u phân bố đồng đều giữa 2 phổi trong đó có 20 trường hợp bệnh nhân u bên phải và 15 bên trái. Cơ quan di căn phổ biến nhất là phổi đối bên với 16 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 45.7% sau đó lần lượt đến màng phổi, não, xương. Trong đó có 1 trường hợp di căn thành ngực. Phân bố tình trạng đột biến gen đột biến exon 19 chiếm tỉ lệ cao với 77.1%.

Kết quả điều trị**Đáp ứng điều trị****Đáp ứng điều trị và các phương pháp điều trị phối hợp**

	Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)	
Đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	4	11.4
	Đáp ứng một phần	27	77.1
	Bệnh giữ nguyên	3	8.6
	Bệnh tiến triển	1	2.9
Tổng	35	100	
Điều trị phối hợp	Xạ trị toàn não	9	25.7
	Xạ phẫu não	1	2.9
	Thuốc chống hủy xương	10	28.6

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng điều trị (ORR) là cao với 31 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 88.6% trong đó chủ yếu là đáp ứng 1 phần. Điều trị phổi hợp thì nhiều nhất là thuốc chống hủy xương với 10 bệnh nhân.

Tương quan giữa đáp ứng điều trị với một số yếu tố

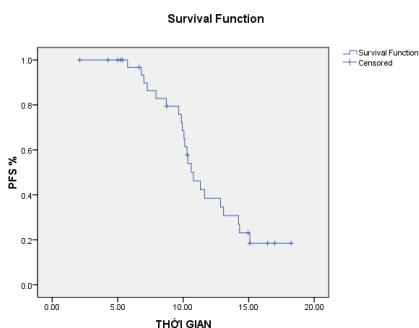
Yếu tố liên quan	Tình trạng đáp ứng	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		P
		N	%	N	%	N	%	
Giới	Nam	7	70	3	30	10	100	0.061
	Nữ	24	96	1	4	25	100	
Tình trạng hút thuốc	Không	25	92.6	2	7.4	27	100	0.218
	Có	6	75	2	25	8	100	
Đột biến gen EGFR	Exon 19	25	92.6	2	7.4	27	100	0.218
	Exon 21	6	75	2	25	8	100	
Tác dụng phụ trên da	Có	28	90.3	3	9.7	31	100	0.399
	Không	3	75	1	25	4	100	

Nhận xét: Qua việc phân tích tương quan giữa các yếu tố: giới, tình trạng hút thuốc, loại đột biến gen và tác dụng phụ trên da với việc có hay không đáp ứng điều trị với thuốc Erlotinib cho thấy không có sự khác biệt giữa các yếu tố.

Thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ.

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Thời gian sống bệnh không tiến triển	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
	11.93 ± 0.71	2.1	18.24



Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện thời gian PFS của nhóm bệnh nhân điều trị erlotinib

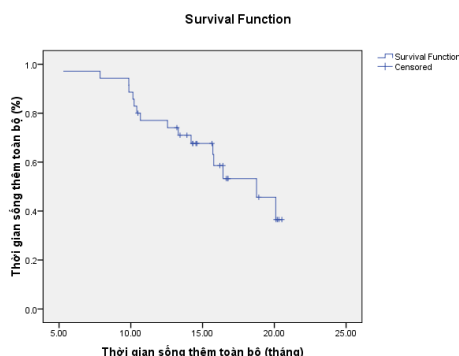
Nhận xét: Biểu đồ cho thấy tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và tỷ lệ bệnh nhân theo thời gian. Theo đó PFS trung vị là 10.78 tháng.

Tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển với một số yếu tố

Đặc điểm	N	PFS trung bình(tháng)	P	
Giới	Nam	10	9.45	0.84
	Nữ	25	10.5	
Tuổi	< 65	18	11.3	0.787
	≥ 65	17	8.9	
Tình trạng hút thuốc	Có	8	8.89	0.344
	Không	27	10.59	
Tác dụng phụ trên da	Có	31	10.55	0.271
	Không	4	7.45	

Nhận xét: Qua việc phân tích tương quan giữa các yếu tố: giới, tình trạng hút thuốc, loại đột biến gen và tác dụng phụ trên da với thời gian sống thêm không bệnh tiến triển khi điều trị với thuốc Erlotinib cho thấy không có sự khác biệt giữa các yếu tố.

Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 2. Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện thời gian OS của nhóm bệnh nhân điều trị erlotinib.

Nhận xét: Biểu đồ cho thấy tương quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ và tỷ lệ bệnh nhân theo thời gian. Theo đó OS trung vị là 18.76 tháng.

Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hạ huyết sắc tố	26	74.3	9	25.7	0	0	0	0	0	0
Hạ bạch cầu	33	94.3	2	5.7	0	0	0	0	0	0
Hạ bạch cầu trung tính	33	94.3	2	5.7	0	0	0	0	0	0
Hạ tiểu cầu	32	91.4	3	8.6	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	21	60	12	34.3	2	5.7	0	0	0	0
Tăng creatinin máu	32	91.4	3	8.6	0	0	0	0	0	0
Nổi ban da	5	14.3	14	40	14	25	2	5.7	0	0
Khô da	21	60	14	40	0	0	0	0	0	0
Rụng tóc	27	77.1	8	22.9	0	0	0	0	0	0
Rối loạn tiêu hóa	23	65.7	7	20	5	14.3	0	0	0	0

Nhận xét: Đánh giá tác dụng không mong muốn: trên hệ huyết học gặp nhiều nhất là hạ huyết sắc tố với 9 bệnh nhân chiếm 25.7%; trên chức năng gan-thận thì gặp nhiều nhất là tăng men gan với 12 bệnh nhân trong đó chủ yếu là độ 1; trên da thì nổi ban là triệu chứng hay gặp nhất chiếm 85.7%.

BÀN LUẬN

Quản thể bệnh nhân nghiên cứu gồm các bệnh nhân dân tộc Kinh (Đông Á), tỷ lệ không hút thuốc cao, ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR tăng tính nhạy cảm với thuốc là những yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng cho đáp ứng tốt với erlotinib^[1]. Tỷ lệ đáp ứng bệnh cao đạt chiếm 88.6%, tỷ lệ này cao hơn trung bình của các nghiên cứu chung về tác dụng của các thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase của EGFR thế hệ đầu từ 43-73%^[2,3,4] có thể do trong quần thể nghiên cứu này toàn bộ bệnh nhân này là ung thư biểu mô tuyến thay vì ung thư biểu mô tế bào không nhỏ như các nghiên cứu. Thời gian bệnh không tiến triển trung vị trong nghiên cứu là 10.78 tháng, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trong nước và thế giới, trong đó trên thế giới với nghiên cứu OPTIMAL PFS là 13.1 tháng^[5], nghiên cứu tại đại học Y Hà Nội của tác giả Tạ Thành Văn và cs là 10.6 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị trong nghiên cứu là 18.76 tháng, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trong nước và thế giới, trong đó trên thế giới trung vị OS của nghiên cứu OPTIMAL từ 22.8 tháng^[5], nghiên cứu tại đại học Y Hà Nội của tác giả Tạ Thành Văn và cs là 15.8 tháng^[6]. Trong nghiên cứu này, tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là nổi ban chiếm tỉ lệ 85.7% nhưng chủ yếu là độ I và độ II có thể kiểm soát bằng thuốc bôi ngoài da chứa corticoid. Tác dụng trên hệ huyết học gặp chủ yếu là hạ huyết sắc tố với 25.7%, hạ bạch cầu gặp ít nhưng chủ yếu các tác dụng phụ này gặp ở mức độ nhẹ, không cần can thiệp, kết quả này tương tự như của tác giả Tạ Thành Văn và cs trong đó nổi ban chiếm tỉ lệ cao

nhất trong các tác dụng phụ ngoài da với 52.4%, trên hệ huyết học hạ huyết sắc tố (11.5%) và hạ bạch cầu hạt (14.8%) ở mức độ nhẹ và không cần can thiệp.

Qua những đặc điểm trên khẳng định rõ ràng hơn hiệu quả của thuốc Erlotinib trên bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR giai đoạn muộn.

KẾT LUẬN

Erlotinib là thuốc kháng Tyrosin kinase cho tỷ lệ đáp ứng cao đồng thời có ý nghĩa kéo dài PFS với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR giai đoạn muộn. Ngoài hiệu quả rõ ràng thì đường dùng qua đường uống thuận lợi, an toàn cho người bệnh đồng thời tránh được các độc tính tích lũy, nên điều trị bằng erlotinib là liệu pháp rất triển vọng cho bệnh nhân, đặc biệt bệnh nhân lớn tuổi hoặc có thể trạng kém không cho phép hóa trị toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pao W and Miller VA(2005). Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future direction. *J Clin Oncol*, 23(11), 2556-2568.
2. Mok T.S., WU YL., Thongprasert S.et al(2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Eng J Med.*, 361(10), 947-958.

3. Janne P.A, Wang X et al (2012) . Randomized Phase II Trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALBG 30406 Trial. *J Clin Oncol*, 30, 1-9.
4. Tamura K, Okmoto I, Kashii T et al (2008). Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial(WJTOG0403). *Br J Cancer*, 98, 907-914.
5. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–742.
6. Tạ Thành Văn và cộng sự: Erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 91(5)-2014.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III KHÔNG MỎ ĐƯỢC, BẰNG PHÁC ĐỒ PACLITAXEL - CARBOPLATIN PHỐI HỢP HÓA XẠ ĐỒNG THỜI

HÀNG QUỐC TUẤN¹, NGUYỄN THANH TUẤN², LÊ HỮU ĐỨC³

TÓM TẮT

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn III, không mổ được hiện nay chủ yếu là hóa trị và xạ trị, việc phối hợp 2 mô thức này như thế nào để đạt được kết quả tối ưu thì còn đang nghiên cứu. Phác đồ paclitaxel - carboplatin phối hợp hóa xạ trị là một trong những lựa chọn điều trị được áp dụng hiện nay.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả bước đầu điều trị UTPKTBN giai đoạn III không mổ được bằng phác đồ hóa chất Paclitaxel - Carboplatin kết hợp hóa xạ đồng thời.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, thực hiện trên bệnh nhân UTPKTBN, giai đoạn III không mổ được, tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang.

Kết quả nghiên cứu thu được qua 33 bệnh nhân là: tuổi trung bình là 67, tỉ lệ nam/nữ = 3,7, giai đoạn IIIB (69,7%), mô bệnh học chủ yếu là Carcinôm tuyến (81,8%), Grad 2 (54,5%). Kết quả điều trị: Đáp ứng một phần (63,6%), trung vị sống còn toàn bộ: $12 \pm 1,2$ tháng, tỉ lệ sống còn toàn bộ 12 tháng là 46,4%. Giai đoạn bệnh và mức độ đáp ứng điều trị là những yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ. Độc tính điều trị đa số xảy ra ở độ I và II như: nôn, buồn nôn, rụng tóc, giảm huyết sắc tố, giảm bạch cầu.

Kết luận: Phác đồ điều trị cho kết quả đáp ứng và sống còn ban đầu khả quan, với độc tính có thể dung nạp được và an toàn cho người bệnh.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, paclitaxel-carboplatin, hóa xạ trị đồng thời, tỉ lệ sống còn.

ABSTRACT

The initial treatment outcome of unresectable stage III non-small by Paclitaxel-Carboplatin combination concurrent chemoradiotherapy

At the present, treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer, which is primary chemotherapy and radiotherapy, the combination of these two methods to achieve optimal results is still research. The paclitaxel-carboplatin combination concurrent chemoradiotherapy is one of the commonly used treatment options today.

Objective: To evaluate the initial treatment outcome of unresectable stage III non-small by Paclitaxel-Carboplatin combination concurrent chemoradiotherapy.

Patients and methods: Interventional uncontrolled clinical trial study, performed in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer at Kien Giang General Hospital

The results of the study were 33 patients with an average age of 67 years, male / female ratio = 3.7, stage IIIB (69.7%), histopathology as primary carcinoma (81.8%), grad 2 (54.5%). Treatment outcomes: Partial response rate (63.6%), median overall survival: 12 ± 1.2 months, overall survival rate of 12 months was 46.4%. Stage of disease and response to treatment are factors that affect overall survival. Most partial toxicities occur in degrees I and II such as vomiting, nausea, hair loss, hemoglobin, leucopenia.

¹ ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang

² BSCKI. Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang

³ BS. Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang

Conclusion: Therapeutic regimen for initial response and survival was satisfactory, with toxicity tolerable and safe.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lí ác tính thường gặp nhất. Theo Globocan 2012, tại Việt Nam ung thư phổi là bệnh thường gặp nhất ở cả 2 giới, với tỉ lệ mắc 25,2/100.000 người, tử suất là 22,6/100.000 người^[9]. Trong thực hành lâm sàng, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm tới 75-80% số trường hợp^[7].

Khi khối u tiến triển tại chỗ, tại vùng không phẫu thuật được, điều trị hóa trị (HT) phối hợp với xạ trị (XT) sẽ giúp cải thiện tốt hơn^[12]. Hiện nay, hóa trị palitaxel-carboplatin phối hợp hóa xạ trị đồng thời là lựa chọn điều trị thường áp dụng và đang được nghiên cứu nhiều ở pha II. Tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang, chúng tôi áp dụng mô thức hóa trị palitaxel-carboplatin phối hợp hóa xạ trị đồng thời cho bệnh nhân UTPKTBN, giai đoạn III, không mổ được, nhằm góp phần kiểm soát và nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “*Kết quả bước đầu điều trị UTPKTBN giai đoạn III không mổ được bằng phác đồ hóa chất Paclitaxel - Carboplatin kết hợp hóa xạ đồng thời*” nhằm:

Mục tiêu tổng quát

Đánh giá kết quả bước đầu điều trị UTPKTBN giai đoạn III không mổ được bằng phác đồ hóa chất Paclitaxel - Carboplatin kết hợp hóa xạ đồng thời.

Mục tiêu cụ thể

Xác định tỉ lệ đáp ứng bướu và sống còn toàn bộ.

Xác định tỉ lệ các độc tính của phác đồ điều trị.

Nhận xét một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được, được hóa trị phác đồ paclitaxel – carboplatin kết hợp hóa - xạ đồng thời, tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang.

Tiêu chí chọn bệnh

UTPKTBN được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.

Giai đoạn IIIA không thể mổ được hoặc giai đoạn IIIB (AJCC 2010).

Chưa điều trị bằng phương pháp tại chỗ hay toàn thân trước đó.

Bệnh nhân không có các chống chỉ định điều trị hóa chất và xạ trị.

Chỉ số hoạt động cơ thể KPS từ 80 - 100.

Chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại trừ

Mắc từ 2 loại ung thư trở lên trong vòng 3 năm gần đây.

Bệnh nhân đã được điều trị ung thư trước đó.

Bệnh nhân có các chống chỉ định điều trị hóa chất và xạ trị.

Bệnh nhân điều trị dở dang.

Bệnh nhân có thai và cho con bú.

Bệnh nhân từ chối hợp tác, không theo dõi được.

Chọn mẫu thuận tiện theo tiêu chí trên

Phương pháp thu thập và xử lí số liệu

Thu thập số liệu qua bệnh án nghiên cứu. Phân tích số liệu được thực hiện với phần mềm thống kê SPSS 20.0.

Các bước tiến hành

Khám đánh giá lâm sàng; thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán.

Chẩn đoán giai đoạn: Theo TNM năm 2010 của UICC.

Xét khả năng không phẫu thuật

+ UTPKTBN giai đoạn IIIA (T1-3; N2; M0 và T4; N0-1; M0) hoặc giai đoạn IIIB.

+ UTPKTBN giai đoạn IIIA (T3; N1; M0) nhưng bệnh nhân có chống chỉ định về gây mê và phẫu thuật do có các bệnh lí nội khoa đi kèm.

Các bước tiến hành điều trị

Bệnh nhân có đầy đủ tiêu chí chọn bệnh sẽ được tiến hành điều trị 2 chu kì phác đồ Paclitaxel – carboplatin liều: Paclitaxel 200mg/m² da + Carboplatin AUC = 6 truyền TM N1, chu kì 3 tuần. Sau đó tiến hành hóa xạ trị đồng thời theo phác đồ: Xạ trị lồng ngực (u và hạch trung thất) tổng liều = 60Gy, 30 phân liều (mỗi phân liều 2Gy), xạ 5

ngày/tuần. Đồng thời hóa trị truyền TM Paclitaxel: 45mg/m² da trong 1 giờ + Carboplatin: AUC=2, hàng tuần (vào đầu mỗi tuần xạ trị) x 6 tuần.

Đánh giá kết quả điều trị

+ Đánh giá đáp ứng: Theo tiêu chuẩn (RECIST), dựa trên lâm sàng và chụp CLVT sau khi kết thúc điều trị, có so sánh với chụp CLVT trước điều trị.

+ Đánh giá thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier.

+ Đánh giá độc tính của điều trị: Theo tiêu chuẩn của WHO năm 2000. Ghi nhận độc tính trước mỗi chu kỳ hóa trị và đầu mỗi 2 tuần xạ trị.

+ Mối liên quan giữa các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.

KẾT QUẢ

Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và mô học

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng	Tần số (%) / trung bình, N=33
Tuổi trung bình:	67 ± 12
Nam/nữ:	26/7 = 3,7
KPS	
80	23 (69,7)
90	10 (30,3)
Vị trí u	
Thùy trên	21 (63,6)
Thùy dưới	9 (27,3)
Giai đoạn	
IIIA	10 (30,3)
IIIB	23 (69,7)
Các phương pháp sinh thiết	
Qua soi phế quản	12 (36,4)
Kim lõi dưới hướng dẫn của CT Ngực	7 (21,2)
Mô học	
Carcinom tuyến	(81,8)
Grade 2	18 (54,5)

Nhận xét: Tuổi trung bình 67 tuổi (nhỏ nhất: 46 tuổi; lớn nhất: 90 tuổi); giai đoạn IIIB thường gặp nhất 23 trường hợp (69,7%); 36,4% bệnh nhân được sinh thiết qua nội soi phế quản. Loại mô học thường gặp là carcinom tuyến: 81,8%, grad 2 54,5%.

Điều trị

Bảng 2. Đặc điểm điều trị

Đặc điểm điều trị	Kết quả
Tỉ lệ % liều hóa trị so với liều chỉ định:	Tần số (%) n=33
≥ 90%	30 (90,9)
80%	3 (9,1)
Liều V95% của U + hạch trung thất	58,5 Gy ± 0,79Gy
Liều xạ trên cơ quan lành	Trung bình
Max tủy	24,5Gy ± 6,9Gy
Phổi V35%	16,1Gy ± 3,9Gy
Thực quản V50%	33,1Gy ± 9,4Gy
Tim V50%	31,6Gy ± 7,2Gy

Nhận xét: 90,9% bệnh nhân được nhận liều hóa trị ≥ 90% so với liều chỉ định; 95% thể tích u và hạch nhận liều xạ: 58,5Gy ± 0,79Gy. Liều xạ trên các cơ quan lành trong giới hạn cho phép.

Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị và độc tính

Bảng 3. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và kích thước u trước và sau điều trị

Đặc điểm	Trước điều trị	Sau điều trị
TCLS	Tần số (%)	Tần số (%)
Mệt, chán ăn, sụt cân	29 (87,9)	7 (21,2)
Ho	23 (69,7)	5 (15,2)
Đau ngực	19 (57,6)	5 (15,2)
Khó thở	10 (30,3)	3 (9,1)
Hạch cổ thượng đòn	9 (27,3)	4 (12,1)
NSE	34 ± 22,5	18 ± 11,3
Cyfra 21.1	21,5 ± 18,7	11,6 ± 7,2

Kích thước u/ CT Scan 57,8mm ± 19,3mm 25mm ± 15,4mm.

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng, NSE, Cyfra 21.1 sau điều trị đều cải thiện tốt hơn so với trước điều trị; đường kính u trung bình đo được trên CT Scan ngực sau điều trị giảm ≥50% so với trước điều trị; đa số bệnh nhân có đáp ứng một phần: 21 trường hợp (63,6%), bệnh không đổi hoặc tiến triển có 12 trường hợp chiếm (36,4%).

Bảng 4. Độc tính của điều trị

Độc tính của điều trị	Độ I Tần số (%) N=33	Độ II Tần số (%) N=33	Độ III Tần số (%) N=33
Nôn, buồn nôn	17 (51,5)	7 (21,2)	3 (9,1)
Rụng tóc	20 (60,6)	6 (18,2)	0
Giảm Hgb	13 (39,4)	7 (21,2)	0
Giảm BC	7 (21,2)	3 (9,1)	0
Giảm TC	3 (9,1)	0	0
Viêm phổi	2 (6,1)	3 (9,1)	0
Viêm thực quản	1 (3)	2 (6,1)	0

Thời điểm ghi nhận xuất hiện độc tính thường gặp ở chu kỳ 2 và khoảng sau 2 tuần hóa xạ đồng thời: 66,6%. Đa phần các độc tính xảy ra ở độ I, II: nôn, buồn nôn, rụng tóc, giảm Hgb, giảm BC.

Tình trạng sống còn

Trung vị sống còn toàn bộ: $12 \pm 1,2$ tháng; 95% CI (9,6-14,3).

Tỉ lệ sống còn toàn bộ 12 tháng là 46,4%.

Sống còn toàn bộ và các yếu tố liên quan

Bảng 5. Sống còn toàn bộ và các yếu tố

Tình trạng KPS	Trung vị sống còn toàn bộ (tháng)	p
80	$11,8 \pm 0,7$ 95% CI (10,5-13,2)	0,748
90	$11,4 \pm 0,96$ 95% CI (9,5-13,3)	
Giai đoạn bệnh	Trung vị sống còn toàn bộ (tháng)	p
IIIA	$13,8 \pm 0,6$, 95%CI (9,3-12,2)	0,043
IIIB	$10,7 \pm 0,75$, 95% CI (12,6-14,9)	
Đáp ứng điều trị	Trung vị sống còn toàn bộ (tháng)	p
Một phần	$13,4 \pm 0,56$ 95% CI (12,3-14,5)	0,000
Không đổi	$9 \pm 0,9$ 95% CI (7,2-10,8)	

Trong phân tích đa biến hồi qui Cox giai đoạn bệnh và tình trạng đáp ứng điều trị có liên quan đến sống còn toàn bộ, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,024 và 0,001.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình 67 ± 12 (nhỏ nhất: 46 tuổi; lớn nhất: 90 tuổi). Theo E.C.J. Phernambucq và CS tuổi trung bình 62 tuổi (nhỏ nhất 42 tuổi, lớn nhất 82 tuổi)^[8]. Qua đó chúng tôi thấy bệnh ung thư phổi thường xảy ra ở người lớn tuổi, chứng tỏ sống càng lâu thì khả năng tích lũy các yếu tố nguy cơ càng nhiều. Nam thường gặp nhiều hơn nữ, chúng tôi ghi nhận nam chiếm 26

(78,8%), nữ chiếm 7 (21,2%). Theo Nguyễn Việt Quang giới tính nam (77,1%), nữ (22,9%)^[5]. Kết quả nghiên cứu chúng tôi khá tương đồng với tác giả trong nước. Ở Việt Nam có lẽ do nam hút thuốc lá nhiều nên dễ mắc ung thư phổi hơn nữ.

Khảo sát vị trí u chúng tôi nhận thấy u thường xảy ra thùy trên (63,6%). Theo Đinh Ngọc Việt, bệnh viện Phổi TW nhận thấy u nguyên phát thường gặp ở thùy trên chiếm đa số (64%)^[6]. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Đánh giá giai đoạn bệnh theo UICC 2010, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân giai đoạn IIIB nhiều hơn giai đoạn IIIA: 69,7% > 30,3%. Theo Lê Tuấn Anh, Bệnh viện Chợ Rẫy 44,2% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn IIIA và 55,8% bệnh nhân ở giai đoạn IIIB^[1]; Theo J. Liang và CS tỉ lệ bệnh nhân giai đoạn IIIA/IIIB tương tự như chúng tôi (24%/76%)^[10]. Nhìn chung trong các nghiên cứu thường có xu hướng chọn bệnh nhân giai đoạn IIIB, vì đây là giai đoạn rất điển hình cho sự phối hợp 2 mô thức hóa trị và xạ trị. Về phân loại mô học, chúng tôi thấy ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất (81,8%), phân độ mô học Grade 2 thường gặp (54,5%). Theo Nguyễn Việt Quang, bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ thì ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất 88,57%^[5], kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả khác trong nước, đa phần là ung thư biểu mô tuyến.

U phổi là tổn thương nằm trong lồng ngực vì vậy dễ tiếp cận u làm xét nghiệm mô bệnh học đôi khi gặp nhiều khó khăn. Có nhiều phương cách để tiếp cận u làm sinh thiết. Trong nghiên cứu chúng tôi sinh thiết qua nội soi phế quản là chủ yếu chiếm 36,4%, kể đến là sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT Scan (21,2%). Theo Nguyễn Đức Hạnh, bệnh viện phổi TW, ghi nhận sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT Scan (60%) và qua soi phế quản (40%)^[3]. Hai phương pháp này khá thường qui trong sinh thiết tổn thương ở phổi có thể lấy được nhiều mẫu mô với kích thước đủ lớn để làm xét nghiệm.

Theo NCCN 2016 điều trị UTPKTBN giai đoạn III, không mổ được chủ yếu là hóa chất và xạ trị. Nghiên cứu của chúng tôi có 90,9% bệnh nhân được nhận liều hóa trị $\geq 90\%$ so với liều chỉ định; 95% thể tích u và hạch nhận liều xạ: $58,5\text{Gy} \pm 0,79\text{Gy}$. Liều xạ trên các cơ quan lành trong giới hạn cho phép. Kết quả cho thấy các triệu chứng lâm sàng, NSE, Cyfra 21.1 sau điều trị đều cải thiện tốt hơn so với trước điều trị; đường kính u trung bình đo được trên CT Scan ngực sau điều trị giảm $\geq 50\%$ so với trước điều trị. Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST 1.0, thấy tỉ lệ đáp ứng một phần cao (63,6%). Theo Nguyễn Việt Long, tỉ lệ đáp ứng một phần (62%)^[4]. Theo Langer CJ. và CS Báo cáo nghiên cứu 94-001 của Trung tâm Ung thư Fox Chase ở Mỹ: Tỉ lệ đáp

ứng một phần (59%)^[11]. Tỷ lệ đáp ứng một phần trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương tác giả trong và ngoài nước. Tuy nhiên trong nghiên cứu không có trường hợp nào đạt được đáp ứng hoàn toàn. Điều đó cho thấy điều trị khỏi bệnh trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn là vô cùng khó khăn.

Với thời gian theo dõi là 15,5 tháng, chúng tôi thấy trung vị sống còn toàn bộ: $12 \pm 1,2$ tháng, 95% CI(9,6-14,3), tỷ lệ sống còn toàn bộ 12 tháng là 46,4%. Theo Shalini K. Vinod và CS, trung vị sống còn toàn bộ 11 tháng (95% CI 10,4 -11,6 tháng), tỷ lệ sống còn toàn bộ 12 tháng là 47%^[13]. Kết quả các nghiên cứu về trung vị sống còn cho thấy đa phần không vượt quá 12 tháng.

Khảo sát mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và tình trạng sống còn toàn bộ chúng tôi thấy trung vị sống còn toàn bộ ở nhóm có đáp ứng điều trị một phần là $13,4 \pm 0,56$ 95% CI(12,3-14,5), cao hơn nhóm bệnh không đổi hoặc tiến triển $9 \pm 0,9$ 95% CI (7,2-10,8), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p = 0,000$. Theo Lê Thu Hà, bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, những bệnh nhân có đáp ứng với hóa trị có thời gian sống thêm trung bình là 15,7 tháng cao hơn nhóm bệnh nhân không đáp ứng (7,57 tháng)^[2]. Vì vậy khi bệnh nhân có đáp ứng điều trị thì tiên lượng sống còn toàn bộ sẽ cải thiện tốt hơn.

Khảo sát mối liên quan giữa giai đoạn bệnh và tình trạng sống còn toàn bộ, chúng tôi thấy trung vị sống còn toàn bộ ở nhóm giai đoạn IIIA là $13,8 \pm 0,6\%$, 95% CI (9,3-12,2) cao hơn nhóm giai đoạn IIIB: $10,7 \pm 0,75\%$, 95% CI (12,6-14,9), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p=0,043$. Giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập. Nghiên cứu tiên cứu của Swan Swan Leong và CS trên 63 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được, ghi nhận trung vị sống còn toàn bộ cho giai đoạn IIIA và IIIB lần lượt là 51 tháng và 12 tháng^[14]. Mặt khác khi khảo sát mối tương quan đa biến hồi qui Cox chúng tôi nhận thấy yếu tố giai đoạn bệnh và tình trạng đáp ứng với điều trị là những yếu tố tiên lượng đối với tình trạng sống còn toàn bộ, có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Đánh giá độc tính của điều trị, chúng tôi thấy: Thời điểm ghi nhận xuất hiện độc tính thường gặp ở chu kỳ 2 và khoảng sau 2 tuần hóa xạ đồng thời chiếm 66,6%. Đa phần các độc tính xảy ra ở độ I, II: nôn, buồn nôn, rụng tóc, giảm Hgb, giảm BC. Viêm phổi và viêm thực quản gặp với tỷ lệ: 15,2% và 9,1%, chủ yếu độ I và II không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị và tính mạng bệnh nhân. Theo Nguyễn Việt Long tỷ lệ nôn (28%), buồn nôn (66%), tỷ lệ giảm bạch cầu và huyết sắc tố là 94% và 70%, thường xảy ra trong thời gian ngắn, giảm bạch cầu độ 3

chiếm 20%, viêm thực quản 54%, độ 3 chiếm 14%, viêm phổi (8%) chủ yếu độ 1 và 2^[4]. Nhìn chung kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả khác trong nước đó là các độc tính xảy ra chủ yếu ở độ 1-2, không đe dọa đến tính mạng người bệnh, cũng như không làm cản trở quá trình điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 33 trường hợp điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được, bằng phác đồ paclitaxel - carboplatin phối hợp hóa xạ đồng thời, tại bệnh viện Đa khoa Kiên Giang chúng tôi, có một số nhận xét sau:

Tuổi trung bình: 67 ± 12 . Tỷ lệ Nam/Nữ = 3,7. Giai đoạn IIIB chiếm đa số (69,7%), với mô bệnh học chủ yếu là Carcinôm tuyến (81,8%), grad 2 (54,5%).

90,9% bệnh nhân nhận liều hóa chất $\geq 90\%$ liều chỉ định; Liều trung bình của V95% u và hạch là $58,5 \text{ Gy} \pm 0,79 \text{ Gy}$. Kết quả điều trị ghi nhận: đa số bệnh nhân có đáp ứng một phần (63,6%), trung vị sống còn toàn bộ: $12 \pm 1,2$ tháng, tỷ lệ sống còn toàn bộ 12 tháng là 46,4%. Giai đoạn bệnh và tình trạng đáp ứng điều trị là những yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ. Độc tính điều trị đa số xảy ra ở độ I và II như: nôn, buồn nôn, rụng tóc, giảm huyết sắc tố, giảm bạch cầu.

Tóm lại, điều trị UTPKTBN giai đoạn III không mổ được bằng phác đồ paclitaxel - carboplatin phối hợp hóa xạ đồng thời cho kết quả đáp ứng và sống còn ban đầu khả quan, với độc tính có thể dung nạp được và an toàn có thể chỉ định thường qui.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anh Lê Tuấn và CS (2016). Kết quả sống còn 5 năm và các yếu tố tiên lượng của hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III. Tạp chí Ung thư Việt Nam. 1, 197-202.
2. Hà Lê Thu (2010). Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel – Carboplatin trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 1, 268-275.
3. Hạnh Nguyễn Đức (2015). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB bằng phương pháp hóa-xạ trị đồng thời tại bệnh viện phổi Trung ương Tạp chí Ung thư Việt Nam. 4, 167-172.
4. Long Nguyễn Việt (2010). "Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III tại bệnh viện K" Luận văn Thạc sĩ Y học, trường Đại học Y Hà Nội

5. Quang Nguyễn Việt, Thăng Huỳnh Quyết, Sơn Tăng Kim (2015). Đánh giá hiệu quả hóa trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng phác đồ Paclitaxel – Carboplatin tại bệnh viện ung bướu Cần Thơ. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 4, 141-148
6. Việt Đình Ngọc (2015). Đánh giá kết quả phác đồ Docetaxel – Carboplatin trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ nhỏ giai đoạn IV. Tạp chí Ung thư Việt Nam. 4, 161-166.
7. DeVita Jr., Vincent T. (2015). "Non-Small cell lung cancer." DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer principles and Practice of Oncology 10, p: 5154-5529.
8. E.J.Phernambucq, et al. (2011). " Outcomes of concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer and significant comorbidity", Annals of Oncology 22: 132–138
9. Globocan2012 (2012). "Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012." <http://www.globocan.iarc.fr/>.
10. J. Liang, N. Bi, S. Wu, M. Chen, C. Lv (2017). Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. Annals of Oncology 28: 777–783
11. Langer CJ, Movsas B, Hudes R (1997). Induction paclitaxel and carboplatin followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable, locally advanced non-small cell lung carcinoma: report of Fox Chase Cancer Center study 94-001. Semin Oncol. 24(4):89-95
12. National comprehensive cancer network (NCCN) (2014). "Non small cell lung cancer." NCCN clinical practice guidelines in oncology V2.2014, <http://www.NCCN.com/downloads>
13. Shalini K. Vinod, et al. (2012). Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2012;7: 1155–1163
14. Swan Swan Leong, Kam Weng Fong, Yew Kwang Ong (2004). Chemo-radiotherapy for stage III unresectable non-small cell lung cancer. Long-term results of a prospective study. Respiratory medicine, 98, 1080-1086.

ĐỐT U PHỔI BẰNG SÓNG CAO TẦN DƯỚI HƯỚNG DẪN CT SCANNER VÀ ROBOT ĐỊNH VỊ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI

ĐÀO QUANG MINH¹, NGUYỄN THÀNH VINH², NGUYỄN ĐỨC TOÀN³

TÓM TẮT

Đốt u phổi bằng sóng cao tần là phương pháp mới điều trị ung thư phổi nguyên phát và khối ung thư di căn phổi, trên cơ sở dùng năng lượng điện từ tạo ra nhiệt năng gây tổn thương không hồi phục cho tế bào u đích thông qua kim điện cực được đặt chính xác vào khối u dưới hướng dẫn CT Scanner và robot định vị. Kỹ thuật này ít xâm lấn, an toàn và hiệu quả nhờ việc kiểm soát tốt khối u và cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Từ khóa: Đốt u bằng sóng cao tần, ung thư phổi nguyên phát, ung thư di căn phổi.

SUMMARY

Burning lung tumors by radiofrequency is a new method of treatment of primary lung cancer and metastatic lung cancers, based on the use of electromagnetic energy to generate heat to cause irreversible damage to the target tumor cells through via needle electrode is placed precisely into the tumor under CT Scanner guide and robot navigation. This technique is less invasive, safe and effective thanks to good control of tumors and improved survival for patient.

Keywords: Radiofrequency ablation, with primary lung cancer, metastatic lung cancer

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đốt u bằng sóng cao tần (Radiofrequency ablation - RFA) ngày nay đã trở thành một phương pháp điều trị phổ biến cho các khối u phổi nguyên phát và ung thư di căn phổi. Theo một số nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ thành công của phương pháp này là trên 95%, tỷ lệ biến chứng là 8-12%. Tràn khí màng phổi là biến chứng thường gặp nhất, trong đó khoảng 10% các trường hợp phải dẫn lưu màng phổi để điều trị. Kích thước khối u là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với sự tái phát tại phổi. Các số liệu về thời gian sống thêm vẫn còn chưa nhiều, nhưng kết quả ban đầu rất tốt. Ở những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn I, tỷ lệ sống 1 và 2 năm khoảng 78-95% và 57-84%, tương ứng với tỷ lệ sống sót cho bệnh ung thư tương ứng là 92% và 73%. Trong một số trường hợp, sự kết hợp của RFA và xạ trị có thể cải thiện các kết quả này. Ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng có di căn phổi, nghiên cứu ban đầu đã báo cáo tỷ lệ sống 5 năm là 45%. Do vậy, cần có thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá được hiệu quả của RFA trong điều trị giảm đau cho những bệnh nhân ung thư di căn

và sự kết hợp của RFA với các phương pháp điều trị khác.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến cứu 26 trường hợp ung thư phổi được điều trị đốt u bằng sóng cao tần dưới hướng dẫn của CT Scanner và Robot định vị từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2015 tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

Mô tả kỹ thuật

Đặt tư thế bệnh nhân, giảm đau tĩnh mạch.

Định vị khối u dưới hướng dẫn CT Scanner và lập kế hoạch đốt u bằng robot định vị.

Sát trùng vùng thủ thuật, Gây tê tại chỗ.

Đặt kim điện cực RFA vào trung tâm khối u dưới hướng dẫn của Robot định vị. Tùy thuộc kích thước khối u có thể đặt nhiều kim RFA.

Sau khi đặt vị trí, kim điện cực RFA được kết nối với máy phát RF bên ngoài.

¹ PGS.TS. Giám đốc Bệnh viện - Chuyên Khoa Ung Bướu - Ngoại Tiêu hóa - Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội

² ThS. Trưởng Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội

³ Bác sĩ - Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội

Cài đặt các chỉ số máy RF và tiến hành đốt u trong thời gian 15 phút.

Sau khi hoàn tất thời gian điều trị, rút kim RFA khỏi khối u, băng ép vị trí chọc kim.

Đánh giá lại tỉ trọng khối u, các biến chứng tràn máu, tràn khí phổi bằng CT Scanner.

Sau thủ thuật bệnh nhân được nằm theo dõi tại phòng hồi sức hoặc hậu phẫu khoảng 6 giờ, dùng thuốc giảm đau, kháng sinh dự phòng và bệnh nhân có thể xuất viện ngay trong ngày.

KẾT QUẢ

Từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2015 tại Bệnh viện Thanh Nhân chúng tôi đã tiến hành điều trị đốt u phổi dưới hướng dẫn của CT Scanner và Robot định vị cho 26 BN.

Về tuổi, giới

Nam 18/26 (69,2%), nữ 7/26 (30,8%). Tuổi trung bình 60,2 ± 10,3, thấp nhất là 42 tuổi, cao nhất là 81 tuổi.

Triệu chứng lâm sàng

Lâm sàng	N	%
Ho	22	84,6
Đau ngực	9	34,6
Khó thở	5	19,2

Ho là triệu chứng hay gặp nhất (84,6%)

Giai đoạn bệnh

Giai đoạn	N	%
I	1	3,9
II	3	11,5
IIIa	11	42,3
IIIb	8	30,8
IV	3	11,5
Tổng	26	100

Giai đoạn I-IIIa chiếm 15/26 (57,7%) trong đó có 4 BN có bệnh nặng kèm theo và 11 Bn không đồng ý phẫu thuật. Giai đoạn IIIb-IV chiếm 11/26 (42,3%) trong đó có 7 BN là ung thư phổi nguyên phát và 4 BN là ung thư di căn phổi.

Kích thước khối u

Kích thước	N	%
< 3cm	7	26,9
3 -5cm	15	57,7
>5cm	4	15,4
Tổng	26	100

Kích thước khối u ≤5cm chiếm 22/26 (84,6%).

Hiệu quả sau đốt u

Triệu chứng	N	%
Ho	10	45,5
Đau ngực	8	88,9
Khó thở	3	60
Tỉ trọng khối u	26	100

Triệu chứng đau ngực giảm rõ rệt sau đốt u. 100% BN có tỉ trọng khối u thay đổi sau khi đốt.

Biến chứng

Biến chứng	N	%
Tràn khí	5	19,2
Tràn máu	1	3,8
Ho máu	3	11,5
Viêm phổi	0	0
Tử vong	0	0

Các biến chứng sau thủ thuật thấp hơn so với các tác giả khác^[1] do chúng tôi sử dụng robot định vị trong quá trình thủ thuật

BÀN LUẬN

Hiện nay, RFA được chỉ định ở những bệnh nhân có khối u phổi nguyên phát hoặc thứ phát (đặc biệt là ung thư đại trực tràng) không thể phẫu thuật^[3,4]. Sinh thiết u là cần thiết ở những bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh ung thư phổi nguyên phát hoặc ở những bệnh nhân có di căn phổi với sự xuất hiện hình ảnh không điển hình. Sinh thiết nói chung nên được thực hiện trước khi RFA, trừ khi bệnh nhân được coi là có nguy cơ rất cao, trong đó có trường hợp sinh thiết và RFA có thể được thực hiện cùng lúc.

RFA cũng có thể là một lựa chọn hợp lý ở các BN ung thư giai đoạn muộn III và IV, khi có xuất hiện một nhân vệt tinh ở thùy tương tự hoặc trong một thùy cùng bên hoặc đối bên khác nhau. Hơn nữa, RFA có thể được chỉ định trong giai đoạn III hoặc IV bệnh nhân có nốt đơn độc tồn tại sau xạ trị hoặc hóa trị. Cuối cùng, RFA được chỉ định trong trường hợp xuất hiện các khối u đơn độc tái phát sau khi phẫu thuật cắt phổi^[3].

Chỉ định RFA cũng phụ thuộc vào kích thước và vị trí nốt. Trong thực tế, các tổn thương lớn hơn 5cm nên được loại trừ RFA, trong khi tổn thương 3-5cm cần được xem xét một cách thận trọng vì tỷ lệ tái phát cao^[5].

Đốt u phổi bằng song cao tần cũng được chỉ định đối với những bệnh nhân có u phổi tái phát sau khi phẫu thuật cắt u phổi trước đó. Đối với các khối u

phổi nguyên phát, kích thước khối u (<5cm, tốt nhất là <3,5cm) và vị trí (>1cm khí quản, phế quản chính, thực quản, mạch trung tâm) là yếu tố quyết định quan trọng cho RFA.

Đốt u bằng sóng cao tần là phương pháp phá hủy nhu mô khối u bằng nhiệt của dòng điện dao động với tần số 200-1200 kHz. Một điện cực đặt ở trung tâm khối u dưới hướng dẫn của hệ thống CT Scanner và robot định vị. Dòng điện từ máy được truyền vào khối u qua một điện cực dạng kim, sóng radio được truyền vào đầu kim và sinh nhiệt làm khô mô xung quanh dẫn đến làm mất nước trong tế bào và hoại tử đông khối u. Nhiệt tỏa ra xung quanh điện cực có dạng hình cầu, đường kính 3cm, duy trì 60-100°C. Trong suốt quá trình đốt, kim điện cực được làm mát bởi hệ thống nước dẫn qua kim. Trong RFA, bệnh nhân là một phần của một hệ mạch điện kín. Vì vậy, luôn yêu cầu có một điện cực phân tán (miếng dán) trên đùi của bệnh nhân.

Đốt u phổi bằng sóng cao tần được tiến hành tại phòng chụp cắt lớp vi tính với sự kết hợp robot định vị. Thủ thuật được thực hiện bởi bác sĩ chuyên ngành ung thư. Chúng tôi thường áp dụng gây tê tại chỗ kết hợp truyền tĩnh mạch để giảm đau cho bệnh nhân trong suốt quá trình đốt u. Ở một số trường hợp bệnh nhân không hợp tác hoặc không kiểm soát được hành vi thì có thể phải dùng phương pháp gây mê. Chụp cắt lớp vi tính hiện chỉ có các hình ảnh chính xác để hướng dẫn trong quá trình thủ thuật, Việc lập kế hoạch chính xác đường đi của các kim là một yếu tố quan trọng cho sự thành công kỹ thuật. Đường đi của kim nên là ngắn nhất và tránh các thành phần nguy hiểm: mạch máu, khí quản...

Hiện nay, dưới sự hướng dẫn của robot định vị, việc lập kế hoạch đốt u và xác định đường đi của kim được thực hiện dễ dàng và chính xác, đem lại hiệu quả đốt cao nhất và giảm đáng kể tỷ lệ tai biến, biến chứng sau đốt u.

Trong thực tế, các khối u bao quanh bởi nhu mô phổi được cách điện và nhiệt bởi các phế nang chứa đầy không khí. Đối với các khối u tiếp giáp với màng phổi thì đòi hỏi nhiều năng lượng để tạo nhiệt hơn^[6]. Trong trường hợp này, có thể gây ra một tràn khí màng phổi nhân tạo để tách các khối u từ màng phổi hoặc trung thất^[7].

Sau khi kết thúc thủ thuật, cần phải chụp lại CLVT để đánh giá biến chứng tức thì: tràn khí màng phổi, chảy máu và để ước tính diện tích u bị tiêu hủy thông qua sự thay đổi tỉ trọng mô u trước và sau RFA toàn thân.

Biến chứng hay gặp nhất là tràn khí màng phổi, theo một số tác giả báo cáo tỷ lệ này có thể lên tới 60%, hầu hết các trường hợp tràn khí màng phổi

không cần xử trí ngoại khoa, trong khi đó khoảng 20% trường hợp tràn khí màng phổi có thể được giải quyết ngay lập tức sau khi RFA bằng chọc hút khí bằng kim nhỏ. Chỉ có khoảng 4% đến 12% trường hợp phải dẫn lưu khí màng phổi^[7]. Việc sử dụng robot định vị trong khi đốt sẽ làm giảm tỷ lệ biến chứng tràn khí màng phổi sau khi đốt u. Trong 2 trường hợp của chúng tôi không có trường hợp nào bị tràn khí màng phổi. Tỷ lệ biến chứng tràn khí màng phổi sẽ tăng lên đối với những bệnh nhân đã phẫu thuật u phổi trước đó hoặc đốt nhiều điện cực cùng lúc. Tràn khí màng phổi do rò khí quản đã được báo cáo với tỷ lệ 0,6%, vấn đề điều trị gặp rất nhiều khó khăn.

Tràn dịch màng phổi thường gặp ở mức độ nhẹ không cần phải can thiệp, những trường hợp tràn dịch phải xử trí dẫn lưu màng phổi là rất hiếm. Triệu chứng ho máu sau khi đốt có thể gặp ở 15% bệnh nhân và thường tự hết sau khoảng 3-5 ngày. Ho máu số lượng nhiều hiếm gặp xảy ra khi đốt khối u ở sát rốn phổi.

Một số biến chứng khác như: tràn khí dưới da, nhiễm trùng, absces phổi đã được nhắc đến.

KẾT LUẬN

Trong vòng chưa đầy một thập kỷ, RFA phổi đã trở thành một lựa chọn điều trị xâm lấn tối thiểu rất hiệu quả và đã được áp dụng rộng rãi trong nhiều trung tâm ung bướu để điều trị các khối u phổi nguyên phát và thứ phát. Với một bác sĩ có kinh nghiệm, nó là một kỹ thuật an toàn với tỷ lệ kiểm soát khối u tại chỗ cao. Theo Viện Y tế Quốc gia và Lâm sàng hướng dẫn^[4], "các bằng chứng thực tế về hiệu quả của đốt sóng cao tần (RFA) qua da cho bệnh ung thư phổi nguyên phát hoặc thứ phát là hiệu quả về mặt kiểm soát khối u và an toàn. Do đó, chỉ định được đưa ra ở những bệnh nhân, ung thư phổi giai đoạn sớm, bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật hoặc bệnh nhân không muốn phẫu thuật". Ở bệnh nhân NSCLC kích thước nhỏ phẫu thuật vẫn là chỉ định được lựa chọn trước tiên. Tuy nhiên, việc sử dụng RFA đơn thuần hoặc phối hợp với các phương pháp điều trị khác như xạ trị đang dần được áp dụng rộng rãi hướng tới thay thế phẫu thuật. Đối với ung thư đại trực tràng di căn phổi, RFA có tỷ lệ sống trung và dài hạn tương đối cao, hiệu quả tốt hơn nhiều so với những bệnh nhân điều trị hóa trị liệu đơn thuần. Vì vậy, nó sẽ là hợp lý để so sánh kết quả của RFA với kết quả của phẫu thuật cắt bỏ. Trong tương lai chúng tôi sẽ tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả lâu dài của RFA trong điều trị ung thư phổi cũng như so sánh giữa RFA với xạ trị định vị khác^[8] và đang được đề xuất như là một phương pháp thay thế phẫu thuật ở những bệnh nhân được lựa chọn. Cuối cùng, vai trò của RFA là

một điều trị giảm đau trong các khối u lớn hơn hoặc trong bệnh nhân di căn còn chỉ định điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bruix J, Sherman M. AASLD PRACTICE GUIDELINE. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42 (5): 1208-1236. doi:10.1002hep.20933.
2. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, McCloud TC. Radiofrequency ablation in the rabbit lung tissue: efficacy and complications. *Acad Radiol*. 1995; 2:776-784. doi: 10.1016 /S1076-6332 (05) 80852-9.
3. Abbas G, Pennathur A, Landreneau RJ, Luketich JD. Radiofrequency ablation of lung tumors and microwave. *J Surg Oncol*. 2009; 100 (8): 645-650. doi: 10.1002 /jso.21334.
4. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11206/52082/52082.pdf>.
5. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary non-small cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology*. 2010; 254 (1): 301-307.
6. de Baere T (2010) Lung Radiofrequency Ablation tumor: Where Do We Stand? *Cardiovasc INTERVENT Radiol*. doi: 10.1007/s00270-010-0048-z.
7. Lee EW, Suh RD, Zeidler MR, Tsai IS, RB Cameron, Abtin FG, JG Goldin. Radiofrequency ablation of subpleural lung malignancy: an artificially reduced pain created using pneumothorax. *Cardiovasc INTERVENT Radiol*. 2009; 32 (4): 833-836. doi: 10.1007/ s00270-009-9513-y.
8. Chan VO, McDermott S, Malone DE, Dodd JD. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation of the literature using evidence-based techniques. *J Thorac Imaging*. 2011; 26 (1): 18-26. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181e48d5e.

ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN SỚM: PHẪU THUẬT MỞ SO VỚI PHẪU THUẬT NỘI SOI LỒNG NGỰC

ĐỖ KIM QUẾ¹

Mở đầu: Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là một ung thư thường gặp và là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư. Phẫu thuật cắt thùy phổi và nạo hạch được xem là phương pháp điều trị tốt nhất cho UTPKTBN giai đoạn sớm. Phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ là phương pháp ít xâm lấn, giúp bệnh nhân hồi phục nhanh, tuy nhiên nhiều người vẫn cho rằng phẫu thuật mở là phương pháp điều trị tốt hơn về ung thư học.

Mục tiêu của nghiên cứu này: Nhằm đánh giá vai trò của phẫu thuật nội soi lồng ngực có hỗ trợ video trong điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm và so sánh với phẫu thuật mở kinh điển.

Phương pháp: Thu thập toàn bộ hồ sơ của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IA - IIB được phẫu thuật cắt thùy phổi và nạo hạch qua mổ nội soi lồng ngực có hỗ trợ video hoặc mổ mở tại bệnh viện Thống Nhất. Các đặc điểm của bệnh nhân, thông số phẫu thuật, biến chứng được đánh giá và so sánh. Sống còn được đánh giá theo Kaplan–Meier và phân tích Cox proportional hazards. Thời gian theo dõi từ 14 tới 66 tháng.

Kết quả: Trong thời gian 8 năm từ 2008 - 2016, 57 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IA - IIB đã được thực hiện phẫu thuật cắt thùy phổi nội soi lồng ngực có hỗ trợ Video và 60 bệnh nhân qua mổ ngực tại bệnh viện Thống Nhất. 75 bệnh nhân nam và 42 bệnh nhân nữ, tuổi trung bình 56,3 (31-84). 106 bệnh nhân được mổ cắt thùy phổi và 11 bệnh nhân cắt 2 thùy phổi. Thời gian mổ trung bình ở nhóm cắt thùy phổi qua nội soi có hỗ trợ Video là 157 phút dài hơn nhóm mổ mở là 124 phút. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm về các đặc điểm lâm sàng và dịch tế. Có 5 trường hợp trong nhóm mổ nội soi phải chuyển mổ mở. 1 trường hợp tử vong trong nhóm mổ mở, ở mỗi nhóm có 1 trường hợp chảy máu cần mổ cầm máu. Rò khí kéo dài ở 7 bệnh nhân trong nhóm mổ mở và 2 bệnh nhân trong nhóm mổ nội soi. Thời gian nằm viện trung bình ở nhóm mổ mở là 18,4 ngày và 12,8 ngày ở nhóm mổ nội soi. Sống thêm 5 năm toàn bộ là 67,8% ở nhóm mổ nội soi và 71,6% ở nhóm mổ mở ($p=0,156$). Sống thêm 5 năm không bệnh tiến triển là 59,6% ở nhóm mổ nội soi và 65,9% ở nhóm mổ mở ($p=0,065$). Không có khác biệt về sống thêm giữa 2 nhóm theo mô hình Cox (hazard ratio 0.82; $p=.21$)

Kết luận: Phẫu thuật nội soi có hỗ trợ Video là phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm. Phẫu thuật vẫn là lựa chọn ưu tiên trong điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm. Phẫu thuật cắt thùy phổi qua nội soi lồng ngực có hỗ trợ Video có biến chứng ít và thời gian nằm viện ngắn, sống thêm 5 năm tương đương phẫu thuật mở.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi lồng ngực có hỗ trợ Video, cắt thùy phổi, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), UTPKTBN giai đoạn sớm.

ABSTRACT

Surgical therapy for early stage non small cell lung cancer: VATS versus Thoracotomy

Objectives: Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is frequently cancer and the leading cause death of cancer. Lobectomy and lymph node dissection is optimal surgical treatment method for early stage NSCLC. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) approach is less trauma, quickly recovery, whereas those who advocate thoracotomy claim it as an oncologically superior procedure.

The aims of study are evaluation the role of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for treating the patients who had early stage NSCLC and compare with conventional thoracotomy.

Methods: All of patient with NSCLC in stage IA - IIB underwent lobectomy and lymph node dissection through VATS or thoracotomy are collected. Patient characteristics were compared. Operative datas, complications were assessed and survival was assessed by Kaplan–Meier and Cox proportional hazards

¹ PGS.TS.BS. Phó Giám đốc - Bệnh viện Thống Nhất

analysis. Follow-up from 14 to 66 months.

Results: From May 2008 to August 2016, 57 patients with NSCLC stage IA - IIB underwent an attempt at VATS lobectomy and 60 patients underwent thoracotomy. There are 75 male and 42 female, mean age is 56.3 range 31 - 84. Lobectomy was performed in 106 cases and bilobectomy in 11 cases. The mean operating time in VATS group is 157 minutes longer than conventional thoracotomy was 124 minutes. No statistic different between 2 group in characteristics of patients. In 57 cases VATS, 5 cases were converted to thoracotomy. There are one patient death in conventional thoracotomy group. One patient had bleeding need to reoperation for controlling bleeding in each group, Prolonged air-leak were 7 cases (10.7%) in thoracotomy and 2 cases (3.8%) in VATS group. Hospitalization is 18.4 days in thoracotomy group and 12.8 days in VATS group. The 5-year OS rate was 67.8% in the VATS group and 71.6% in the thoracotomy group ($p=0.156$). The 5-year DFS rate was 59.6% in the VATS group and 65.9% in the thoracotomy group ($p=0.065$). Survival by Cox model was no different for VATS versus thoracotomy (hazard ratio 0.82; $p=.21$)

Conclusion: Video-assisted thoracoscopic surgery is effective and safe method for surgical treatment of early stage NSCLC. Surgery remains the primary therapy in the treatment of early-stage lung cancer. VATS was associated with less complications and shorter length of hospital stay. The 5 years survival is similar in VATS and conventional thoracotomy approach.

Key words: VATS, lobectomy, Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC), early staged NSCLC.

MỞ ĐẦU

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là loại ung thư thường gặp và là nguyên nhân tử vong do ung thư hàng đầu trên toàn cầu. Phẫu thuật được xem là phương pháp điều trị chính cho những trường hợp UTPKTBN giai đoạn sớm^[6,8]. Hơn 1 thập kỷ qua đã chứng kiến sự phát triển mạnh mẽ của phẫu thuật nội soi lồng ngực trong điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm. Báo cáo gần đây của Hội phẫu thuật lồng ngực Hoa Kỳ cho thấy 32% các trường hợp cắt thùy phổi tại Hoa Kỳ được thực hiện qua phẫu thuật nội soi lồng ngực^[2] Phẫu thuật nội soi lồng ngực là phương pháp ít gây đau sau mổ, biến chứng sau mổ thấp, thời gian nằm viện ngắn^[3,5,6]. Tuy nhiên, vẫn còn những tranh cãi về vai trò của phẫu thuật nội soi lồng ngực trong điều trị ung thư phổi đặc biệt về nguyên tắc phẫu thuật ung thư và kết quả dài hạn. Chúng tôi bắt đầu triển khai phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi từ năm 2008 và tin rằng kết quả lâu dài trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm không thấp hơn phẫu thuật mở. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm so sánh tỉ lệ tử vong, biến chứng sau mổ và sống thêm 5 năm giữa phẫu thuật cắt thùy phổi qua nội soi lồng ngực và mổ mở trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IA-IIB.

PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

Hồi cứu toàn bộ bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IA-IIA được điều trị phẫu thuật tại bệnh viện Thống Nhất từ 2008 - 2016.

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả. Đánh giá giai đoạn theo AJCC 7 dựa trên chụp cắt lớp điện toán lồng ngực có cản quang, nội soi phế quản, sinh thiết khối u xuyên thành ngực dưới hướng dẫn chụp điện toán cắt lớp, xạ hình xương hoặc chụp điện toán cắt lớp tán xạ Positron khi không xác định mô bệnh học bằng các phương pháp khác.

Nghiên cứu đã được hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học bệnh viện Thống Nhất thông qua.

Quy trình phẫu thuật

Bệnh nhân được mổ cắt thùy phổi và nạo hạch qua mổ mở hoặc nội soi lồng ngực đều được gây mê nội phế quản chọn lọc, nằm nghiêng.

Bệnh nhân mổ nội soi được đặt scope nội soi 10mm qua liên sườn 7 đường nách giữa, trocar 5 qua liên sườn 8 và đường mổ ngực nhỏ 3-5cm qua liên sườn 4 hoặc 5 theo nguyên tắc tạo hình tam giác thao tác. Tĩnh mạch phổi, động mạch phổi và phế quản được lần lượt phẫu tích và cắt bằng stappler hoặc khâu cột. Hạch được nạo lấy khi thấy trong mổ. Bệnh phẩm được lấy ra sau khi cho vào bao nylon.

Bệnh nhân mổ mở được mổ ngực qua đường mổ sau bên dài 15-20cm. Động mạch, tĩnh mạch phổi, phế quản được phẫu tích cắt và khâu cột bằng silk 2-0, 3-0. Mỏm phế quản được khâu bằng Vicryl 4-0 mũi liên tục. Hạch rốn phổi và trung thất được nạo sạch nếu phát hiện trong mổ.

Đánh giá mô bệnh học

Toàn bộ bệnh phẩm đều được đánh giá mô bệnh học khối u, các bờ cắt, hạch theo phân loại mô bệnh học 2004 của WHO. Đánh giá giai đoạn theo AJCC 7.

Theo dõi và điều trị sau mổ

Bệnh nhân được theo dõi sau mổ bởi Bác sĩ phẫu thuật lồng ngực hoặc ung thư sau mổ 1 tháng, mỗi 3 tháng tới 1 năm và mỗi 6 tháng sau đó. Xquang phổi, dấu ấn ung thư phổi mỗi lần tái khám. Chụp cắt lớp điện toán mỗi 6 tháng hoặc khi nghi ngờ tái phát. Hóa trị hỗ trợ cho những trường hợp UTPKTBN giai đoạn II hoặc muộn hơn theo đánh giá

giải phẫu bệnh sau mổ. Đánh giá sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh tính từ ngày mổ tới khi tử vong hoặc thời điểm tái khám lần sau cùng.

Phương pháp thống kê

Các biến số lâm sàng bệnh học được so sánh và đánh giá theo phép kiểm chi bình phương. Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan–Meier.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 2008-2016 có 117 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IA-IIIB đã được phẫu thuật cắt thùy phổi tại bệnh viện Thống Nhất. 60 bệnh nhân được cắt thùy phổi qua mổ mở và 57 bệnh nhân mổ qua nội soi lồng ngực.

Đặc điểm bệnh nhân

Được trình bày trong Bảng 1.

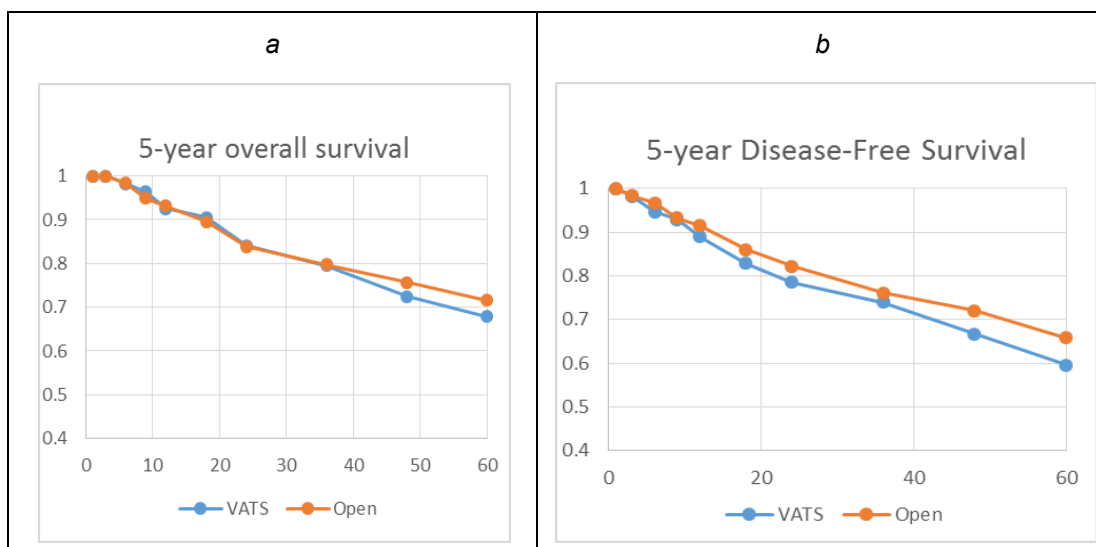
Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

	Số bệnh nhân (n=117, 100%)	Mổ mở	VATS	p
Tuổi trung bình, năm.	56.3 (41-84)	56.6 (41-84)	56.1 (41-81)	0.61
<70	85 (72.6)	42 (70)	43 (75.4)	
>70	32 (37.4)	18 (30)	14 (24.6)	
Giới				0.52
Nam	75 (64.1)	40 (66.7)	35 (61.4)	
Nữ	42 (35.9)	20 (33.3)	22 (38.6)	
Kích thước u				0.48
<2cm	7 (6.0)	2 (3.3)	5 (8.8)	
2-3cm	46 (39.3)	23 (38.3)	23 (40.3)	
3-5cm	52 (27.4)	28 (46.7)	24 (42.1)	
>5cm	12 (10.3)	7 (11.7)	5 (8.8)	
Giai đoạn trước mổ				0.46
IA	13 (11.1)	6 (10.0)	7 (12.3)	
IB	24 (20.5)	12 (20.0)	12 (21.1)	
IIA	70 (59.8)	36 (60.0)	34 (59.6)	
IIB	10 (8.6)	6 (10.0)	4 (7.0)	
Giai đoạn GPB				0.29
IA	10 (8.6)	5 (8.3)	5 (8.8)	
IB	22 (36.7)	10 (16.7)	12 (21.1)	
IIA	64 (54.7)	33 (55.0)	31 (54.3)	
IIB	9 (7.7)	4 (6.7)	5 (8.8)	
IIIA	12 (10.3)	8 (13.3)	4 (7.0)	
Mô bệnh học				0.51
Adenocarcinoma	78 (66.7)	40 (66.7)	38 (66.7)	
Squamous cell carcinoma	34 (29.0)	18 (30.0)	16 (28.1)	
Khác	5 (4.3)	2 (3.3)	3 (5.2)	

Hạch trước mổ				
N0	65 (55.6)	32 (53.3)	33 (57.9)	0.28
N1	52 (44.4)	28 (46.7)	24 (42.1)	
N2	0	0	0	
Hạch GPB				
N0	41 (35.0)	18 (30.0)	23 (40.3)	0.21
N1	64 (54.7)	34 (56.7)	30 (52.7)	
N2	12 (10.3)	8 (13.3)	4 (7.0)	
Thời gian mổ (phút)	143.6	124.1	157.2	0.08
Máu mất (ml)	160.6	182.4	148.2	
Rò khí				
>24h	12 (10.3)	7 (11.7)	5 (8.8)	0.12
>5 ngày	9 (7.7)	7 (11.7)	2 (3.5)	
Thời gian nằm viện (ngày)	12.2	14.4	8.5	0.04

Sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh

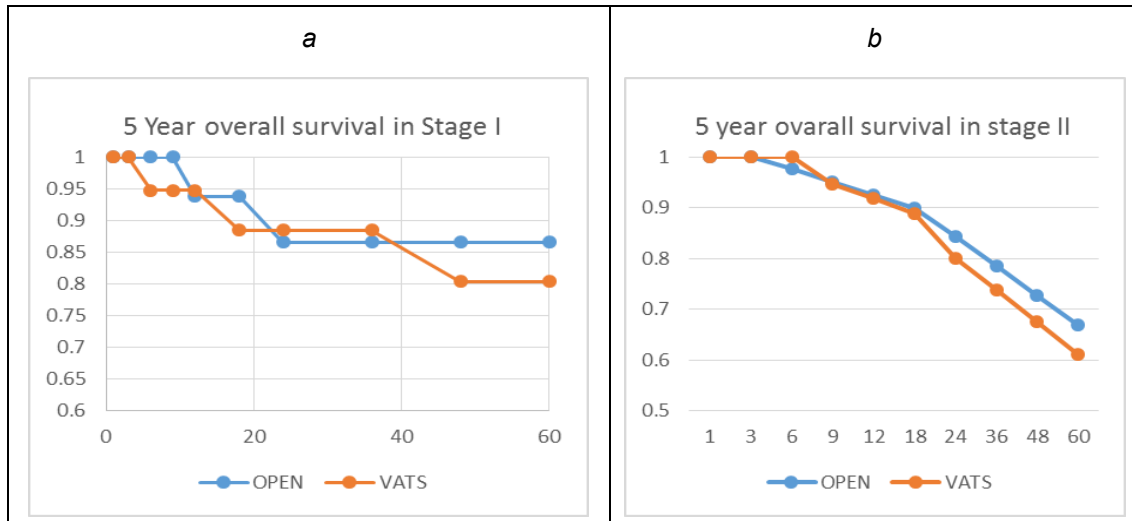
Thời gian theo dõi trung bình là 42,3 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 67,8% ở nhóm mổ nội soi lồng ngực có hỗ trợ video và 71,6% ở nhóm mổ mở (p=0.156, Hình 1a). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 59,6% ở nhóm mổ nội soi lồng ngực có hỗ trợ video và 65,9% ở nhóm mổ mở (p=0.065, Hình 1b).



Hình 1. Sống thêm 5 năm toàn bộ (OS) (a) và sống thêm không bệnh (DFS) (b).

Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 67,8% ở nhóm mổ nội soi có hỗ trợ video và 71,6% ở nhóm mổ mở (p=0.156); tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh là 59,6% ở nhóm mổ nội soi có hỗ trợ video và 65,8% ở nhóm mổ mở (p=0.065).

Phân tích dưới nhóm ở những bệnh nhân giai đoạn IA-IB, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 80,4% ở nhóm mổ nội soi lồng ngực có hỗ trợ video và 86,5% ở nhóm mổ mở (p=0.114, Hình 2a). Ở những bệnh nhân giai đoạn II, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 61,0% ở nhóm mổ nội soi lồng ngực có hỗ trợ video và 66,9% ở nhóm mổ mở (p=0.089, Hình 2b).



Hình 2. Sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm bệnh nhân giai đoạn I (a) và giai đoạn II (b).

Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 80,4% ở nhóm mổ nội soi có hỗ trợ video và 86,5% ở nhóm mổ mở ($p=0.114$) đối với bệnh nhân giai đoạn I; Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 61,0% ở nhóm mổ nội soi có hỗ trợ video và 66,9% ở nhóm mổ mở ($p=0.089$) đối với bệnh nhân giai đoạn II.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phẫu thuật cắt thùy phổi qua nội soi lồng ngực có hỗ trợ video có thể thực hiện an toàn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm, tỉ lệ chuyển mổ mở là 8,8% chủ yếu do khối u hoạch hạch xâm lấn vào mạch máu. Tỉ lệ rò khí kéo dài trên 5 ngày là 3,5% ở nhóm mổ nội soi lồng ngực có hỗ trợ video và 11,7% ở nhóm mổ mở. Whitson và cộng sự, báo cáo tỉ lệ rò khí kéo dài trên 7 ngày là 56%^[7].

Lợi ích lớn nhất của phẫu thuật nội soi lồng ngực có hỗ trợ video là giảm đau sau mổ. Đau sau mổ được ghi nhận lên tới 50-70% vào thời điểm sau mổ 2 tháng ở những bệnh nhân mổ mở có dùng dụng cụ banh ngực, 40% bệnh nhân vẫn còn đau 1 năm sau mổ, trong đó 5% có đau nhiều. Đau có thể gây ra các biến chứng sau mổ^[2,4,8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mổ trung bình ở nhóm mổ nội soi có hỗ trợ video là 157 phút dài hơn so với nhóm mổ mở là 124 phút. Đường cong huấn luyện cho mổ nội soi là yếu tố chính của thời gian mổ kéo dài này. Theo Sakuraba và cộng sự^[4], khi nghiên cứu 752 trường hợp phẫu thuật cắt thùy phổi qua nội soi và mổ hở cho thấy thời gian mổ nội soi có hỗ trợ video ngắn hơn có ý nghĩa so với mổ mở (117,5 phút so với 171,5 phút); Dịch dẫn lưu màng phổi ít hơn ở nhóm mổ nội soi có hỗ trợ video là 987ml so với 1504ml ở nhóm mổ mở; và thời gian nằm viện ở nhóm mổ nội soi có hỗ trợ video là 4, 5 ngày so với nhóm mổ mở là 7 ngày.

Lượng máu mất trong mổ nội soi có hỗ trợ video cũng ít hơn so với nhóm mổ mở.

Kết quả dài hạn của phẫu thuật cắt thùy phổi qua nội soi lồng ngực có hỗ trợ video đều trị UTPKTBN giai đoạn sớm tương đương mổ mở. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 67,8% ở nhóm mổ nội soi lồng ngực và 71,6% ở nhóm mổ mở ($p=0.156$). Tỉ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 59,6% ở nhóm mổ nội soi lồng ngực và 65,9% ở nhóm mổ mở. ($p=0.065$) Yan và cộng sự^[8] thực hiện đánh giá một cách hệ thống và nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm bệnh nhân được phẫu thuật nội soi lồng ngực có hỗ trợ video tốt hơn so với nhóm phẫu thuật mổ mở lồng ngực với RR là 0,72 và $p=0,04$. Sống thêm toàn bộ ở nhóm mổ nội soi lồng ngực có hỗ trợ video phản ánh tỉ lệ chẩn đoán giai đoạn trước mổ chính xác không cao. Chẩn đoán giai đoạn UTPKTBN trước mổ dựa vào chụp vi tính cắt lớp và chụp cắt lớp tán xạ positron, tỉ lệ chẩn đoán chính xác giai đoạn IA là 71,9% ở nhóm mổ nội soi trong khi tỉ lệ này là 56,5% ở nhóm mổ mở. ($p=0.2611$).

Cũng cần lưu ý tần suất chẩn đoán chính xác giai đoạn trên lâm sàng, phần lớn bệnh nhân nữ có UTPKTBN biểu mô tuyến được chọn lựa mổ nội soi, trong khi các UTPKTBN biểu mô tế bào vảy có u lớn hơn ở nam giới thường được chọn phẫu thuật mở do u lớn, hạch nhiều và có khí phế thũng do hút thuốc.

Merritt và cộng sự^[3] báo cáo nạo hạch có thể không được thực hiện triệt để ở bệnh nhân phẫu thuật nội. Boffa và cộng sự^[1] cũng ghi nhận nhóm mổ nội soi không được nạo hạch cạnh phế quản và rốn phổi triệt để trong nghiên cứu của chúng tôi, 10.3% tăng giai đoạn từ N0 hoặc N1 lên N2. Kết quả này cho thấy phẫu thuật nội soi được chỉ định thích hợp cho UTPKTBN giai đoạn IA và nhóm có giai đoạn II và III do tăng giai đoạn giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Tuy nhiên nghiên cứu này cho thấy nhóm phẫu thuật nội soi kiểm soát tại chỗ tốt hơn so với mổ mở và không có sự khác biệt có ý nghĩa về tiên lượng ở cả nhóm UTPKTBN giai đoạn I và II. Kết quả nghiên cứu này chứng minh phẫu thuật nội soi cắt thủy phổi có thể thích hợp cho cả UTPKTBN giai đoạn I và giai đoạn II. Tuy nhiên nghiên cứu này vẫn có những hạn chế do là nghiên cứu hồi cứu không phân nhóm ngẫu nhiên, cần một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên với số lượng bệnh nhân lớn hơn để có kết luận chính xác.

KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi lồng ngực có hỗ trợ video là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 5 năm tương tự phẫu thuật mở, nhưng thời gian nằm viện ngắn hơn so với mổ mở.

REFERENCES

1. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M: Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:347–53.
2. McKenna RJ Jr: Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:879–882.
3. Merritt RE, Hoang CD, Shrager JB: Lymph node evaluation achieved by open lobectomy compared with thoracoscopic lobectomy for N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:1171–1177.
4. Sakuraba M, Miyamoto MH, Oh S et al., “Video-assisted thoracoscopic lobectomy vs. conventional lobectomy via open thoracotomy in patients with clinical stage IA non-small cell lung carcinoma,” *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2007; 6 (5):614–617.
5. Shigemura N, Akashi A, Nakagiri T, Ohta M, Matsuda H: Complete versus assisted thoracoscopic approach: A prospective randomized trial comparing a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy techniques. *Surg Endosc* 2004; 18:1492–1497.
6. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA, “Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy,” *Annals of Thoracic Surgery*, 2008; 86 (6): 2008–2018.
7. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incelet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd FA, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. *New Eng J Med* 2005; 352:2589–2597.
8. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC: Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2553–2562.

ĐỘT BIẾN GEN EGFR TRONG MẪU HUYẾT TƯƠNG BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

MAI TRỌNG KHOA¹, TRẦN ĐÌNH HÀ², PHẠM CẨM PHƯƠNG²,
NGUYỄN TIẾN LUNG³, NGÔ THỊ THU HIỀN³, NGUYỄN THUẬN LỢI⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định tình trạng đột biến gen EGFR trên mẫu huyết tương của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Bạch Mai và các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng đột biến EGFR.

Phương pháp nghiên cứu: 116 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được xác định đột biến gen EGFR bằng cobas® EGFR Mutation Test v2 (Roche Diagnostics, USA), đánh giá sự ảnh hưởng của các yếu tố lâm sàng đến tình trạng đột biến gen EGFR.

Kết quả: Tỷ lệ đột biến gen EGFR là 44%, thường gặp ở các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến, nữ giới, không hút thuốc, giai đoạn muộn bệnh. Tỷ lệ đột biến gen T790M trên exon 20 là 21,2%.

Kết luận: Kết quả phân tích đột biến gen EGFR trong mẫu huyết tương không khác biệt so với trong mẫu mô bệnh trên nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và tương tự nhiều nghiên cứu khác tại Việt Nam và trên thế giới.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen EGFR, T790M.

ABSTRACT

Determination EGFR mutations in plasma sample from non small cell lung cancer patients at Bach Mai Hospital

Objectives: To determine the EGFR mutation in plasma samples of non-small cell lung cancer patients at Bach Mai Hospital and relation of different variables to the frequency.

Methods: 116 patients with non-small cell lung cancer were identified with EGFR mutation by cobas® EGFR Mutation Test v2 kit (Roche Diagnostics, USA), evaluating the EGFR mutation status with different variables.

Results: The EGFR mutation rate was 44%, common in patients with adenocarcinoma, female, non-smoking, late stage disease. The rate of T790M mutation was 21.2%.

Conclusions: EGFR gene mutation in plasma sample results was not different from those in tissue samples and similar with result of studies in Vietnam and in the world.

Key words: Non-small cell lung cancer, EGFR mutation, T790M.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư ung thư phổi là bệnh lý ác tính phát triển từ biểu mô phế quản, tiểu phế quản, phế nang hoặc từ các tuyến của phế quản. Hiện nay, ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng ở nước ta có xu

hướng ngày càng gia tăng về tỷ lệ mắc. Theo GLOBOCAN 2012, tại Việt Nam có trên 20 nghìn người mới mắc (thứ 2 trong các bệnh ung thư) và trên 17 nghìn người chết (thứ 2 trong các bệnh ung thư) trong mỗi năm vì căn bệnh này^[1]. Bệnh gồm 2 nhóm khác nhau về điều trị và tiên lượng: Ung thư

¹ GS.TS. Nguyên Phó Giám đốc-Bệnh viện Bạch Mai

² PGS.TS. Đơn vị Gen - Tế bào gốc - Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai

³ ThS. Đơn vị Gen - Tế bào gốc - Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai

⁴ TS.Đơn vị Gen - Tế bào gốc - Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai

phổi tế bào nhỏ (chiếm 15%-20%) và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ - UTPKTBN (chiếm 80%-85%)^[2]. Các phương pháp chính điều trị ung thư phổi bao gồm: phẫu thuật, xạ trị, điều trị đích. Trong những năm gần đây, có nhiều thuốc mới ra đời đã giúp việc điều trị ung thư phổi giai đoạn tiến triển đạt hiệu quả cao trong nhiều trường hợp.

Việc xác định đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTPKTBN có vai trò quan trọng giúp bác sĩ đưa ra phác đồ điều trị hay không điều trị bằng TKIs cho bệnh nhân^[3]. Bệnh nhân UTPKTBN mang đột biến gen *EGFR* được điều trị TKI có kết quả đáp ứng triển vọng. Tuy nhiên trong vòng 8-14 tháng, bệnh tiến triển trở lại^[4]. Có các cơ chế kháng thuốc TKI khác nhau, trong đó đột biến thứ phát T790M là một trong các cơ chế đề kháng chính. Việc phát hiện đột biến T790M trên bệnh nhân tiến triển, kháng thuốc TKI có ý nghĩa lớn, giúp cho bệnh nhân có cơ hội được điều trị TKI thế hệ tiếp theo^[5]. Hiện nay, các kỹ thuật phân tích đột biến dựa trên mẫu mô ung thư được xem là phương pháp chuẩn trong phát hiện đột biến gen *EGFR*. Tuy nhiên, phương pháp này không khả thi trong một số trường hợp không đủ điều kiện cho phép sinh thiết, hoặc mẫu sinh thiết quá nhỏ, không đủ để thực hiện, hoặc cần kiểm tra lại bằng mẫu huyết tương. Phương pháp phát hiện đột biến gen *EGFR* bằng cách sử dụng DNA lưu hành trong máu (cfDNA - circulating free DNA) có trong huyết tương bệnh nhân UTPKTBN có khả năng khắc phục các hạn chế gặp phải khi thực hiện trên mẫu mô. Với mẫu cfDNA các bệnh nhân có thêm cơ hội làm xét nghiệm, các bác sĩ có thể theo dõi hiệu quả điều trị thông qua việc lặp lại các xét nghiệm trong khi không cần can thiệp lên bệnh nhân như sinh thiết lại.

Nghiên cứu này của chúng tôi được thực hiện với mục đích: xác định tỷ lệ các loại đột biến gen *EGFR* huyết tương của bệnh nhân UTPKTBN sử dụng phương pháp Real time-PCR với hệ thống Cobas Z480. Đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố dịch tễ học, lâm sàng đến tỷ lệ đột biến gen *EGFR*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

116 bệnh nhân chẩn đoán mắc bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, được chỉ định làm xét nghiệm đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương tại Đơn vị gen trị liệu, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai. Các bệnh nhân đều đồng ý cung cấp thông tin dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng phục vụ cho nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu. Thu thập các thông tin về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, giai đoạn bệnh của bệnh nhân qua phỏng vấn trực tiếp bệnh

nhân/ người nhà bệnh nhân, kết hợp với khai thác hồ sơ bệnh án. Mẫu máu sau khi thu thập được xử lý liền bằng cách ly tâm ở 4°C/4000rpm trong 10 phút để thu khoảng 2ml huyết tương. cfDNA trong mẫu huyết tương được tách chiết bằng bộ kit cfDNA preparation kit (Roche Diagnostics, USA). Quy trình kỹ thuật theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Phân tích đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương bằng kit cobas® *EGFR* Mutation Test v2 kit (Roche Diagnostics, USA). Trong đó 75 µL DNA từ mỗi mẫu được sử dụng trong ba giếng phản ứng (25 µL DNA mỗi giếng) cùng với 25 µL master-mix. Quá trình khuếch đại và phát hiện được thực hiện bằng máy phân tích cobas z 480 (Roche Diagnostics, USA), kết quả xét nghiệm được giải thích bởi phần mềm kèm theo hệ thống xét nghiệm.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 9/2017 đến tháng 8/2018.

Địa điểm nghiên cứu:

Đơn vị Gen - Tế bào gốc, Trung tâm Y học Hạt nhân & Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

KẾT QUẢ

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (N=116)

	Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	66	56,9
	Nữ	50	43,1
Tuổi	< 60	42	36,2
	≥ 60	74	63,8
Tiền sử hút thuốc	Đã và đang hút thuốc	51	44
	Chưa từng hút thuốc	65	56
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn I	2	1,7
	Giai đoạn II	2	1,7
	Giai đoạn III	16	13,8
	Giai đoạn IV	96	82,8
Kết quả giải phẫu bệnh	Ung thư biểu mô tuyến	112	96,8
	Loại khác	4	3,4
Tình trạng di căn	Có di căn	96	82,8
	Chưa di căn	18	17,2

Điều trị TKIs	Đã điều trị	77	66,4
	Chưa điều trị	39	33,6

Nhận xét: Số bệnh nhân nam lớn hơn nữ (56,9% so với 43,1%), đa số bệnh nhân lớn, trên 60 tuổi (63,8% so với 36,2%), bệnh ở giai đoạn III-IV chiếm đa số (96,6%). Về giải phẫu bệnh, tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất với 96,8%.

Xác định đột biến gen EGFR

Bảng 3. Tỷ lệ phát hiện đột biến gen EGFR

Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Phát hiện đột biến	51	44
Không phát hiện đột biến	65	56

Nhận xét: Tỷ lệ phát hiện đột biến trên EGFR mẫu huyết tương tại Bệnh viện Bạch Mai là 44%, có

15 bệnh nhân mang đồng thời 2 đột biến (chiếm 23% số bệnh nhân có đột biến).

Bảng 4. Vị trí đột biến gen EGFR

Vị trí đột biến	n	Tỷ lệ (%)
Exon 18	2	3
Exon 19	29	43,9
Exon 20	16	24,2
Exon 21	19	28,8

Nhận xét: Trong tổng số 66 đột biến EGFR phát hiện trên 51 bệnh nhân, đột biến mất đoạn exon 19 và trên exon 21 chiếm ưu thế với 43,9% và 24,2%, có 3% (2 bệnh nhân) mang đột biến trên exon 18 trong tổng số các đột biến phát hiện được. Có 21,2% (14 bệnh nhân) mang đột biến T790M trên exon 20 trong tổng số đột biến phát hiện được.

Đặc điểm bệnh nhân	N	Phát hiện đột biến		p	
		n	%		
Giới tính	Nam	66	24	36,4	p<0,05
	Nữ	50	27	54,0	
Tuổi	< 60	42	18	35,3	p=0,31
	≥ 60	74	33	44,6	
Hút thuốc	Đã, đang hút thuốc	51	16	31,4	p<0,05
	Chưa từng hút thuốc	65	35	53,8	
Giai đoạn	Giai đoạn I	2	0	0	p<0,05
	Giai đoạn II	2	0	0	
	Giai đoạn III	16	0	0	
	Giai đoạn IV	96	45	46,9	
Phân loại giải phẫu bệnh	Ung thư biểu mô tuyến	112	51	45,5	p<0,05
	Dạng khác	4	0	0	
Tình trạng di căn	Có di căn	96	51	53,1	p<0,05
	Không di căn	18	0	0	
Điều trị TKIs	Đã điều trị	77	45	58,4	p<0,05
	Chưa điều trị	39	6	15,4	

Nhận xét: Đột biến gen EGFR phụ thuộc vào giới tính (ở nữ cao hơn nam), tiền sử hút thuốc (gặp nhiều ở bệnh nhân không hút thuốc), đã điều trị TKIs. Đột biến gen chỉ phát hiện ở giai đoạn IV, ung thư biểu mô tuyến, bệnh nhân đã có di căn.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, tuổi trung bình của bệnh nhân là 61 tuổi (trẻ nhất là 30, lớn tuổi nhất là 83). Có 74 bệnh nhân lớn hơn 60 tuổi (63,8%), cao gần gấp hai lần so với nhóm trẻ hơn 60 tuổi. Tỷ lệ

nam/nữ trong nghiên cứu khá tương đương so với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước^[6,9,10].

Hầu hết bệnh nhân tham gia nghiên cứu (112 bệnh nhân, 96,8%) có dạng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, chỉ có 4 bệnh nhân (chiếm 3,2%) có dạng mô bệnh học khác (p<0,01). Đa số

bệnh nhân trong nghiên cứu đều ở giai đoạn muộn, giai đoạn III 13,8% và giai đoạn IV 82,8% ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu này hầu hết bệnh nhân (96 bệnh nhân) đã di căn, chiếm 82,8%. Các nghiên cứu trong và ngoài nước khác đều cho thấy kết quả tương tự, tuy nhiên tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ đột biến gen *EGFR* trong ung thư biểu mô tuyến, giai đoạn IV, đã di căn có phần cao hơn các nghiên cứu khác là do sự khác nhau của phương pháp tuyển bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Theo kết quả nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến là 44% (51/116 bệnh nhân), tỷ lệ đột biến gen *EGFR* trong nghiên cứu này cao hơn so với một số nghiên cứu về tỷ lệ đột biến gen *EGFR* trên người Việt nam khác với khoảng 40%^[10], tuy nhiên lại thấp hơn so với nghiên cứu PINONEER là 64,2%^[6] so với nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà là 58,6%^[8]. Có sự khác biệt này là do nghiên cứu PINONEER chỉ tiến hành lựa chọn bệnh nhân ở giai đoạn III và IV, xét nghiệm mẫu mô nguyên phát ở phổi, còn nghiên cứu của chúng tôi tiến hành ở tất cả các giai đoạn và thực hiện từ mẫu huyết tương.

Kết quả nghiên cứu cho thấy đột biến gen *EGFR* phân bố đa dạng từ exon 18 đến 21. Trong số 51 bệnh nhân mang đột biến thì có 36 bệnh nhân mang 1 đột biến và 15 bệnh nhân mang 2 đột biến, tổng số đột biến phát hiện được là 66. Trong đó đột biến trên exon 19 có tỷ lệ cao nhất với 43,9%, thấp nhất trên exon 18 với 3%. Tỷ lệ đột biến trên exon 20 là 24,2%, đặc biệt đột biến T790M có tỷ lệ cao với 21,2% trong tổng số đột biến phát hiện được. Tỷ lệ đột biến T790M gen *EGFR* trên mẫu huyết tương cao so với tỷ lệ trên mẫu mô có thể liên quan đến tình trạng bệnh tái phát, kháng điều trị TKI.

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn mang đột biến gen *EGFR* nhạy thuốc có tỷ lệ đáp ứng với các thuốc ức chế TKI rất cao, trên 60% trường hợp, và kéo dài được thời gian tồn tại không có tiến triển u trung bình trên 9 tháng. Các đáp ứng điều trị lúc đầu cho kết quả tốt, nhưng sau khoảng 4 - 14 tháng điều trị thì bệnh tiến triển trở lại ở hầu hết các bệnh nhân có đáp ứng tốt ban đầu^[4]. Một số cơ chế gây nên tình trạng đề kháng các thuốc ức chế TKI, trong đó đột biến thứ phát T790M là một trong các cơ chế đề kháng chính có liên quan. Trong các nghiên cứu trên thế giới về tỷ lệ đột biến T790M trên gen *EGFR* với bệnh nhân có kháng điều trị TKI thường thấy xuất hiện với tần suất 25-65% tùy theo phương pháp xét nghiệm hay tuyển chọn bệnh nhân^[7]. Trong nghiên cứu của Rosell R, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều là bệnh nhân đã được điều trị bước 1 với TKI thế hệ đầu và tỷ lệ T790M là 34%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 77 bệnh nhân (66%) tham gia nghiên cứu đã được điều trị bước 1 với TKI thế hệ đầu, các bệnh nhân còn lại (39 bệnh nhân) chưa

điều trị TKI mà thực hiện đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương do không đủ mẫu mô, hoặc do khối u không thể sinh thiết lại.

Các nghiên cứu tỷ lệ đột biến trên bệnh nhân UTPKTBN đã tiến hành tại Việt Nam và trên thế giới, tỷ lệ bệnh nhân có đột biến gen *EGFR* là rất khác nhau khác nhau theo tuổi, giới tính (tỷ lệ ở nữ cao hơn nam), liên quan tiền sử hút thuốc của bệnh nhân^[6,9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đột biến gen *EGFR* phụ thuộc vào giới tính, ở nữ cao hơn nam, 54% so với 36,4% ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu này, có tới 44% có tiền sử hút thuốc, tình trạng đột biến gen *EGFR* có liên quan chặt chẽ với tiền sử hút thuốc ($p < 0,05$). Đột biến gen thường gặp hơn ở các bệnh nhân chưa từng hút thuốc (53,8%) so với nhóm bệnh nhân đã và đang hút thuốc (31,4%). Theo các nghiên cứu cho thấy tình trạng đột biến gen *EGFR* hay gặp ở người trẻ và thường có tiên lượng xấu. Tuy nhiên trong nghiên cứu này tỷ lệ đột biến gen có xu hướng xuất hiện ở nhóm cao tuổi nhiều hơn nhóm trẻ tuổi, 54% so với 36,4%, sự khác nhau do đa số bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã là bệnh nhân được điều trị TKI bước đầu, nên tuổi của bệnh nhân cao hơn, tần suất đột biến cao hơn. Đột biến gen *EGFR* chỉ phát hiện ở dạng ung thư biểu mô tuyến (45,5%), bệnh nhân giai đoạn IV (46,9%), đã di căn (53,1%), trong khi không phát hiện thấy đột biến ở các dạng mô bệnh học khác, bệnh nhân giai đoạn I,II,III và chưa di căn. Kết quả này có thể được giải thích do số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu chưa đủ lớn.

Xét nghiệm đột biến gen *EGFR* cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ cần thiết để các bác sỹ lâm sàng lựa chọn phương án điều trị tối ưu nhất cho người bệnh: khi điều trị bằng các thuốc TKI, những bệnh nhân có tình trạng tiến triển, liên kháng thuốc đến kháng TKI thế hệ đầu sẽ được thực hiện xét nghiệm đột biến *EGFR* trên mẫu huyết tương để giúp bác sỹ có thêm lựa chọn phác đồ điều trị bước 2^[3].

KẾT LUẬN

Kết quả phân tích đột biến gen *EGFR* trên mẫu huyết tương với 116 bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 44%, các dạng thường gặp nhất là mất đoạn exon 19 (43,9% tổng số đột biến) và exon 21 (28,8%). Đột biến T790M trên exon 20 liên quan đến kháng TKI chỉ chiếm tỷ lệ cao với 21,2%. Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* phụ thuộc vào giới tính, tiền sử hút thuốc, mô bệnh học, giai đoạn bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAL (<http://globocan.iarc.fr/default.aspx>).
2. Davidson MR, et al (2013). The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis*.5:S463–S478.
3. Mai Trọng Khoa (2016). Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Langer, et al. (2013); Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer. *C. J Clin Oncol* 31(27):3303-3306.
5. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/lung-nscl/86/>.
6. Shi Y, Au JSK, et al. (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. 9(2):154-162.
7. Rosell R, Dafni U, et al (2017). Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*; 5:435-44.
8. Nguyễn Minh Hà (2013). Xác định đột biến gen egfr ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh* số 17 - tập 1: 34 - 37.
9. Nguyễn Ngọc Quang, Vương Diệu Linh, Lương Việt Hưng, Nguyễn Phi Hùng (2014). Nghiên cứu tần suất và một số yếu tố liên quan đến đột biến gen EGFR tại exon 19 và exon 21 trong carcinoma tuyến của phổi. *Tạp Chí Ung thư học Việt Nam*, số 4: 96-101.
10. Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương (2015). Xác định đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Bạch Mai, *Tạp chí Y dược học quân sự*, số 9, 2015.

TẦN SUẤT ĐỘT BIẾN *EGFR* Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2017

BÙI THỊ HOÀI THU¹, NGUYỄN TIẾN LUNG², HUỖNH THỊ NHUNG¹,
MAI TRỌNG KHOA³, LÊ THỊ LUYẾN⁴, PHẠM CẨM PHƯƠNG⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét tần suất và đánh giá một số yếu tố liên quan đến đột biến gen *EGFR* trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2017.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 177 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV được xác định đột biến gen *EGFR* bằng kit *EGFR XL StripAssay*® (ViennaLab), đánh giá sự ảnh hưởng của các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng đến tình trạng đột biến.

Kết quả: Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 40,1%, chủ yếu là dạng mất đoạn exon 19 chiếm 52,6%. Đột biến T790M trên exon 20 liên quan đến tính kháng TKI thế hệ 1 chiếm 8,5%. Tỷ lệ đột biến gen cao hơn ở nữ, không hút thuốc lá. Không có sự khác biệt tỷ lệ đột biến gen theo nhóm tuổi, mô bệnh học, giá trị SUV max.

Kết luận: Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV là 40,1%. Tỷ lệ đột biến gen cao hơn ở nữ, không hút thuốc lá.

Từ khóa: *EGFR*, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, TKI.

SUMMARY

The frequency of egfr mutation in stage IV non-small cell lung cancer patients at Bach Mai Hospital in 2017

Objective: To determine the *EGFR* mutation in non-small cell lung cancer patients and relation of different variables to the frequency of mutations at Bach Mai Hospital in 2017.

Methods: Descriptive study with 177 patients of non-small cell lung cancer in stage IV were tested for *EGFR XL StripAssay*® (ViennaLab) and correlate across different variables of age, gender, smoking habit and histology groups were evaluated.

Results: The *EGFR* mutation frequency is 40.1%. The highest percentage of mutation is on exon 19 with 52.6%. The T790M mutation on exon 20 associated with resistance to first-generation TKI accounts for 8.5%. The rate of *EGFR* mutation in women is higher in men, in smokers than in non-smokers. There are no difference in the rate of *EGFR* mutation by age, histopathology, SUV max.

Conclusions: The *EGFR* mutation frequency in the non-small cell lung cancer patients in stage IV is 40.1%, in women is higher in men, in smokers than in non-smokers.

Key words: *EGFR*, non-small cell lung cancer, TKI.

¹ BS. Khoa Y Dược, ĐH Quốc Gia Hà Nội

² ThS. Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu-Bệnh viện Bạch Mai

³ GS.TS. Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu-Bệnh viện Bạch Mai

⁴ PGS.TS. Khoa Y Dược, ĐH Quốc Gia Hà Nội

⁵ PGS.TS. Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu-Bệnh viện Bạch Mai

ĐẶT VẤN ĐỀ

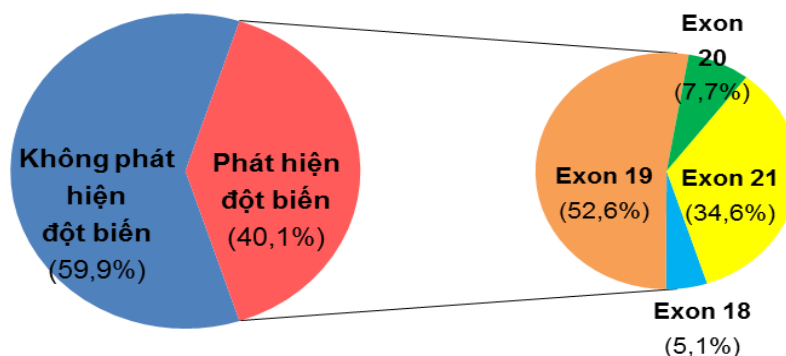
Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR) có vai trò quan trọng trong chức năng phân chia và biệt hóa của tế bào. Khi EGFR bị hoạt hóa quá mức do khuếch đại hoặc đột biến gen, có thể dẫn đến sự tăng sinh bất thường cũng như sự chuyển dạng ác tính của tế bào^[1]. Các đột biến chủ yếu nằm trên exon 18-21 là vị trí mã hóa vùng tyrosine kinase của thụ thể, những đột biến này ảnh hưởng đến vị trí liên kết của thụ thể với ATP, giúp các thuốc ức chế tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitor – TKI) cạnh tranh tốt hơn ATP để gắn vào *EGFR*.

Trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), đặc biệt là giai đoạn IV, các thuốc TKI được chứng minh có thể giúp trì hoãn bệnh tiến triển và cải thiện chất lượng sống tốt hơn so với hóa trị ở bệnh nhân có đột biến trên exon 18, 19 và 21. Ngược lại, đột biến T790M và một số đột biến khác trên exon 20 thường liên quan đến kháng TKI thế hệ đầu. Vì vậy, theo khuyến cáo từ Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) và Hiệp hội Ung thư học châu Âu (European Society for Medical Oncology – ESMO), bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển hoặc di căn nên được xét nghiệm đột biến *EGFR* một cách thường quy để giúp lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu.

Nghiên cứu này của chúng tôi thực hiện với mục tiêu: nhận xét tần suất đột biến gen và đánh giá một số yếu tố liên quan đến đột biến gen *EGFR* trên UTPKTBN giai đoạn IV tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2017.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả xét nghiệm đột biến gen EGFR



Hình 1. Tỷ lệ phát hiện đột biến gen EGFR

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

177 bệnh nhân độ tuổi trung bình $61,1 \pm 10,2$, trong đó 126 bệnh nhân nam và 51 bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IV dựa trên kết quả mô bệnh học và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

+ Các thông tin chung của bệnh nhân, đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, giai đoạn bệnh, một số xét nghiệm cận lâm sàng... được thu thập theo mẫu thống nhất bằng cách phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân và tham khảo hồ sơ bệnh án.

+ Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV được phân loại theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ AJCC 2010.

+ Phát hiện đột biến gen theo phương pháp lai đầu dò đặc hiệu bằng kit EGFR XL StripAssay® (ViennaLab, Áo).

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2017 tại Đơn vị Gen-Tế bào gốc, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

Xử lý số liệu

Tất cả số liệu được xử lý theo phương pháp toán thống kê y học; thu thập số liệu bằng phần mềm Epidata 3.1 và xử lý bằng phần mềm Stata 12.0.

Kết quả có 71/177 bệnh nhân mang đột biến gen (chiếm 40,1%), trong đó 7 bệnh nhân mang 2 đột biến. Trong 78 đột biến được phát hiện, đột biến mất đoạn exon 19 chiếm đa số với 52,6% số đột biến, đột biến điểm trên exon 21 chiếm 34,6%, đột biến ở exon 18 và 20 ít gặp hơn với tỷ lệ lần lượt là 5,1% và 7,7%.

Một số yếu tố liên quan đến tình trạng đột biến EGFR

Bảng 1. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng đột biến EGFR

Đặc điểm	Phát hiện đột biến	p
Nhóm tuổi	Dưới 40 tuổi	60,0%
	Từ 40 – 59 tuổi	39,4%
	Trên 60 tuổi	39,6%
Giới	Nam	29,4%
	Nữ	66,7%
Tiền sử hút thuốc lá	Không	56,9%
	Có	30,4%
Phân loại mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	40,3%
	Ung thư biểu mô vảy	33,3%
SUVmax*	U phổi	10,2
	Hạch	9,0
	Di căn cơ quan	8,3

*SUVmax (Maximum Standardized Uptake Values): giá trị hấp thu tiêu chuẩn tối đa đo độ tập trung phóng xạ ¹⁸F – Fluorodeoxyglucose ghi nhận bằng máy PET/CT

Tỷ lệ đột biến gen ở bệnh nhân nữ cao ở nam, tiền sử hút thuốc lá thấp hơn không hút thuốc lá. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Không có sự khác biệt tỷ lệ đột biến gen theo nhóm tuổi, mô bệnh học, giá trị SUV max (p>0,05).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 177 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2017 cho thấy có 71/177 (chiếm 40,1%) trường hợp phát hiện đột biến gen EGFR. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Kosaka (2009), tỷ lệ đột biến gen EGFR ở Nhật Bản là 49%^[2], nghiên cứu của Wu (2011) tỷ lệ đột biến gen EGFR ở bệnh nhân Đài Loan là 52,0%^[3]; hay nghiên cứu Nguyễn Thị Lan Anh ở Việt Nam tỷ lệ đột biến là 39,5%^[5]. Kết quả tại hình 1 cho thấy, trong 78 đột biến phát hiện được ở 71 bệnh nhân (7 bệnh nhân mang 2 đột biến), đột biến mất đoạn exon 19 chiếm đa số với 52,6% (chủ yếu

là E746-A750del, L747-A750delinsP, ...), tiếp đến là các đột biến điểm (L858R, L861Q) trên exon 21 chiếm 34,6%; các đột biến ở exon 18 (G719X) và 20 (T790M) ít gặp hơn với tỷ lệ lần lượt là 5,1% và 7,7%. Xét về tính đáp ứng với thuốc TKI, 92,3% đột biến trong nghiên cứu làm tăng tính nhạy cảm của khối u với TKI, chỉ có 6 trường hợp mang đột biến T790M trên exon 20 liên quan đến kháng thuốc TKI thế hệ 1, chiếm 7,7%.

Bảng 2. Phân bố đột biến gen EGFR theo một số nghiên cứu

Tác giả	Tỷ lệ đột biến	Exon 18	Exon 19	Exon 20	Exon 21
Kosaka (2009) ^[2]	49,4%	-	42,0%	-	47,0%
Wu (2011) ^[3]	52,0%	12,9%	45,3%	2,9%	38,8%
Arcila (2013) ^[10]	-	-	-	9%	-
Nguyễn Minh Hà (2014) ^[1]	58,6%	2,8%	48,1%	4,6%	44,4%
Nguyễn Thị Lan Anh (2017) ^[5]	39,5%	3,2%	55,6%	4,8%	36,4%
Nghiên cứu này	40,1%	5,1%	52,6%	7,7%	34,6%

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 7/71 bệnh nhân có mang đột biến kép (chiếm tỷ lệ 9,9%), trong đó 6 trường hợp mang đồng thời một loại đột biến gen nhạy cảm với TKI và một đột biến gen kháng TKI. Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà (2014) và Nguyễn Thị Lan Anh (2017) có tỷ lệ đột biến kép lần lượt 2,0% và 1,85%^[1, 5]. Cùng với tỷ lệ đột biến exon 20 so sánh giữa các nghiên cứu trong Bảng 2 có thể nhận định xu hướng gia tăng của tỷ lệ đột biến kháng thuốc TKI.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng đột biến gen EGFR với giới tính, chủng tộc và tình trạng hút thuốc lá. Kết quả tại Bảng 1 cho thấy tỷ lệ đột biến ở bệnh nhân dưới 40 tuổi cao hơn so với hơn nhóm trên 40, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,676 (>0,05). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Anh cho thấy bệnh nhân trẻ tuổi có tỷ lệ đột biến gen EGFR cao hơn^[5]. Nghiên cứu của Sacher (2016) trên 2237 bệnh nhân UTPKTBN cũng cho thấy đột biến gen EGFR hay gặp hơn ở người trẻ và thường có tiên lượng xấu^[7]. Cũng theo tác giả này, nguyên nhân gây ung thư phổi ở bệnh nhân trẻ tuổi liên quan nhiều tới các đột biến gen như EGFR, ALK, ROS1... do vậy khi chẩn đoán đột biến gen ở bệnh nhân trẻ tuổi thì cần xét nghiệm nhiều gen cùng một thời điểm và phác đồ điều trị cũng cần phải thay đổi so với các bệnh nhân lớn tuổi^[8].

Kết quả nghiên cứu cho thấy tình trạng đột biến gen *EGFR* liên quan đến giới tính, tỷ lệ đột biến ở nữ cao hơn ở nam (66,7% ở nữ so với 27,4% ở nam, $p < 0,0001$). Cũng theo tác giả Wu (2011) khi nghiên cứu trên 327 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 52,0%, gấp nhiều hơn ở nữ giới ($p < 0,001$)^[3]. Mặt khác, kết quả bảng 1 cũng nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đột biến *EGFR* với tiền sử hút thuốc lá: tỷ lệ đột biến ở nhóm không hút thuốc lá cao hơn nhóm hút thuốc lá (56,9% so với 30,4%, $p = 0,001$). Cùng kết quả trên, nghiên cứu của Shigematsu (2006); Wu (2011); Nguyễn Thị Lan Anh (2017) tỷ lệ đột biến *EGFR* ở người không hút thuốc nhiều hơn so với người hút thuốc ($p < 0,001$)^[3,6,8].

Về phân loại mô bệnh học, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm phát hiện đột biến và nhóm không phát hiện đột biến *EGFR* ($p > 0,05$). Trong số bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến, 40,3% trường hợp phát hiện đột biến *EGFR*. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu PIONEER (2014) báo cáo tỷ lệ đột biến gen *EGFR* trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến Việt Nam là 64,2%^[6]. Sự khác biệt ở cách chọn mẫu, chủng tộc nghiên cứu cũng như phương pháp xét nghiệm đột biến gen. Tuy nhiên kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Anh (2017) tỷ lệ phát hiện đột biến trong nhóm ung thư biểu mô tuyến khoảng 39%^[5].

Trong số 177 bệnh nhân nghiên cứu, có 59 bệnh nhân được chụp PET/CT. Chỉ số SUV max trung bình ở hạch hoặc tổ chức di căn thấp hơn SUV max trung bình ở khối u nguyên phát ở phổi. Tuy nhiên không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm phát hiện đột biến và không phát hiện đột biến *EGFR*. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Anh (2017) cũng khẳng định SUV max tại phổi ở nhóm có đột biến gen *EGFR* tương tự với nhóm không có đột biến gen *EGFR*^[5]. Theo tác giả Huang (2010) cho rằng tỷ lệ đột biến *EGFR* cao ở nhóm SUV max lớn hơn 9,5^[10]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, SUV max trung bình ở khối u nguyên phát tại phổi phát hiện có đột biến *EGFR* khá cao, khoảng 10,2. Hiện nay, xét nghiệm đột biến gen *EGFR* không phải lúc nào cũng thực hiện được, đặc biệt trong những trường hợp khối u ở những vị trí khó sinh thiết, hoặc bệnh nhân từ chối sinh thiết lại khi kết quả xét nghiệm lần đầu chưa xác định được. Vì vậy, trên lâm sàng chỉ số SUV max, cùng với một số chỉ số khác như tuổi, giới, tình trạng hút thuốc có thể góp phần dự đoán khả năng đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTPKTBN.

Như vậy, nghiên cứu đã xác định được đặc điểm và mối liên quan của đột biến gen *EGFR* với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh

nhân UTPKTBN giai đoạn IV. Kết quả nghiên cứu này sẽ góp phần cung cấp thêm thông tin cho các bác sỹ lâm sàng, cận lâm sàng trong việc chẩn đoán, lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp, theo dõi và tiên lượng bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV.

KẾT LUẬN

Kết quả phân tích đột biến gen *EGFR* trên 177 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 40,1%, trong đó các dạng thường gặp nhất là mất đoạn exon 19 (52,6% tổng số đột biến) và L858R, L861Q trên exon 21 (34,6%). Đột biến T790M trên exon 20 liên quan đến kháng TKI chỉ chiếm khoảng 7,7%. Tỷ lệ đột biến gen ở bệnh nhân nữ cao ở nam, tiền sử hút thuốc lá thấp hơn không hút thuốc lá. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt tỷ lệ đột biến gen theo nhóm tuổi, mô bệnh học, giá trị SUV max.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Hà. (2014), Xác định đột biến Gen *EGFR* và Gen *KRAS* Quyết định tính đáp ứng thuốc trong điều trị bệnh ung thư, Luận án Tiến sĩ, ĐH Y Hà Nội.
2. Kosaka T., Yatabe Y., Onozato R., et al. (2009), "Prognostic implication of *EGFR*, *KRAS*, and *TP53* gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma", *J Thorac Oncol*, 4(1), 22-29.
3. Wu J. Y., Wu S. G., Yang C. H., et al. (2011), "Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of *EGFR* mutations", *Lung Cancer*, 72, 205-12.
4. Nguyễn Thị Lan Anh. (2017), Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen *EGFR* và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến, Luận án Tiến sĩ y học, Học viện Quân Y
5. Shi Y., Au J. S., Thongprasert S., et al. (2014), "A prospective, molecular epidemiology study of *EGFR* mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)", *J Thorac Oncol*, 9(2), 154-162.
6. Sacher A. G., Dahlberg S. E., Heng J., et al. (2016), "Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer", *JAMA Oncol*, 313-320.
7. Shigematsu H. and Gazdar A. F. (2006), "Somatic mutations of epidermal growth factor

- receptor signaling pathway in lung cancers", *Int J Cancer*, 118, 257-262.
8. Huang C. T., Yen R. F., Cheng M. F., et al. (2010), "Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma", *Med Oncol*, 27, 9-15.
 9. Arcila M.E., Nafa K., Chaff J.E., et al. (2013), "EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics", *Mol Cancer Ther*, 12(2), 220-229.

TIÊU HÓA

NGHIÊN CỨU U GAN DO DI CĂN TẠI BV BÌNH DÂN (2010-2013)

VĂN TÂN¹, TRẦN VĨNH HƯNG², DƯƠNG THANH HẢI³ VÀ CS

TÓM TẮT

Tổng quan:

Gan là tạng bị ung thư các tạng khác di căn nhiều nhất, nhất là ung thư đại - trực tràng.

Mục tiêu nghiên cứu: Xem trong 4 năm có bao nhiêu ung thư di căn lên gan từ ung thư các tạng trong bụng.

Đối tượng và phương pháp: Là nghiên cứu hồi cứu.

Trong 4 năm, chúng tôi có 301 bệnh nhân (BN) bị khối u gan do di căn. Nhiều nhất là ung thư đại trực tràng.

Đặc điểm: Về dịch tễ học, nhóm BN có bướu di căn, cắt được không khác toàn nhóm. Chúng tôi cắt được gan di căn cùng tạng di căn được 15 BN.

Điều trị: 13 BN có u gan di căn cắt được là từ đại trực tràng, có 2 BN là do ung thư dạ dày. Biến chứng là 3 và không có tử vong.

Những BN này, sau đó có hóa trị paclitaxel và cisplatin 6 đến 8 chu kỳ. Theo dõi trong 3 năm trung bình, nhóm di căn từ ung thư đại trực tràng thì 6 bệnh nhân còn sống, không tái phát, còn 2 từ dạ dày thì không có BN nào còn sống.

Bàn luận: Như vậy sau khi cắt gan di căn gan do ung thư đại trực tràng thì cuộc sống có vẻ khá hơn và đời sống có vẻ dài hơn. Vì BN còn ít, chúng tôi không thể so sánh với số BN chỉ mổ cắt ung thư ở tạng chính.

Kết luận: Chúng tôi khuyến khích cắt gan di căn ung thư từ các tạng khác trong bụng và sẽ có nghiên cứu đối chứng xem kết quả như thế nào, khi số liệu nhiều hơn.

ABSTRACT

Tumors of liver due to metastases of other organs at Binh Dan hospital (2010-2013)

General consideration: Liver is the place where metastase from cancer of other organs in the abdomen frequently, specifically cancer of colorectal.

Objective: Search to know how much metastase to the liver from the cancer of other organ in the abdomen

Patients and method: Its is a retrospective study. During 4 years, from 2010 to 2013, 15 patients having metastatic tumors from colorectum and stomach have been resected at the same time or after 3 to 6 cycles of chemotherapy.

13 patients have liver resection from metastase of colorectal cancer. About epidemiology, it is the same as the whole group. 2 patients from stomach with 3 complications and no death.

Treatment: The patients, have received paclitaxel and cisplatin 6 to 8 cycles. Follow up during 3 years average, 6 patients are still living from colorectal cancer, no recurrence, no patient still living from stomach cancer.

Discussion: So after resected the metastase to liver from cancer of colorectum and stomach, the life

¹ GS. Khoa Tổng quát 3 - Bệnh viện Bình Dân

² TS.BS. - Bệnh viện Bình Dân

³ BSCKI. - Bệnh viện Bình Dân

improved. Because the number of patients is small, we can not randomized between two groups.

Conclusion: *We persuaded the surgeons to resecte the metastatic tumors to the liver from other organs in the abdominal cavity if the tumors are removable.*

TỔNG QUAN

Bướu gan do di căn thường gặp ở ung thư các bộ phận trong bụng. Là di căn tìm thấy khi đánh giá giai đoạn ung thư các tạng, đặc biệt là ung thư đại-trực tràng.

MỤC TIÊU

Tim xem từ bộ phận nào bị ung thư di căn nhiều nhất trong các tạng. Tạng nào di căn gan có thể cắt bỏ được và tiên lượng ra sao.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Trong 4 năm từ 2010 đến 2013, chúng tôi có 301 BN, bị bướu gan do di căn từ ung thư các tạng khác nhau trong ổ bụng.

Bướu gan di căn từ ung thư trực tràng, đại tràng, ống hậu môn chiếm 150 BN, di căn từ ung thư dạ dày chiếm 90 BN, di căn từ ung thư đường mật ngoài gan chiếm 40 BN, di căn từ ung thư tụy chiếm 17 BN, di căn từ ung thư thực quản chiếm 9 BN và di căn từ ung thư các tạng khác chiếm 15 BN.

Vì bướu gan do di căn từ ung thư đại-trực tràng nhiều nhất và mổ cắt bỏ khối u ở gan cũng nhiều nhất, nên chúng tôi nghiên cứu về vấn đề này.

Về dịch tế học, 15 BN này đều không khác các BN có bướu di căn gan, tuổi TB 55, nam nữ gần bằng nhau.

ĐIỀU TRỊ VÀ KẾT QUẢ

Trong 15 BN mổ vừa cắt đại-trực tràng, vừa cắt khối u gan di căn, BC là 3 (2 xuất huyết, 1 dò mật), những BC này nhẹ, chỉ cần điều trị nội khoa, TV là 0.

Như vậy, BC là 3 và TV là 0 trong cắt ung thư di căn gan như sau:

BC	3 (2 xuất huyết, 1 dò mật) 20%
TV	0

218 BN còn lại chỉ mổ các tạng bị ung thư với các phương pháp khác nhau, như chỉ cắt ung thư, nối; ruột; cắt ung thư, mổ HMNT; chỉ mổ HMNT; chỉ nối vị tràng; chỉ mổ đường mật ra da; chỉ mổ với PIBD. Một số có cắt gan nhưng số liệu còn ít nên chỉ nói chung. Như vậy trong ung thư, có 218 BN có mổ và hóa trị.

Biến chứng 218 BN còn lại có 32 BN chiếm 14%, TV chiếm tỉ lệ 11%. Những trường hợp BC và TV này chỉ tính trong vòng 30 ngày kể từ ngày mổ.

Biến chứng gồm có 32/218 BN (14%), gồm có, tất cả đều mổ lại

- Dò chỗ nối, dò đại tràng, chảy máu miệng nối.
- U rốn gan, sỏi gan, OMC.
- Dò miệng nối.
- Thoát vị thành bụng.
- Tụt ống PIBD.
- Xoắn miệng nối, hoại tử miệng nối.
- Apxe gan.
- Apxe phổi vỡ vào gan.
- Bung thành bụng, tụ dịch dưới gan.
- Viêm mũ đường mật.
- Tụt HMNT.

Từ vong 24/ 218 BN (11%) gồm có

- Suy đa tạng, 10.
- Sốc nhiễm trùng 6.
- Suy kiệt 8.

Theo dõi trong vòng 3 năm, nhóm có cắt ung thư di căn gan, 6 BN còn sống, cả 6 do ung thư đại-trực tràng di căn, như thể sống sau 3 năm 40%. Nhóm chỉ cắt khối u đại-trực tràng, tỉ lệ còn sống 23%.

Những BN mổ tạm, hay chỉ hóa trị, tỉ lệ sống trong vòng 1 năm có 14%.

BÀN LUẬN

Chỉ có 240 BN được mổ, trong đó có 15 BN vừa cắt ung thư các tạng vừa cắt gan, được xem như mổ trừ căn. 218 BN chỉ mổ ung thư các tạng. Tuy nhiên, có TH chỉ mổ các tạng bị ung thư, BN sống hơn 5 năm. Đan cử, chúng tôi có mổ ung thư trực tràng cho 1 bác sĩ đại tá, chỉ có cắt nối trực tràng vì gan di căn 2 thùy, có hóa trị, đến đã hơn 15 năm, siêu âm thấy u gan không tiến triển, còn sống. Như vậy, tùy theo loại bệnh và hóa trị và tùy theo mô di căn, sống qua 5 năm không thể tính được. Chúng tôi không thể theo dõi hết được nhưng trong vòng 3 năm trung bình, nhóm cắt gan và bộ phận bị ung thư sống thêm được 40%, nhóm chỉ cắt bộ phận bị ung thư và hóa trị, 23% sống qua 3 năm.

Di căn của ung thư trực tràng và đại tràng, tỉ lệ cắt gan cao nhất 12 BN rồi đến ung thư dạ dày 2

BN, gan có thể cắt được. Trong đó cắt các bộ phận bị ung thư và cắt gan thì ung thư trực tràng sống trên 3 năm cao nhất 6 bệnh nhân. Các ung thư khác như dạ dày... không có BN nào sống quá 2 năm.

Ở Mỹ, trên 50.000 TH xảy ra mỗi năm. Ước lượng từ 5-10%, cắt gan trừ căn được. Ngày nay có khoảng 20% cắt gan được. Như vậy cần khám lâm sàng, chụp CT, LFT và Markers^[7,8,9]. Một khi biết di căn ung thư đại-trực tràng lên gan thì chuẩn bị mổ. Nhiều nghiên cứu cho thấy, cắt gan vẫn bình yên, tử vong dưới 5%, biến chứng khoảng hơn 30%, gồm có xuất huyết, dò mật. Sống 5 năm trung bình được 40%.

Theo các tác giả nước ngoài, thì di căn gan thường gặp, đặc biệt là ung thư đại-trực tràng. Di căn này thường được cắt bỏ và sống khá lâu. Hóa trị trong những TH này sau khi cắt bỏ khối u có hiệu quả^[1,3,6].

Mới đây, nhóm EORTC, nghiên cứu đối chứng, gồm 364 BN, chia làm 2 nhóm, 182 BN sau mổ cắt gan có hóa trị^[2,5,4], 3 chu kỳ gồm 5FU, acid folinique và muối platin. Sau 3 năm, nhóm mổ và hóa trị sống được 36,2% so với nhóm chỉ mổ 28,1% [p=0,41]. Như vậy sau cắt gan có hóa trị, tái phát sẽ chậm hơn.

Theo Portier và CS^[13,14], nghiên cứu 2 nhóm, 86 BN mổ cắt gan và hóa trị cho thấy, nhóm có hóa trị sống trên 5 năm 33,5% so với nhóm chỉ mổ 26,7% [p=0,28], như vậy có hóa trị sẽ giảm bớt tái phát.

Nghiên cứu HAI, truyền tĩnh mạch (Hepatic arterial infusion)^[15,17] và uống cho thấy cắt u và hóa trị, sống 3 năm 47%.

Nếu trước mổ, biết có di căn gan qua siêu âm thì làm CT và LFT để biết khối u di căn gan có cắt được không và chức năng gan khi gan xơ hoặc các bệnh gan khác. Nếu ung thư các tạng di căn và gan có thể cắt bỏ được thì nên mổ 1 lần vừa cắt tạng bị ung thư vừa cắt gan.

- Nếu chỉ có tạng bị ung thư có thể cắt bỏ được còn gan không thể cắt bỏ được thì chỉ cắt tạng bị ung thư còn ung thư gan thì chừa lại. Sau mổ hóa trị 3 liều, hay 6 liều, siêu âm lại. Nếu u gan nhỏ lại hay thu gọn có thể cắt bỏ được thì mổ cắt gan. Kết quả cũng không khác cắt gan cùng lần với tạng ung thư di căn. Điều trị như thế này cũng gọi là trừ căn.

- Trường hợp không cắt bỏ u gan được thì có thể hóa trị hoặc uống như xeloda và cisplatin hoặc truyền tĩnh mạch, đôi khi u gan không tiến triển nữa và người bệnh tiếp tục sống như bình thường^[10,11].

Trường hợp vừa cắt ung thư tạng chính và cắt luôn hết u gan di căn, đầu cùng lần hay sau khi hóa

trị, thì sống qua 5 năm được 40 đến 45%. Trường hợp chỉ cắt u tạng di căn và không thể cắt u gan hoặc cắt 1 phần u gan di căn và hóa trị thì sống qua 5 năm được 20 đến 25%. Đó là những báo cáo mới đây tại hội nghị ung thư di căn gan năm 2014 tại Đà Loan.

Trường hợp ung thư đại tràng đã mổ với phẫu thuật Hartmann, không thấy u di căn lên gan, 3-4 năm sau, có u gan thì cắt gan, bệnh nhân sống như bình thường, mặc dù khối u gan là tế bào đại tràng. Đơn cử BN là bác sĩ làm tổ chức bệnh viện Bình Dân, chúng tôi đã mổ 2 lần, sống trên 5 năm, chưa thấy tái phát, vừa tử vong ở tuổi 75 vì viêm phổi.

Kết luận: Tóm lại, trong TH ung thư đại trực tràng di căn gan, nếu đủ điều kiện thì cắt gan và cắt u tiên phát ở tạng bị ung thư, rộng và hóa trị sẽ chậm tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fong Y, Forner J, Sun RL et al: Clinical score for predicting recurrence after liver resection for metastase colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230:309-318, 1999.
2. House MG, Ito H, Gonen M et al: Survival after hepatic resection for metastase colorectal cancer. Trends in outcomes for 1600 patients during 2 decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 210: 741-752, 2010.
3. Benoist S, Nordlinger B: The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver matastases. *Ann Surg Oncol*, pp 2383-2390, 2009.
4. Choti MA, Sitsmann JV, Tiburi MF et al: Trends of long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 235:759-566, 2002.
5. Ruers T, Bleichrodt RP: Treatment of hepatic metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 38: 1023-1033, 2002.
6. Wang Y, Liu YF, Cheng Y et al: Prognostic of colorectal cancer with liver metastases, value of a prognostic index. *Braz J Med Biol Res* 43: 1116-1122, 2010.
7. Maithel SK, D'Angelica MI: An update on randomized clinical trials on advanced and metastatic colorectal carcinoma. *Surg Oncol. Clin N Am* 19: 163-181, 2010.
8. Tomlinson JS, Jarnagan WR, DeMatteco RP et al: Actual 10 year survival after resection of

- colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 25: 4575-4580, 2007
9. Poulides GA, Servais EL, Saltz LB et al: Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 27:3379-3384, 2009.
 10. Gold JS, Are C, Kornprat P et al: Increased use of parenchymal sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome trends in treatment over time to 440 patients. *Ann Surg* 247:109-117, 2008.
 11. Are C, Gonen M, Zazzali K et al: The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 246:295-300, 2007.
 12. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W et al: Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease. Results of 127 cases treated in a single center. *Ann Surg Oncol* 16:2138-2146, 2009.
 13. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al: Preoperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (FORTC Intergroup trial 40983). A randomized controlled trial. *Lancet* 371:1007-1016, 2008.
 14. Portier G, Elias D, Bouche D et al: Multicenter randomized trial of adjuvant 5FU and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases. EFCDACHBTH AURE 9002 trial. *J clinical* 24:4976-4982, 2006.
 15. Kemeny N, Capanu M, D'Angelica M et al: Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) with floxuridine (FUDR) and dexamethasone plus systemic oxiplatin. 5 FU and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 20:1236-1241, 2009.
 16. Martin RC, Scoggins CR, Mc Masters KM: Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors. A prospective review of a 5 year experience. *Ann Surg Oncol* 17:171-178, 2010.
 17. Kemeny NF, Mclendez FD, Capanu M et al: Conversion to resectability using hepatic arterial infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27:3465-3471, 2009.

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỐT SÓNG CAO TẦN KẾT HỢP TẮC MẠCH HÓA DẦU

ĐÀO QUANG MINH¹, NGUYỄN THÀNH VINH²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp kết hợp giữa đốt sóng cao tần và tắc mạch hóa dầu trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. So sánh hiệu quả của phương pháp đốt sóng cao tần kết hợp tắc mạch hóa dầu trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan với phương pháp tắc mạch hóa dầu đơn thuần.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu đối chứng các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị tại BV Thanh Nhân từ 9/2016 đến 9/2017. Đánh giá hiệu quả điều trị của nhóm kết hợp đốt sóng cao tần và tắc mạch hóa dầu với tắc mạch hóa dầu đơn thuần.

Kết quả: 16 bệnh nhân được điều trị bằng kết hợp tắc mạch hóa dầu và đốt sóng cao tần, 14 bệnh nhân được điều trị bằng tắc mạch hóa dầu đơn thuần. AFP giảm ở hai nhóm lần lượt là: 68,75% và 64,3%, tỉ lệ khối u giảm kích thước: 62,5% và 57,17%, tỉ lệ sống tại thời điểm 6 tháng: 100% và 92,86%, 12 tháng là 93,75% và 85,71%.

Kết luận: Điều trị bằng kết hợp tắc mạch hóa dầu và đốt sóng cao tần là phương pháp điều trị có hiệu quả với bệnh nhân ung thư tế bào gan.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, tắc mạch hóa dầu, đốt sóng cao tần.

ABSTRACT

Efficacy of radiofrequency ablation combined with transarterial oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma

Objective: To compare the efficacy of radiofrequency ablation (RFA) combined with transarterial oily chemoembolization (TOCE) for HCC with TOCE alone.

Patients and Methods: This study included patients with HCC, who were treated at Thanh Nhan's Hospital between September 2016 and september 2017. To compare the treatment effectiveness of radiofrequency ablation (RFA) combined with transarterial oily chemoembolization (TOCE) for HCC with TOCE alone.

Results: 16 patients were treated RFA + TOCE, and 14 patients were treated TOCE alone. Reduce AFP rates at group 1, 2 follow up were 68,75% and 64,35%, reduce tumour size rates: 62,5% and 57,17 %; survival rates at 6 months: 100%, and 92,86%, at 12 months: 93,75% and 85,71%.

Conclusion: The combination of TOCE and RFA is an effective treatment for HCC.

Key words: HCC, radiofrequency ablation (RFA), transarterial oily chemoembolization (TOCE).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UBTG) (Hepatocellular Carcinoma - HCC) là một bệnh ác tính phát sinh từ sự đột biến tế bào gan, là bệnh đứng hàng thứ 5 trong các loại ung thư. Về điều trị UBTG thì phẫu thuật cắt bỏ khối u gan vẫn được coi là phương thức có hiệu quả nhất nếu bệnh được

phát hiện sớm. Nhưng trong thực tế do hạn chế về chăm sóc sức khỏe và điều kiện kinh tế nên đa số bệnh nhân được phát hiện muộn và 85% - 90% có xơ gan kèm theo với những rối loạn chức năng gan làm cho phẫu thuật không hoặc rất ít kết quả. Các phương pháp điều trị khác như hóa chất toàn thân chỉ đáp ứng 20% tổng số bệnh nhân, liệu pháp miễn dịch, hormon không mấy hứa hẹn; xạ trị kết

¹ PGS.TS. Giám đốc Bệnh viện - Chuyên khoa Ung bướu - Ngoại Tiêu hóa - Bệnh viện Thanh Nhân

² ThS. Trưởng Khoa Ung bướu - Bệnh viện Thanh Nhân

quả thấp; ghép gan phức tạp và rất tốn kém. Nhiều tác giả nghiên cứu điều trị UBTG bằng can thiệp trực tiếp vào khối u qua da dưới hướng dẫn của siêu âm (SA) hoặc cắt lớp vi tính (CLVT) và thủ thuật can thiệp nội mạch đã mang lại hiệu quả cao.

Trong các phương pháp can thiệp trực tiếp vào khối u thì đốt sóng cao tần là phương pháp được đánh giá cao, được áp dụng nhiều nước vì tính hiệu quả của nó. Kỹ thuật được thực hiện bằng cách đưa trực tiếp vào trong khối u một kim điện cực chuyên dụng để dẫn nguồn điện nhiệt năng chuyển hóa thành nhiệt năng vào trong khối u. Hiệu quả với u gan <3cm là rất cao, khả năng gây hoại tử khối u là 87 - 100% các trường hợp.

Tắc mạch hóa dầu (TMHD) điều trị UBTG đã đem lại kết quả tốt kể cả với UBTG kích thước lớn. Nhưng TMHD có hạn chế là không có khả năng làm hoại tử triệt để mô u do chỉ gây tắc được ĐM nuôi khối u (85% - 90% máu nuôi u) nhưng vẫn còn 10% - 15% khối u được nuôi dưỡng từ máu của TMC. Hơn nữa, nhiều khối u không chỉ có một nguồn nuôi từ ĐM gan mà còn từ các ĐM ngoại vi, lân cận như: ĐM liên sườn, ĐM hoành dưới, ĐM mạc treo tràng... là những ĐM nhỏ, dễ bỏ sót không phát hiện được hoặc không có khả năng gây tắc được do hạn chế về kỹ thuật hay trang bị. Bên cạnh đó, khi u gan đã lớn, các tế bào ung thư sẽ xâm lấn ra vỏ khối u, sự xuất hiện sớm các khối u nhỏ vệ tinh... là nơi mà tổ chức ung thư còn sống sót tiếp tục phát triển hoặc gây tái phát u sớm. Vì vậy, TMHD đơn thuần vẫn chưa đạt được kết quả như mong muốn.

Trên thế giới hiện nay nhiều tác giả chủ trương kết hợp nhiều phương pháp điều trị trên cùng một người bệnh để tận dụng những ưu điểm và khắc phục nhược điểm của từng phương pháp riêng lẻ nhằm làm tăng hiệu quả điều trị.

Vi vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: *Nghiên cứu hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp đốt sóng cao tần kết hợp tắc mạch hóa.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 bệnh nhân UBTG tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Thanh Nhàn, được chia làm 2 nhóm:

- Nhóm I: 16 bệnh nhân được điều trị bằng kết hợp ĐSCT và TMHD.

- Nhóm II: 14 bệnh nhân được điều trị bằng TMHD đơn thuần.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu phải đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

Chẩn đoán xác định UBTG: xét nghiệm tế bào học bằng chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm.

Tổn thương ung thư gan kích thước trên 3cm, nhưng không xâm lấn quá 3 hạ phân thùy. Số lượng u <3 khối.

Không có chỉ định phẫu thuật cắt gan, hoặc có chỉ định phẫu thuật cắt gan nhưng bệnh nhân từ chối hoặc cơ sở không đủ điều kiện phẫu thuật.

Giai đoạn bệnh: giai đoạn Child-Pugh A và B, Okuda I và II

Tổng trạng người bệnh từ độ 0 đến độ 3 theo chỉ số tổng trạng bệnh nhân của WHO.

Tiêu chuẩn loại trừ

Chúng tôi không nhận vào nghiên cứu các trường hợp sau:

Giai đoạn bệnh Child-Pugh C, Okuda III.

Có huyết khối thân TMC hoặc nhánh.

Có di căn ngoài gan.

Có bệnh nặng phối hợp như suy tim, suy thận...

Đã được điều trị bằng phương pháp can thiệp khác trước đó.

Bỏ dở quá trình điều trị.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu và hồi cứu.

Kỹ thuật can thiệp

Đốt nhiệt bằng sóng cao tần (Radio Frequency Ablation-RFA)

Dựa trên cơ sở tổ chức các tế bào ung thư rất nhạy cảm với nhiệt so với tế bào lành. Đốt nhiệt cao tần gây nên tổn thương do nhiệt thông qua hiện tượng dòng điện xoay chiều tạo nên sự va đập các ion của thành phần trong tổ chức. Các ion này chuyển động và va chạm nhau theo các hướng thay đổi của dòng điện xoay chiều tạo ra nhiệt nóng do ma sát xung quanh đầu điện cực.

Phương pháp tắc mạch hóa dầu (TMHD) (Transarterial Oily ChemoEmbolization-TOCE)

Cơ sở sinh lý của phương pháp này là: gan có hai nguồn cung cấp máu: 10% - 25% từ ĐM gan và 75%-90% từ TMC. Tuy nhiên, khối ung thư gan lại được cấp máu chủ yếu bằng ĐM gan (75%-90%), do vậy khi gây tắc ĐM gan thì khối UBTG sẽ bị hoại tử.

Hóa chất chống ung thư được trộn đều với Lipiodol thành một nhũ dịch (nước trong dầu), sau đó được bơm vào nhánh ĐM nuôi khối u cho đến khi khối u ngấm đầy thuốc và kết thúc bằng bơm Spongel đã được cắt nhỏ trộn với thuốc cản quang (Telebrix, Xenetix...) làm tắc nhánh ĐM này.

Tổ chức ung thư gan có ái lực với Lipiodol nên hỗn hợp Lipiodol - hóa chất được lưu giữ tại các tiểu động mạch và xoang tĩnh mạch gan tác động trực tiếp, liên tục, lâu dài vào các tế bào ung thư trong khi khối u không còn máu nuôi dưỡng do ĐM đã bị tắc. Spongel làm tắc mạch máu, làm chậm việc tẩy rửa hỗn hợp Lipiodol - hóa chất. Như vậy, khối u BTG chịu tác động kép bởi hóa chất nồng độ cao tập trung trong một thời gian dài và sự thiếu oxy cũng như dinh dưỡng do không có mạch nuôi. Hơn nữa, độc tính của hóa chất với tế bào ung thư cũng có thể tăng lên trong điều kiện thiếu oxy. TMHD được chỉ định trong các trường hợp UBTG không còn chỉ định phẫu thuật, có chống chỉ định phẫu thuật và bệnh nhân từ chối phẫu thuật. Các tiêu chuẩn lựa chọn kèm theo là chức năng gan giai đoạn Child-Pugh A, B; không có huyết khối thân hoặc cả 2 nhánh TMC; chưa có di căn ngoài gan, thể tích u không lớn hơn 60% thể tích gan, không có bệnh nặng phối hợp.

Kiểm tra định kỳ sau TMHD được thực hiện 1,5 - 3 tháng một lần. Cần đánh giá các xét nghiệm: công thức máu, sinh hoá, AFP, SA, CLVT... Một chỉ tiêu quan trọng là mức độ lắng đọng Lipiodol tại khối u gan sau TMHD. Mức độ lắng đọng Lipiodol được đánh giá trên phim CLVT bằng 5 mức độ từ 0 - IV theo cách phân loại của Maki (dẫn theo Kunio Okuda).

TMHD được làm nhắc lại trong trường hợp: khối u chưa hoại tử hoàn toàn, vẫn còn vùng u sống sót: chưa lắng đọng Lipiodol, tăng sinh mạch trên SA Doppler, còn ngấm cản quang trong thì ĐM khi chụp CLVT và có khối u mới xuất hiện.

Số lần điều trị TMHD và khoảng cách giữa 2 lần liên tiếp phụ thuộc vào mức độ đáp ứng với điều trị của từng người, thể hiện ở mức độ hoại tử khối u, chức năng gan và tình trạng toàn thân.

Xử lý và phân tích số liệu

Theo phần mềm SPSS 18.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi và giới

Nhóm tuổi	Nhóm I		Nhóm II	
	N	%	n	%
< 40	1	6,25	1	7,14
40-60	12	75	9	64,3

>60	1	18,75	4	28,56
Cộng	16	100	14	100
Tuổi TB	53,25		55,3	
Nam/nữ	6/1		5/1	

Cả hai nhóm chủ yếu là bệnh nhân nam với tỷ lệ 6/1 và 5/1. Các trường hợp có độ tuổi từ 40-60 chiếm đa số (75% và 64,3%), tỷ lệ bệnh nhân tuổi trẻ (<40 tuổi) thấp. Theo kết quả bảng trên ta thấy hai nhóm có tương đồng về tuổi và giới

Bảng 2. Phân chia giai đoạn bệnh trước điều trị của bệnh nhân

Phân giai đoạn bệnh	Nhóm I		Nhóm II	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Child-Pugh				
A	10	62,5	9	64,3
B	6	37,5	5	35,7
Okuda				
I	12	75	10	71,4
II	4	25	4	28,6

Bảng 3. Tỷ lệ nhiễm virut viêm gan

Các dấu ấn viêm gan	Nhóm I		Nhóm II	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
HBsAg (+)	10	62,5	8	57,1
Anti-HCV (+)	2	12,5	1	7,1
HBsAg (-) và Anti-HCV (-)	4	25	5	35,8

Bảng 4. Hàm lượng AFP huyết thanh trước điều trị

Hàm lượng AFP (IU/ml)	Nhóm I		Nhóm II	
	Số BN (n=16)	Tỷ lệ %	Số BN (n=14)	Tỷ lệ %
AFP bình thường ≤ 20	4	25	2	14,3
AFP cao ≤ 400	4	25	5	35,7
AFP cao > 400	8	50	7	50
Tổng số	16	100	14	100

Số bệnh nhân có AFP cao chiếm đa số trong đó nhóm I là 75% và nhóm II là 85,7%, số bệnh nhân có AFP bình thường (25%) đối với nhóm I và 14,3% với nhóm II.

Bảng 5. Mức độ biến đổi AFP sau điều trị

Biến đổi AFP sau điều trị	Nhóm I		Nhóm II	
	(n=16)	Tỷ lệ %	(n=14)	Tỷ lệ %
Giảm	11	68,75	9	64,3
Không đổi	4	25	3	21,4
Tăng	1	6,25	2	14,3
Tổng	16	100	14	100

Sau điều trị, AFP giảm với tỷ lệ tương đối cao (68,75% và 64,3%). Tuy nhiên, cả 2 nhóm đều có một số bệnh nhân tăng AFP sau điều trị (6,25% và 14,3%).

Bảng 6. Kích thước u sau điều trị

Kích thước khối u sau điều trị	Nhóm I		Nhóm II	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Giảm	10	62,5	8	57,14
Giữ nguyên	5	31,25	4	28,57
Tăng	1	6,25	2	14,29
Tổng	16	100	14	100

Qua bảng trên thấy tỷ lệ giảm kích thước u sau điều trị ở nhóm I cao hơn so với nhóm II và do đó đương nhiên số trường hợp giữ nguyên và tăng kích thước ở nhóm II cao hơn nhóm I.

Bảng 7. Tỷ lệ sống tại các thời điểm

Tỷ lệ sống	Nhóm I		Nhóm II	
	Số còn sống	Tỷ lệ %	Số còn sống	Tỷ lệ %
6 tháng	16/16	100	13/14	92,86
12 tháng	15/16	93,75	12/14	85,71

Qua bảng ta thấy tỷ lệ sống tại 6 tháng nhóm I cao hơn nhóm II, tương tự 12 tháng.

BÀN LUẬN

Phương thức điều trị bằng tắc mạch hóa dầu kết hợp với đốt sóng cao tần thì khối ung thư tế bào gan chịu tác động tổng hợp của nhiều yếu tố: Thiếu máu nuôi dưỡng do động mạch nuôi khối u bị làm tắc; hóa chất được Lipiodol lưu giữ tại chỗ gây tác dụng trực tiếp lâu dài; đốt sóng cao tần tác động trực tiếp làm hoại tử tế bào, mô ung thư. Vì vậy khối u bị tiêu diệt một cách triệt để hơn làm cho hiệu quả điều trị được tốt hơn.

Đáp ứng của u gan sau điều trị là vấn đề được quan tâm vì nó là tiêu chí để đánh giá và so sánh các phương pháp điều trị có hiệu quả đối với tổn thương ung thư hay không. Hiệu quả diệt tế bào u sau điều trị được đánh giá bằng tình trạng hoại tử

mô ung thư, mức độ lắng đọng Lipiodol trong khối u, mức độ giảm kích thước u và gián tiếp qua sự biến đổi hàm lượng AFP. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng của nhóm có kích thước u nhỏ tốt hơn nhóm có kích thước u lớn với cả hai phương pháp điều trị.

AFP rất có giá trị trong đánh giá hiệu quả điều trị và theo dõi sau điều trị ung thư tế bào gan. Biến đổi hàm lượng AFP sau điều trị phản ánh tác dụng ức chế sự phát triển của ung thư tế bào gan. Đối với những bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu đơn thuần (nhóm II) tỷ lệ giảm AFP có được ở 9/14 trường hợp chiếm 64,3% chủ yếu ở các trường hợp có AFP tăng cao trước điều trị, các trường hợp bình thường trước điều trị đương nhiên không giảm nhưng có một số lại tăng sau điều trị (7,1%). Tương tự như vậy, ở nhóm được điều trị bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu kết hợp với đốt sóng cao tần (nhóm I) có 68,5% trường hợp giảm AFP sau điều trị cũng chủ yếu gặp ở những bệnh nhân có AFP tăng cao trước điều trị và cũng có một tỷ lệ thấp AFP lại tăng sau điều trị. Việc kiểm tra hàm lượng AFP sau điều trị cũng như trong quá trình theo dõi bệnh nhân là một yếu tố không thể thiếu để đánh giá hiệu quả điều trị cũng như phát hiện tái phát để xử lý kịp thời.

Thời gian sống là tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của một phương pháp điều trị ung thư. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng cách phân chia giai đoạn bệnh theo Okuda và đánh giá chức năng gan theo Child-Pugh. Phân tích thời gian sống của bệnh nhân sau điều trị theo từng giai đoạn của các cách phân chia này, cho thấy: *Nhóm I*: Sau sáu tháng tỷ lệ còn sống là 100%, sau 12 tháng tỷ lệ còn sống là 93,75%. *Nhóm II*: Sau 6 tháng tỷ lệ còn sống là 92,6%, sau 12 tháng tỷ lệ còn sống là 85,74%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Katsuki Tanaka và CS cho thấy liệu pháp kết hợp tắc mạch hóa dầu và đốt sóng cao tần có hiệu quả và an toàn có thể cải thiện thời gian sống thêm lâu dài cho các bệnh nhân xơ gan có ung thư tế bào gan kích thước lớn. Tỷ lệ sống thêm sau điều trị bằng liệu pháp kết hợp có thể so sánh được với kết quả phẫu thuật cho các bệnh nhân ung thư tế bào gan còn khả năng phẫu thuật.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân ung thư tế bào gan tại bệnh viện Thanh Nhàn từ 9/2015 đến 9/2016 chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Liệu pháp kết hợp tắc mạch hóa dầu và đốt sóng cao tần có hiệu quả và cải thiện thời gian sống thêm cho các bệnh nhân ung thư tế bào gan

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Sỹ An (2006), Chẩn đoán ung thư gan nguyên phát bằng y học hạt nhân, Nxb Y học, tr. 232 - 248.
2. Phan sỹ An (2006), "Điều trị ung thư gan nguyên phát bằng y học hạt nhân", Ung thư gan nguyên phát, Nxb Y Học, tr. 317 - 330.
3. Mai Hồng Bằng (1995), Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tiêm Ethanol qua da vào khối u gan dưới sự hướng dẫn của siêu âm, Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân y.
4. Mai Hồng Bằng, Hà Văn Mạo và CS. (1996), "Góp phần điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tiêm Ethanol qua da vào khối u gan dưới sự hướng dẫn của siêu âm", Nội khoa, (2), tr. 1 - 6.
5. Mai Hồng Bằng, Hà Văn Mạo và CS. (2000), "Điều trị ung thư tế bào gan bằng phương pháp tiêm ethanol qua da: kinh nghiệm điều trị trong 8 năm", Thông tin Y Dược, (số đặc biệt chuyên đề gan mật), tr. 100 - 108.
6. Mai Hồng Bằng, Hà Văn Mạo và CS. (2002), "Kết quả 10 năm điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tiêm Ethanol qua da dưới sự hướng dẫn của siêu âm", Thông tin Y Dược, (số đặc biệt chuyên đề bệnh gan mật), tr. 155 - 164.
7. Abbitt P. L. (1998), "Ultrasonography: Update on Liver Technique", Radiologic Clinic of North America, (2), pp. 299 - 306.
8. Allgaier H. P. et al. (1998), "Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection: a single-center analysis including 132 patients", Int. J. Cancer, (79), pp. 601 - 605.
9. Arne D. et al. (2006), "Combination of repeated single - session PEI and TACE compared to repeated single - session PEI in patients with non - resectable HCC", W. J. Gastroenterology, 21, 12(23), pp.3707 - 3715.
10. Brechot C. (1998), "Molecular mechanism of hepatitis B and C viruses related to liver carcinogenesis", Hepato Gastroenterology, (5), pp. 1189 - 1196.
11. Calogero C. et al. (2002), "Transarterial chemoembolization for unresectable Hepatocellular carcinoma: Meta-analysis of randomized controlled trials", Radiology, (224), pp. 47 - 54.
12. Carlo B. et al. (1995), "Treatment of large HCC: TACE combined with PEI versus repeated TACE", Radiology, (197), pp. 812 - 818.

MỞ DẠ DÀY RA DA QUA NỘI SOI TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ¹

PHẠM HÙNG CƯỜNG¹, DIỆP BẢO TUẤN², PHẠM ĐỨC NHẬT MINH³, VÕ QUANG HÙNG⁴

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá kết quả ban đầu mở dạ dày ra da qua nội soi (MDDRDQNS) trên các bệnh nhân ung thư có biểu hiện nuốt khó tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Bệnh nhân và phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt ca 30 bệnh nhân ung thư được MDDRDQNS kỹ thuật trực tiếp tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 09/2017 đến 10/2018.

Kết quả

+ Thời gian thực hiện MDDRDQNS trung bình 19 phút \pm 6.

+ Không có trường hợp nào xảy ra các biến chứng nặng. Không có chảy máu sau thủ thuật, không có nhiễm khuẩn chân ống thông.

Kết luận

+ MDDRDQNS trên các bệnh nhân ung thư bằng kỹ thuật trực tiếp là phương pháp an toàn và hiệu quả.

+ MDDRDQNS nên thực hiện sớm trên các bệnh nhân ung thư đầu cổ có nuốt khó nhằm hỗ trợ dinh dưỡng.

Từ khóa: Mở dạ dày ra da qua nội soi, kỹ thuật trực tiếp.

SUMMARY

Percutaneous endoscopic gastrostomy on patients with cancer

Purpose: To determine initial results in performing percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) on cancer patients with dysphagia at HCMC Oncology Hospital.

Patients and Methods: Records of 30 patients with cancer performed PEG by direct technique from September, 2017 through October, 2018 at HCMC Oncology Hospital were studied and presented in case series.

Results:

+ Average of performing PEG was 19 min \pm 6.

+ There was no major complications. There was neither bleeding after procedure nor PEG site infection.

Conclusion: PEG by direct technique is a safe and effective procedure. It should be performed earlier aiming at prophylactic nutritional support on head and neck cancer patients with dysphagia.

Keywords: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG), direct technique.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tình trạng dinh dưỡng kém là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với các bệnh nhân ung thư, do vậy cần phải hỗ trợ dinh dưỡng các bệnh nhân ung thư trước và trong quá trình điều trị bệnh. Các bệnh nhân ung thư thực quản và một số các bệnh nhân

ung thư đầu cổ thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn với triệu chứng khó nuốt, nên tình trạng dinh dưỡng thường kém. Trong quá trình điều trị, tình trạng dinh dưỡng có thể còn sa sút hơn^[3].

Trong các hình thức hỗ trợ dinh dưỡng, dinh dưỡng qua đường tiêu hóa hiệu quả hơn hẳn dinh

¹ PGS.TS. Phó Trưởng Bộ môn Ung thư ĐHYD TP. HCM, Trưởng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² TS.BS. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ BSCKI. Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

dưỡng qua đường tĩnh mạch. Các bệnh nhân ung thư có triệu chứng nuốt khó thường được nuôi ăn qua ống thông mũi - dạ dày (với rất nhiều phiên toái và biến chứng), chỉ khi nào các bệnh nhân không thể đặt thông mũi - dạ dày được thì mới phải mổ mở dạ dày ra da để nuôi ăn. Các biến chứng của mổ mở dạ dày ra da khá cao với các biến chứng phổ biến là nhiễm khuẩn vết mổ và rò chân ống mổ dạ dày ra da chiếm tỉ lệ 25-48% tùy theo phương pháp mổ^[5].

Từ tháng 9/2017, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM bắt đầu triển khai thực hiện mổ dạ dày ra da qua nội soi (MDDRDQNS) bằng kỹ thuật trực tiếp trên các bệnh nhân ung thư thực quản và ung thư đầu cổ có triệu chứng nuốt khó. Y văn trong nước cho đến nay có rất ít bài về MDDRDQNS^[2,4].

Chúng tôi thực hiện khảo sát này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả ban đầu MDDRDQNS trên các bệnh nhân ung thư có biểu hiện nuốt khó tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Là các bệnh nhân ung thư được MDDRDQNS kỹ thuật trực tiếp tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 09/2017 đến 10/2018.

Quy trình kỹ thuật MDDRDQNS

+ Chúng tôi dùng bộ MDDRDQNS Intolief PEG Kit (Hình 1) và áp dụng kỹ thuật trực tiếp cho tất cả các trường hợp.



Hình 1. Bộ MDDRDQNS Intolief PEG Kit

+ Tất cả bệnh nhân nằm ngửa và được nội soi dạ dày theo quy trình để kiểm tra tình trạng dạ dày, tá tràng.

+ Sau đó dạ dày được bơm hơi căng để cho thành trước dạ dày áp sát thành bụng. Xác định vị trí mặt trước thân vị trên da qua ánh đèn nội soi được nhìn rõ qua thành bụng, lấy ngón tay ấn vào chỗ sáng rồi qua đèn soi kiểm tra chỗ ngón tay lồi vào thành dạ dày. Vị trí đặt ống thông tốt nhất là ở giữa vị trí cao mặt trước của thân vị bên trên ranh giới giữa hang vị và thân vị, vị trí này thường tương ứng với ¼ bụng trên trái, khoảng 3cm dưới bờ sườn trái. Khi xác định được vị trí thích hợp, đánh dấu và sát khuẩn.

Gây tê với 5ml Lidocaine 1% da thành bụng, mô dưới da và lớp cơ. Trong quá trình gây tê, kim có thể đưa càng vào sâu trong dạ dày càng tốt, nhờ đó một lần nữa vị trí và hướng chọc được xác định. Sau khi gây tê tại chỗ, dùng bộ khâu cố định thành dạ dày LoopFixture II khâu 2 vị trí để cố định dạ dày lên thành bụng trước dưới kiểm soát của nội soi.

Dùng dao nhọn rạch da rộng 1cm, chọc trocar (dao PS Needle) qua da, qua thành bụng vào khoang dạ dày dưới kiểm soát của nội soi, rút nòng trong, để lại vỏ trocar dùng để tạo đường hầm.

Bịt lỗ ngoài của vỏ trocar trong suốt các bước sau đó để tránh làm xẹp dạ dày. Đặt ống thông dạ dày có bóng (Balloon Catheter) 20Fr qua lỗ trocar vào lòng dạ dày, bơm bóng 10ml cố định, test nước ống thông tốt, đậy nắp.

Xé vỏ trocar. Cố định đầu ống thông ngoài thành bụng bằng đĩa chặn (hình 6), kéo đĩa sát da, không quá chặt để áp sát bóng vào thành dạ dày, kiểm tra qua nội soi dạ dày đầu trong ống thông có sát vào niêm mạc dạ dày và có chảy máu không.

Rút ống nội soi và băng lại. Nếu không có biến chứng, có thể bắt đầu bơm sữa qua ống thông 8 giờ sau.

+ Ghi nhận những khó khăn trong khi thực hiện, vị trí đặt ống thông, thời gian thực hiện, thời gian hồi phục, biến chứng sớm sau thủ thuật.

Xử lý số liệu

Số liệu được ghi nhận vào phiếu thu thập dữ liệu.

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 for Windows.

Các biến số định tính được đếm tần xuất hiện diện có hoặc không.

Các biến số định lượng được tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Mối tương quan giữa hai biến số được kiểm định bằng phép kiểm t.

Các phép kiểm chọn $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

KẾT QUẢ

Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát

Mẫu nghiên cứu gồm 30 bệnh nhân.

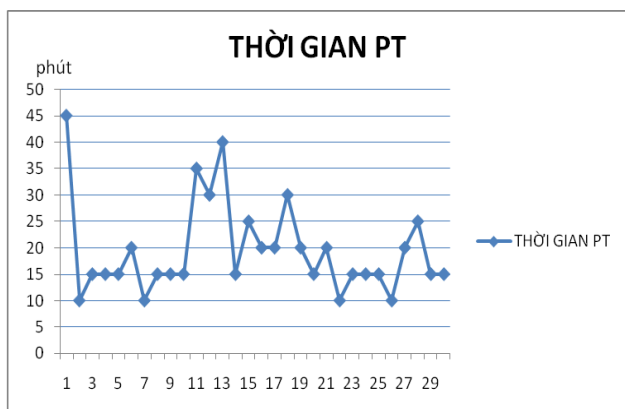
Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát

		Số bệnh nhân	%
Hốc miệng khẩu hầu		12	40
Bệnh nền ung thư	Thực quản	10	33,3
	Hạ hầu thanh quản	6	20
	Vòm hầu	2	6,7
Giới	Nam	24	80
	Nữ	6	20
Nhóm tuổi	< 50	3	10
	50-59	15	50
	≥ 60	12	40
Albumin máu	≥ 30 g/dL	25	83,3
	< 30 g/dL	5	16,7
BMI	< 18,5 Kg/m ²	15	50
	18,5-25 Kg/m ²	14	46,6
	> 25 Kg/m ²	1	3,4

Thời gian thực hiện thủ thuật

Thời gian thực hiện thủ thuật trung bình là 19 phút ± 6.



Biểu đồ 1. Thời gian thực hiện thủ thuật

Biến chứng

Bảng 2. Tỷ lệ biến chứng

		Số BN	%
Biến chứng nặng	Chảy máu vết mổ	0	0
	Loét rò chân ống	0	0
	Xuất huyết gan	0	0
	Xuất huyết dạ dày	0	0
	Hoại tử thành dạ dày	0	0
	Rò dạ dày-đại tràng	0	0
	Viêm phúc mạc	0	0
Biến chứng nhẹ	Tổn thương bó mạch thượng vị trên	1	3,3
	Viêm chân chỉ	1	3,3
	Loét da áp lực do nút chặn	1	3,3
	Nhiễm khuẩn vết mổ	0	0

Không có trường hợp nào xảy ra các biến chứng nặng. Không có chảy máu sau thủ thuật, không có nhiễm khuẩn chân ống thông.

Chất lượng dụng cụ

Bảng 3. Chất lượng dụng cụ

		Số trường hợp	%
Kim LoopFixture II	Kẹt lò xo thất thông lọng	1	3,3
	Gây nút bơm bóng	1	3,3
Ống thông dạ dày có bóng	Bể bóng	4	13,3
	Trocar (dao PS Needle)	Hỏng	0

1 trường hợp bộ kim LoopFixture II bị kẹt lò xo không tự động xiết thông lọng khi ấn nút, phải rút nút thông lọng bằng tay trong lúc thực hiện thủ thuật.

Ghi nhận 1 trường hợp gây nút bơm bóng sau đặt ống 1 tháng. BN được thay ống tại giường ngay.

4 trường hợp tuột ống do bể bóng, trong đó 3 trường hợp tuột sau đặt 1 tháng được thay ống ngay tại giường, và 1 trường hợp tuột sau đặt 8 tháng, BN ngoại trú không tái khám ngay, đường hầm đã bít liền da, được mổ lại lần 2.

Theo dõi và dinh dưỡng

Bảng 4. Ghi nhận sau theo dõi và dinh dưỡng

	Số trường hợp	%
Được rút ống	2	6,7
Tăng cân	11	36,7
Tử vong	3	10

Tất cả trường hợp đều được tư vấn cách ăn qua ống mở dạ dày ra da sau thủ thuật, và được đánh giá theo dõi sau 1 tháng, 6 tháng.

2 trường hợp bệnh ổn định không còn chỉ định ăn qua ống mở dạ dày đã được rút ống sau 4 tháng.

11 trường hợp tăng cân sau đặt ống, trung bình 1,7 kg/tháng.

3 trường hợp tử vong sau đặt 2 tháng do ung thư và bệnh nội khoa nặng kèm theo.

BÀN LUẬN

Các phương pháp MDDRDQNS

Từ năm 1979, Gauderer và Ponsky đã thực hiện những ca mở dạ dày ra da dưới hướng dẫn của nội soi đầu tiên, với các điểm chính:

+ Đặt ống soi mềm vào dạ dày để bơm hơi làm căng dạ dày, giúp dạ dày áp sát vào thành bụng trước.

+ Chọn vị trí mở dạ dày ra da an toàn (không có các tạng trong ổ bụng lồng giữa dạ dày và thành bụng trước) là vị trí trên da (1) có thể thấy ánh sáng hắt ra từ lòng dạ dày, (2) khi dùng ngón tay đè mạnh có thể thấy thành dạ dày bị đè lõm trên màn hình nội soi dạ dày.

Cho đến nay, với nhiều cải biên, hiện có hai phương pháp MDDRDQNS chính^[7]:

+ Phương pháp kéo hoặc đẩy (pull/push technique): Ống thông mở dạ dày ra da được đặt qua xoang miệng vào dạ dày và qua thành bụng ra da.

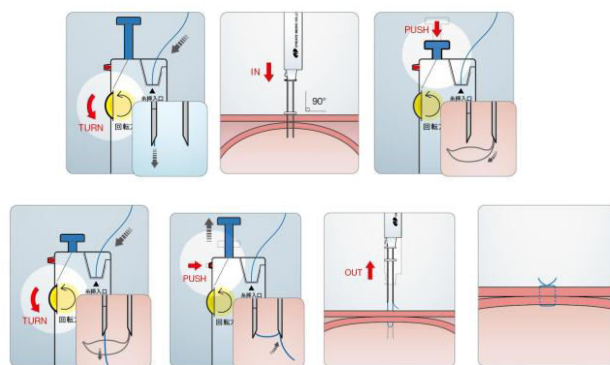
+ Phương pháp trực tiếp (introducer/direct technique): Ống thông mở dạ dày ra da được đặt thẳng qua thành bụng vào dạ dày.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện MDDRDQNS theo phương pháp trực tiếp.

+ Trước khi đặt trocar vào lòng dạ dày, chúng tôi có thực hiện cố định thành dạ dày vào thành bụng.

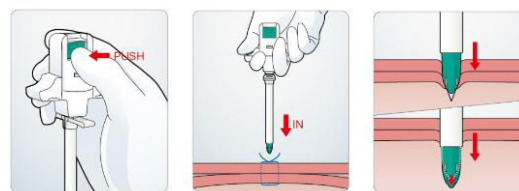
Thành dạ dày được cố định vào thành bụng trước sẽ giúp trocar được đẩy vào lòng dạ dày dễ dàng hơn. Thông thường dạ dày được cố định vào

thành bụng nhờ những thanh kim loại hình T, chúng tôi thực hiện cố định dạ dày vào thành bụng bằng chỉ phẫu thuật với bộ kim khâu kiểu Funada. Với kỹ thuật này, sau khi cắt chỉ sẽ không để lại vật lạ trong lòng dạ dày như là kỹ thuật dùng những thanh kim loại hình T.



Hình 2. Kim khâu cố định dạ dày vào thành bụng kiểu Funada

Trocar chọc qua da vào lòng dạ dày được thiết kế để đầu nhọn chỉ lộ ra khi đè vào da và tự động chui vào vỏ bao khi đã lọt vào lòng dạ dày. Cơ chế này giúp đảm bảo an toàn cho kíp mổ (không chọc vào tay) và cho bệnh nhân (không thủng vào thành dạ dày đối diện).



Hình 3. Trocar có thiết kế an toàn

+ Phương pháp MDDRDQNS trực tiếp có cố định dạ dày vào thành bụng tuy mất thời gian hơn so với phương pháp kéo hoặc đẩy, nhưng ít bị biến chứng nhiễm khuẩn chân ống thông hơn và đặc biệt là tránh được biến chứng gieo rắc ung thư chân ống thông. Do các bệnh nhân trong nghiên cứu đều là các bệnh nhân ung thư thực quản hoặc các ung thư đầu cổ nên phương pháp MDDRDQNS chúng tôi chọn lựa chính là phương pháp MDDRDQNS trực tiếp.

LQNHân^[2] thực hiện MDDRDQNS bằng phương pháp kéo trên 26 bệnh nhân với thời gian làm thủ thuật trung bình là 15 phút ± 7. So với thời gian thực hiện thủ thuật trung bình của chúng tôi là 19 phút ± 6, sự khác biệt tuy có ý nghĩa thống kê (p=0,025) nhưng không nhiều (4 phút).

Các biến chứng MDDRDQNS

Mở mở dạ dày ra da có biến chứng khá cao với các biến chứng phổ biến là nhiễm khuẩn vết mổ và rò chân ống mở dạ dày ra da chiếm tỉ lệ 25-48% tùy theo phương pháp mổ^[5].

MDDRDQNS ít xâm lấn hơn so với mổ mở dạ dày ra da nhưng không phải không có các biến chứng. Tỉ lệ biến chứng thay đổi từ 4 đến 23,8%. Trong đó, có 3-4% là các biến chứng nặng, phải nằm viện dài ngày hoặc cần phải can thiệp phẫu thuật nếu không có thể sẽ tử vong. Các biến chứng nặng gồm: viêm phổi do sặc thức ăn (0,3-1%), xuất huyết (0-2,5%), viêm phúc mạc (0,5-1,3%), gieo rắc ung thư nơi chân ống thông^[1].

Các biến chứng nhẹ chiếm 7,4-20%^[1], gồm: liệt ruột (1-2%), nhiễm khuẩn chân ống thông (5,4-30%), rò dịch vị quanh ống thông (1-2%), loét dạ dày (0,3-1,2%), tụt ống thông (1,6-4,4%).

Nhiễm khuẩn chân ống thông là biến chứng thường gặp nhất của MDDRDQNS, nhưng chỉ khoảng 1,6% cần phải nằm viện dài ngày hoặc phải can thiệp ngoại khoa. Phương pháp MDDRDQNS trực tiếp không kéo ống mở dạ dày ra da qua vùng miệng có tỉ lệ nhiễm khuẩn chân ống thông ít hơn phương pháp kéo hoặc đẩy^[1,6]. Dùng kháng sinh phòng ngừa trước thủ thuật 30 phút giúp giảm đáng kể tỉ lệ biến chứng này.

Gieo rắc ung thư ở vị trí MDDRDQNS trên các bệnh nhân ung thư đầu cổ được làm dự phòng trước khi điều trị đặc hiệu ung thư đã được ghi nhận khoảng 25 trường hợp tại Hoa Kỳ trong thời gian 1989-2002. Cơ chế có thể do các tế bào ung thư bị rơi vãi trong quá trình kéo ống mở dạ dày ra da qua vùng khâu hậu-thực quản có bấu khi thực hiện MDDRDQNS bằng phương pháp kéo hoặc đẩy. Do vậy trên các bệnh nhân ung thư đầu cổ khi MDDRDQNS nên dùng phương pháp trực tiếp^[1].

Trong nghiên cứu này, không có trường hợp nào xảy ra các biến chứng nặng. Không có chảy máu sau thủ thuật, không có nhiễm khuẩn chân ống thông.

KẾT LUẬN

+ MDDRDQNS trên các bệnh nhân ung thư bằng kỹ thuật trực tiếp là phương pháp an toàn và hiệu quả.

+ MDDRDQNS nên thực hiện sớm trên các bệnh nhân ung thư đầu cổ có nuốt khó nhằm hỗ trợ dinh dưỡng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lynch C.R., Fang J.C. (2004), "Prevention and management of complications of Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes". *Practical Gastroenterology*, 11: 66-75.
2. Lê Quang Nhân, Nguyễn Thúy Oanh (2012), "Kết quả ban đầu mở dạ dày ra da qua nội soi". *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*, tập 16, phụ bản số 3, tr 36-39.
3. Ogino H., Akino H. (2013), "Usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy for supportive therapy of advanced aerodigestive cancer". *World J Gastrointest Pathophysiol*, 4(4): 119-125.
4. Trần Ngọc Lưu Phương, Nguyễn Thị Nhã Đoàn (2013), "Mở dạ dày ra da qua nội soi: Báo cáo loạt ca". *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*, tập 17, phụ bản số 2, tr 56-62.
5. Diệp Bảo Tuấn, Nguyễn Thị Kim Chi (2016), "Nghiên cứu điều trị nuôi ăn bằng phẫu thuật mở thông dạ dày cho bệnh nhân ung thư". *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 04 – 2016, tr 510 – 515.
6. Tucker T. et al (2003). "'Push' Versus 'Pull' Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Placement in Patients with Advanced Head and Neck Cancer". *The Laryngoscope*, 113, 1898-1902.
7. Yoon E.W.T., Sakamoto M. (2016), "Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) using the modified introducer technique: clinical experience and description of an innovative new kit". *Gastroenterol Hepatol Endosc*, 1(5): 97-99.

ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ SAU MÔ CHO BƯỚU MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HÓA (GIST): PHÂN NHÓM NGUY CƠ

PHAN TẤN THUẬN¹, PHẠM XUÂN DŨNG²

TÓM TẮT

Điều trị bướu mô đệm đường tiêu hóa (GIST) với imatinib là một trong những tiến bộ mới nhất trong lĩnh vực ung thư. Phân nhóm nguy cơ sau phẫu thuật trên bệnh nhân GIST là điều quan trọng, quyết định trong việc lựa chọn bệnh nhân cho điều trị hỗ trợ với imatinib. Hiện nay, có nhiều nhóm xác định yếu tố nguy cơ tái phát và tiên lượng khác nhau, với những mục đích khác nhau trong đó có cả tiên lượng bệnh nhân và lựa chọn điều trị hỗ trợ. Một số bệnh nhân có đặc điểm lâm sàng nguy cơ cao cần cân nhắc điều trị hỗ trợ bất chấp kích thước bướu và chỉ số phân bào: vỡ bướu, phẫu thuật R1, bướu xâm lấn cơ quan lân cận hay xâm lấn thanh mạc, bướu mạc treo đa tổn thương. Có thể sử dụng xét nghiệm đột biến để xác định nhóm bệnh nhân có thể không hưởng lợi từ điều trị imatinib hỗ trợ.

ABSTRACT

Adjuvant treatment for gastrointestinal stromal tumors (GIST): risk stratification

GIST treatment with imatinib is one of the most recent advances in oncology. Risk stratification of GIST after surgery is the most important factor to select the patients who receive adjuvant imatinib. Nowadays, there are many different prognosis and recurrent risk evaluation groups, based on many purposes in selecting appropriate patients for adjuvant treatment. Patients are in high risks of recurrence, such as tumor rupture, R1 resection, tumor invasion to adjacent organs or multiple mesenteric tumors, in spite of tumor size or histology grade. We can also use mutation testing to identify group of patient who would not be benefited from adjuvant imatinib treatment.

Từ khóa: Bướu mô đệm đường tiêu hóa, điều trị hỗ trợ, imatinib, nguy cơ, tiên lượng.

GIỚI THIỆU

Bướu mô đệm đường tiêu hóa (GIST) là loại bướu hiếm gặp thuộc nhóm bướu trung mô xuất phát dọc theo đường tiêu hóa và ổ bụng. Tế bào bướu được xem là xuất phát từ hoặc có dạng biệt hóa tương tự với tế bào phát nhọt tạo nhu động của ống tiêu hóa, tế bào mô kẽ Cajal (ICC). Chúng có đặc điểm hình thái học đặc trưng là dương tính với CD117 (c-kit) và nguyên nhân bệnh sinh chủ yếu là do kích hoạt các đột biến trên *KIT* hay *PDGFRA*. GIST có thể gặp ở bất kỳ vị trí nào trên ống tiêu hóa từ thực quản đến hậu môn, nhưng thường gặp nhất là ở dạ dày (60-70%) và ruột non (20 - 30%). Trong một số trường hợp hiếm, bệnh có thể gặp ở những vị trí ngoài tạng như mạc treo ruột non, mạc treo đại tràng, vùng chậu và sau phúc mạc. Theo các thống kê về dịch tễ gần đây, GIST có tần suất mắc bệnh thay đổi từ 0,68 - 1,97/100.000 dân/năm^[3]. Việc chẩn đoán xác định GIST ngoài hình thái giải phẫu bệnh, đòi hỏi kết hợp nhuộm hóa mô miễn dịch tìm dấu ấn

thụ thể Kit (CD117) và/hoặc tìm đột biến gen *KIT* hay *PDGFRA*. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị triệt để đối với bướu giai đoạn tại chỗ. Việc cân nhắc điều trị hỗ trợ với imatinib (thuốc nhắm trúng đích phân tử ức chế thụ thể CD117) đã mang lại hiệu quả về sống còn toàn bộ^{[1],[6]}. Tuy nhiên, hiện nay chúng ta vẫn còn chưa rõ về lựa chọn bệnh nhân, thời gian điều trị hỗ trợ và các tiên đoán đáp ứng, tiên lượng trên hiệu quả điều trị vẫn còn nhiều điều bỏ ngỏ. Chúng tôi thực hiện tổng hợp y văn nhằm có một khuyến nghị trong việc lựa chọn điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân sau phẫu thuật cắt bướu GIST.

LỊCH SỬ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG ÁC TÍNH CỦA GIST

Song song với quá trình đánh giá những biến đổi về di truyền và mô học, đánh giá độ ác tính của GIST vẫn còn là vấn đề tranh luận trong nhiều thập niên qua cho đến nay. Trong giai đoạn đầu trước khi có xét nghiệm KIT, để xếp độ biệt hóa GIST thì

¹ ThS.BSCKII. Phó Trưởng Phòng Chỉ đạo tuyến - BSĐT Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² TS.BSCKII. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM-Trưởng Bộ môn Ung Bướu ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

nhieu đánh giá trích dẫn công trình của Franquemont và cộng sự. Họ sử dụng kích thước bướu (<5cm so với ≥5cm), chỉ số phân bào (<5 so với ≥5/10 HPFs) và chỉ số tăng sinh nhân PCNA (<10% vs. ≥10%) để chia nhóm bệnh nhân GIST thành nguy cơ thấp và nguy cơ cao^{[4],[6]}. Tuy nhiên, vấn đề của hệ thống xếp giai đoạn cũ là thực tế tất cả những nghiên cứu trước năm 1998 xếp chung GIST và sarcôm cơ trơn thực sự vào thành một nhóm, do đó khiến cho không thể so sánh những nghiên cứu này với nhau và với những nghiên cứu gần đây trên các yếu tố tiên lượng của GIST.

Tiêu chuẩn đồng thuận Viện Sức khỏe Quốc Gia Hoa Kỳ (NIH) (còn gọi là tiêu chuẩn Fletcher’s)^{[4],[7]}

Được dựa trên chủ yếu kinh nghiệm cá nhân của các thành viên của Ban Chuyên gia, hệ thống phân tầng nguy cơ thể hiện nỗ lực đầu tiên và bước đầu trong việc đánh giá mức độ ác tính của GIST với những hiểu biết trong tiêu chuẩn chẩn đoán hiện tại cho toàn bộ dạng bướu này. Kích thước bướu và hoạt động phân bào được sử dụng để phân tầng 8 nhóm tiên lượng và chia nhỏ các nhóm hơn nữa thành 4 nhóm nguy cơ (Bảng 1). Dựa trên hệ thống này, GIST lành tính không tồn tại và thật ra dạng bướu ít gây hại nhất được gán vào nhóm “có tiềm năng ác tính rất thấp”. Hệ thống này được các nhà lâm sàng và nhiều nhà giải phẫu bệnh sử dụng mặc dù có hạn chế trong việc có ít nhóm nguy cơ và việc áp dụng đơn giản. Mặc dù ngưỡng là 5cm được sử dụng để phân định bướu nguy cơ thấp và không thấp với cùng phương cách xếp loại sarcôm phần mềm, nhưng trên thực tế có phần lớn bướu GIST bao gồm những bướu có tính chất ác tính có thể không có hoạt động phân bào thật sự, dẫn đến việc sử dụng quan trường năng lượng cao 50 (HPF - high power fields) để đếm phân bào thay vì truyền thống là 10 HPF áp dụng cho sarcôm phần mềm. Tuy nhiên, bướu cho thấy có đúng 5 hình ảnh phân bào/ 50 HPFs cũng chưa được định nghĩa rõ. Cũng tương tự như vậy, dường như có một số phân nhóm GIST có thể xếp vào nhóm chỉ là nguy cơ trung bình khi chỉ dựa trên kích thước bướu. Đáng chú ý là hạn chế của hệ thống này ở đặc điểm rằng bỏ qua vị trí bướu nguyên phát cũng như tình trạng vỡ bướu. Cũng giống như những hệ thống nguy cơ khác, sự phát triển của bướu nguyên phát, bao gồm việc xâm lấn thanh mạc cũng không được xem xét và giá trị ngưỡng chỉ số phân bào trên 50 quang trường phân giải cao cũng chưa được định rõ. Tuy nhiên, độ nhạy và tính hữu dụng của của hệ thống xếp nguy cơ NIH trong việc dự hậu GIST đã được chuẩn hóa trong vài nghiên cứu, dù một số tác giả đã cho thấy một số hệ thống phân loại nguy cơ khác có tính tương hợp cao hơn hệ thống NIH.

Bảng 1. Tiêu chuẩn NIH - Fletcher’s

Nguy cơ	Kích thước	Chỉ số phân bào (50HPF)
Rất thấp	<2	≤5
Thấp	2-5cm	≤5
	≤5cm	6 – 10
Trung bình	>5→10cm	≤5
	>5cm	>5
Cao	>10cm	Bất kỳ
	Bất kỳ	> 10

Tiêu chuẩn Viện giải phẫu bệnh Quốc Phòng Mỹ (AFIP) (Tiêu chuẩn Miettinen’s)^{[4],[7]}

Tiêu chuẩn này được Miettinen và cộng sự xây dựng dựa trên 2.000 trường hợp GIST ở những vị trí khác nhau dọc theo ống tiêu hóa với thời gian theo dõi kéo dài. Hệ thống nguy cơ này khác biệt với hệ thống NIH ở điểm đưa vị trí bướu nguyên phát vào phân nguy cơ. Ngay từ đầu, Miettinen và cộng sự chia thành 8 phân nhóm tiên lượng dựa trên kích thước bướu, đếm chỉ số phân bào và thêm vào đó vị trí bướu nguyên phát để chia thành 4 nhóm nguy cơ khác nhau (rất thấp, thấp, trung bình và cao) tương tự như 4 nhóm của hệ thống NIH với việc thêm vào một nhóm mới “bướu lành” với việc không có nguy cơ ác tính nào. Hệ thống AFIP, dựa trên những dữ liệu thật sự có lợi thế trong việc chỉ ra cụ thể về mặt tính toán nguy cơ tái phát/ tiến triển bướu, qua đó giúp bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định quyết đoán hơn và đáng tin cậy hơn. Ý nghĩa tiên lượng của vị trí bướu nguyên phát cũng được xác nhận trong nhiều nghiên cứu khác. Bất lợi duy nhất của hệ thống AFIP theo quan điểm của các nhà lâm sàng và giải phẫu bệnh học là tính phức tạp của hệ thống với 8 phân nhóm tiên lượng khác nhau và việc phân nhóm nhỏ như vậy sẽ làm giảm tính nhạy và tính đặc hiệu trong việc tiên lượng bệnh lý. Hiệp hội Ung thư Nội khoa châu Âu (ESMO) đã nhấn mạnh trên những lợi thế của hệ thống nguy cơ này. Khi so sánh giữa 2 hệ thống NIH và AFIP, hệ thống NIH có khuynh hướng đánh giá quá mức bướu dạ dày và đánh giá thấp một nhóm bướu không ở dạ dày (bảng). Mặc dù toàn bộ diện tích đánh giá chỉ số phân bào thay đổi theo các loạt ca trong dữ liệu AFIP, đánh giá gần đây nhất của AFIP đề nghị một diện tích đánh giá là 5mm².

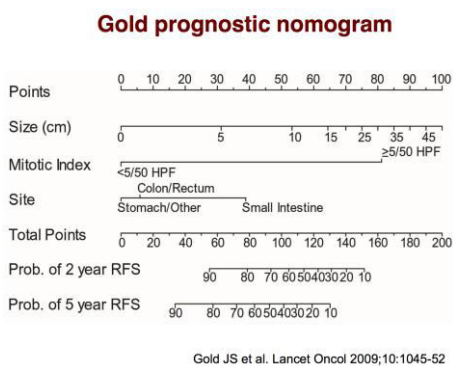
Bảng 2. Tiêu chuẩn AFIP - Miettinen’s

Nguy cơ	Kích thước	Chỉ số phân bào (50HPF)	Vị trí
Rất thấp	2-5cm	≤5	Dạ dày
Thấp	>5→10cm	≤5	Dạ dày
	2-5cm	≤5	Ruột non

	>10cm	≤5	Dạ dày
Trung bình	>5→10cm	≤5	Ruột non
	2-5cm	>5	Dạ dày
Cao	2-5cm	>5	Ruột non
	>10cm	≤5	Ruột non
	>5→10cm	>5	Dạ dày
	>10cm	>5	Dạ dày
	>5→10cm	>5	Ruột non
	>10cm	>5	Ruột non

Biểu đồ nguy cơ GOLD^{[5], [7], [8]}

Gần đây Gold và cộng sự đề nghị một biểu đồ (nomogram) nhằm đánh giá nguy cơ bệnh lý tái phát, tiến triển. Từng bướu được gán cho một số điểm theo thang điểm dựa trên kích thước bướu (dạ dày so với ruột non so với đại/ trực tràng so với ngoại2 ống tiêu hóa), kích thước bướu (theo đường biểu diễn không tuyến tính liên tục), và chỉ số phân bào (<5 so với ≥5 trên 50 HPF). Tổng điểm sẽ quyết định khả năng sống còn bệnh có tái phát trong vòng 2 và 5 năm. Biểu đồ cho thấy mức độ tương hợp là 0.78, một giá trị tương đương với hệ thống AFIP và cao hơn hệ thống NIH ng cùng nghiên cứu. Đáng chú ý hơn là hệ thống xác nhận ý nghĩa của vị trí bướu nguyên phát trong việc tiên đoán diễn tiến bướu GIST, tương tự trong loạt ca của AFIP. Tuy nhiên, biểu đồ cần được phân tích thêm nữa trong khả năng tiên đoán dự hậu dài hạn về sống còn không bệnh ở bướu GISTs tiến triển chậm và tái phát muộn.



Biểu đồ 1. Gold prognostic nomogram

Tiêu chuẩn đồng thuận NIH sửa đổi (Joensuu's)

Một số nhà nghiên cứu đã trình bày một phiên bản sửa đổi của hệ thống xếp loại nguy cơ NIH bằng cách thêm vào một số yếu tố tiên lượng. Rutkowski và cộng sự cho thấy rằng việc còn sót bướu vi thể (R1) và vỡ bướu đều cho dự hậu không thuận lợi, mà cả hai yếu tố này đều chưa được thêm vào bất

cứ hệ thống xếp loại nguy cơ trước đây. Hơn nữa, Takahashi và cộng sự cũng đề nghị thêm vào một nhóm "có độ ác tính trên lâm sàng" nhằm đưa vào những bệnh nhân với gieo rắc trong khoang phúc mạc, di căn và xâm lấn các cơ quan kế cận hay vỡ bướu. Rõ ràng là những nhóm bệnh nhân này có bướu ác tính rõ mà chẳng cần cân nhắc xếp hạng theo bất cứ hệ thống nào. Khi đó, cần nhấn mạnh những bướu trong nhóm "ác tính rõ trên lâm sàng" này có thể thiếu những đặc điểm mô bệnh học ác tính và cho thấy những đặc tính mô học khác nhau. Joensuu gần đây đã đề nghị một hệ thống sử dụng hệ thống NIH làm nền tảng, bên cạnh kích thước bướu và đếm phân bào, còn thêm vào yếu tố vỡ bướu như là một yếu tố nguy cơ cao bất kể hai yếu tố trên. Một thay đổi khác trong tiêu chuẩn của Joensuu là sát nhập phân nhóm bướu không phải ở dạ dày có nguy cơ trung bình vào phân nhóm nguy cơ cao, phần ảnh hưởng của hệ thống AFIP. Và thêm vào đó, bướu "bị quên lãng" với đúng 5 phân bào trên quang trường cũng được thêm vào nhóm nguy cơ cao của phân loại NIH điều chỉnh theo Joensuu. Những đặc điểm khác vẫn giữ theo hệ thống NIH cũ.

Vấn đề trong đếm số phân bào: ghi chú về mặt kỹ thuật^{[1], [4], [6]}

Đếm số phân bào thể hiện một đặc điểm quan trọng trong việc đánh giá giải phẫu bệnh lý. Tỷ lệ phân bào thường rất cần thiết, cả trong đánh giá bước đầu độ ác tính (đặc biệt trong sarcom phần mềm), trong việc phân độ ác tính (sarcom và một số loại carcinom). Cho đến nay, không có dữ liệu được chuẩn hóa trên kỹ thuật đếm phân bào của GIST. Trong một số khảo sát, một số bác sĩ giải phẫu bệnh có khuynh hướng đếm nhiều hơn số phân bào, chủ yếu là do những tế bào lymphô có hình dạng không đều giữ nước và những tế bào viêm khác nằm giữa tế bào bướu và hiện diện những thể ảm bào trong GIST (Agaimy, dữ liệu không công bố). Nhìn chung, GIST cho thấy có hoạt động phân bào từ thấp đến trung bình và phân bố khắp bướu. Tuy nhiên, có hiện diện một phân nhóm GIST với sự bất tương hợp cao trong phân bố hoạt động phân bào của bướu dẫn đến sự khác biệt trong tỷ lệ phân bào dựa trên khu vực bướu được khảo sát. Hiện vẫn còn 3 câu hỏi chính: vị trí đếm, cách thức đếm và diện tích của 50 HPF bao lớn vẫn còn để ngỏ. Trong những nghiên cứu trước giai đoạn có xét nghiệm KIT, Franquemont và cộng sự kiểm tra 2 bộ của 10 HPF và số lượng hình ảnh phân bào cao nhất ngẫu nhiên trong một bộ được sử dụng là con số đếm phân bào cuối cùng. Diện tích 50 HPF được tính trong nghiên cứu trên tương ứng là 7,95mm². Điềm qua y văn gần đây cho thấy có sự biến thiên đáng kể trong các phương pháp sử dụng để đếm số phân bào trong

GIST, thậm chí trên cùng một tác giả. Miettinen và cộng sự đếm số lượng phân bào trên 50 HPF liên tiếp ở vùng đường như có hoạt động phân bào mạnh nhất hay vùng nhiều tế bào nhất hoặc cho đến khi có hơn >100 phân bào thấy được. Những tác giả khác đếm ngẫu nhiên 50 HPF. Diện tích của 50 HPF thay đổi từ 5mm² đến 10mm² trên loạt ca của AFIP. Khuyến cáo của ESMO 2010 đề xuất diện tích vùng đếm là 10mm². Trong đánh giá gần nhất trên chủ đề này, Miettinen và Lasota đã đề nghị sử dụng một diện tích vùng đếm là 5mm² và diện tích nên giới hạn ở 25 HPF nếu sử dụng kính hiển vi hiện đại có góc kính quan sát quan trường rộng. Diện tích 5 mm² tương tự cũng được xếp giai đoạn TNM mới đề xuất. Do vậy, diện tích đếm đề xuất bởi AFIP và TNM chỉ bằng một nửa của châu Âu. Và như vậy có nhu cầu cấp bách trong việc thống nhất chuẩn hóa quốc tế trong việc đếm phân bào trên các vấn đề hình ảnh phân bào, tổng diện tích của 50 HPF và vùng bươu tốt nhất được sùng để đếm phân bào. Đáng chú ý hơn, việc nhận biết phân bào và phân biệt một số hình ảnh giả phân bào (tế bào viêm với nhân tạo múi không đều, thể ẩm bào, nhân vỡ - karyorrhexis và những hình ảnh khác) trên một diện tích 50 HPF được định nghĩa rõ ràng là điều kiện tiên quyết cho việc xác định chỉ số phân bào tin cậy và có ý nghĩa, đặc biệt có thể tác động đến phân loại nguy cơ dù sử dụng hệ thống nào đi chăng nữa. Đặc biệt cần chú ý tránh đếm số phân bào trên 10 HPF sao đó suy ra tỉ lệ trên 50 HPF, có thể cho kết quả sai lệch.

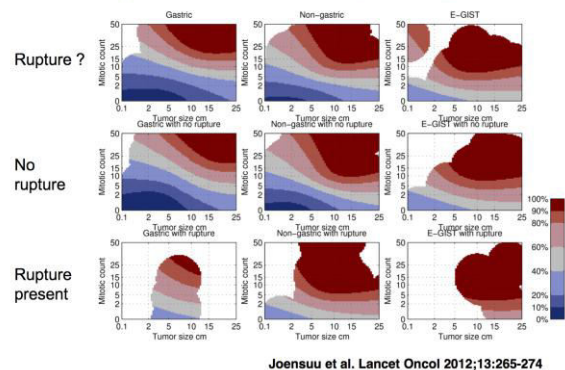
Bản đồ “nhiệt” (đường cong tiên lượng)^{[1],[5],[7]}

Gần đây nhất, đường cong tiên lượng (hay bản đồ nhiệt) đã được phát triển nhằm ước lượng chính xác hơn nguy cơ tái phát 10 năm dựa trên kích thước và tình trạng vỡ bươu, sử dụng mô hình không tuyến tính dựa trên kích thước và chỉ số phân bào, trong đó chỉ số phân bào được sử dụng là một biến liên tục hơn là một biến riêng biệt. Ngược lại với hệ thống NIH-Fletcher sửa đổi có thể xác định một nhóm nguy cơ cao, bản đồ nhiệt thích hợp trong việc xác định kết cục tiên lượng trên từng bệnh nhân cụ thể.

Tất cả những hệ thống xếp nguy cơ không phải bản đồ nhiệt, chỉ số phân bào và kích thước bươu được sử dụng như biến nhị phân thay vì là một biến liên tục trong việc đánh giá nguy cơ tái phát. Do đó, những khác biệt nhỏ trong chỉ số phân bào và kích thước bươu gần các giá trị ngưỡng (ví dụ chỉ số phân bào = 5/50 HPF; kích thước bươu = 5cm) sẽ cho những thay đổi lớn trên nguy cơ tái phát. Chẳng hạn dựa trên biểu đồ Gold, một bệnh nhân GIST dạ dày có bươu 5cm và chỉ số phân bào là 5/50 HPF có tỉ lệ RFS 5 năm là 91%, trong khi một bệnh nhân GIST khác có cùng vị trí và kích thước bươu nhưng

chỉ số phân bào lớn hơn 5/50 HPF một chút có tỉ lệ RFS 5 năm chỉ là 27%. Do đó, việc phân tầng dữ liệu trên chỉ số phân bào và kích thước bươu cụ thể hơn sẽ giúp nâng cao giá trị tiên lượng của hệ thống phân loại nguy cơ. Hai yếu tố hiện không được đưa vào hệ thống tiên lượng là tuổi và sự hiện diện của những bệnh lý đi kèm. Mặc dù imatinib thường có dung nạp tốt, nhưng điều quan trọng khi cân nhắc các nguy cơ và bệnh lý đi kèm so với những lợi ích tiềm năng khi điều trị imatinib ở những bệnh nhân lớn tuổi và có nhiều bệnh lý đi kèm. Những bệnh nhân này có thể cần được điều trị với liều thuốc imatinib hỗ trợ thấp hơn. Những bệnh nhân với suy giảm chức năng gan nghiêm trọng, chẳng hạn, nên được khởi đầu với liều thấp hơn 25% liều chuẩn, trong khi những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm (độ thanh thải creatinine khoảng 20–39 ml/min) nên được giảm liều 50% và tăng liều dần sau đó nếu dung nạp tốt.

Prognostic contour maps: 10-year RFS



Joensuu et al. Lancet Oncol 2012;13:265-274

Biểu đồ 2. Biểu đồ nhiệt

NHỮNG HỆ THỐNG ĐỀ XUẤT CHO VIỆC XẾP GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG CHO GIST

Hệ thống theo SEER (hệ thống TGM)^{[4],[9]}

Woodall và cộng sự đã đề nghị một hệ thống xếp giai đoạn cho GIST dựa trên hệ thống TGM (bươu T – độ mô học G – di căn M). Các tác giả đã sử dụng cơ sở dữ liệu SEER trên 2537 trường hợp. Tác giả đã phát hiện điểm cắt kích thước bươu 70 mm là hiệu quả nhất trong việc phân chia hoạt tính lâm sàng của GIST khi so với các điểm cắt khác đã đánh giá 2cm, 5cm và 10cm trong các hệ thống xếp nguy cơ trước đó. Tuy nhiên, 7 các tác giả chỉ ra trong bài viết của mình, một tỉ lệ các trường hợp được chẩn đoán trước năm 2000 và khi đó tình trạng KIT chưa thể xác định ở những trường hợp liên quan, qua đó, việc áp dụng dữ liệu như vậy cho GISTs nhìn chung không mang tính đại diện. Thêm nữa, phương pháp xếp độ GIST thành 4 grad vẫn còn chưa rõ. Hơn nữa, khi áp dụng “độ biệt hóa của

bướu” có thể không đồng nhất như trong tình huống của sarcom phần mềm. Điều đáng chú ý là GIST ruột non với hoạt tính actin cơ trơn mạnh được xem là bướu có biệt hóa trong các nghiên cứu trước khi có xét nghiệm *KIT*, và do đó được gán cho giá trị thấp, mặc dù những bướu này có thể có diễn tiến ác tính bởi vì vị trí nguyên phát ở ruột non. Sự hiện diện của di căn hạch và di căn xa được xem là giai đoạn tiến xa, tương tự tình huống của hệ thống TNM hiện tại.

Những đặc điểm chính của hệ thống TNM do UICC đề xuất (phân loại TNM 2010)^{[8],[9]}

Trong phiên bản TNM lần thứ 7 của UICC, lần đầu tiên có sự xuất hiện của phân loại và xếp giai đoạn của GIST.

Điều này cho thấy có một bước tiến quan trọng trong việc nhìn nhận GIST, cũng như các phương

pháp điều trị phẫu thuật và nội khoa của bệnh lý này. Quan trọng hơn, bảng TNM giúp xác định việc theo dõi sau điều trị của GIST. Theo bảng, hệ thống TNM được áp dụng cùng cách phân chia bướu thành 4 nhóm giai đoạn bướu (T) chính tương ứng các giai đoạn UICC. Trong các phân loại TNM cho các loại ung thư khác trước đó 4 phân nhóm T được phân chia theo kích thước bướu. Sau đó, giai đoạn T được tích hợp chỉ số phân bào và vị trí bướu nguyên phát nhằm phân định giai đoạn lâm sàng UICC. Vấn đề di căn hạch vô cùng hiếm trong GIST, pNx không được xét và khi không có thám sát hạch thì có thể xếp bệnh nhân là pN0. Rõ ràng là xếp giai đoạn TNM theo UICC nhìn chung sao chép lại 8 phân nhóm tiên lượng của hệ thống AFIP. Có di căn hạch hay di căn xa được xếp là giai đoạn IV theo UICC.

Bảng 2. Phân loại TNM theo UICC [9]

Kích thước bướu	Chỉ số phân bào 50 HPF	Giai đoạn T (dạ dày)	TNM (dạ dày)	Giai đoạn T (ngoài dạ dày)	TNM (ngoài dạ dày)
≤2cm	≤5	T1	IA	T1	I
>2→5cm	≤5	T2	IA	T2	I
>5→10cm	≤5	T3	IB	T3	II
>10cm	≤5	T4	II	T4	IIIA
≤2cm	>5	T1	II	T1	IIIA
>2→5cm	>5	T2	II	T2	IIIB
>5→10cm	>5	T3	IIIA	T3	IIIB
>10cm	>5	T4	IIIB	T4	IIIB

Tất cả bệnh N1 hay M1 đều là giai đoạn IV

Liệu rằng hệ thống TNM hiện thời áp dụng tốt cho GIST?

Mục đích chính của TNM là nhằm tạo ra một hệ thống dễ dàng và chuẩn hóa trong việc phân tích các bướu ác tính dựa trên giai đoạn phát triển/ lan tràn của bướu. Nhìn chung, tất cả bướu được xếp giai đoạn TNM đều có khả năng xâm lấn tại chỗ (qua đó phù hợp xếp giai đoạn T) và chúng có khả năng lan tràn qua hệ bạch huyết và/ hoặc đường máu (qua đó phù hợp xếp giai đoạn N và M). Trong khi hệ thống TNM áp dụng tốt cho carcinôm và melanôm, tính khả dụng cho sarcom phần mềm không gì khác ngoài thể hiện kích thước bướu, grad mô học và độ sâu bướu. Đối với GIST, những đặc điểm cho thấy có liên quan đến tiên lượng và do đó được sử dụng đánh giá nguy cơ là kích thước bướu, vị trí bướu nguyên phát và chỉ số phân bào, bên cạnh vỡ bướu trong tiêu chuẩn NIH sửa đổi. Do đó, việc phối hợp

tiêu chuẩn về nguy cơ phối hợp vào giai đoạn TNM chẳng qua làm thay đổi tên của các phân nhóm nguy cơ đã được các tác giả đề ra trước đó. Và thật ra, hệ thống TNM dường như tương ứng với hệ thống phân loại nguy cơ AFIP. Do vậy, phân loại nguy cơ thấp và cực thấp được thay thế bằng giai đoạn IA cho bướu ở dạ dày và giai đoạn I cho bướu ngoài dạ dày. Đặc điểm nổi trội là việc phân chia bướu nguy cơ cao thành 3 phân nhóm (II, IIIA hay IIIB). Giá trị của việc phân chia nhóm nguy cơ này cần được chuẩn hóa trong các nghiên cứu tương lai.

Một trong những câu hỏi cần được trả lời: Hình thức phát triển bướu ảnh hưởng như thế nào? Đặc biệt, ý nghĩa của việc xâm nhiễm bướu vào mỡ dưới niêm hay mạc treo ruột, việc xâm nhập vào thanh mạc bởi tế bào bướu hay vỡ bướu, hoặc sự hiện diện của những bướu nguyên phát nhỏ khác trong mạc treo? Có hay không sự khác biệt bướu ngoài hệ

tiêu hóa và nằm trong mạc treo (còn gọi là EGIST), mà những bướu này nếu trên ống tiêu hóa với cùng kích thước bướu lại được bao quanh bởi những bó sợi cơ hoặc bị giới hạn bởi thanh mạc liền lạc? Hầu hết những nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tái phát cao hơn với bướu gieo rắc trong phúc mạc hơn là di căn theo đường máu thực sự tới gan. Tuy nhiên, những tiêu chuẩn tin cậy để nhận biết những bệnh nhân có

nguy cơ tái phát trong phúc mạc cao vẫn chưa rõ. Hiện tượng vỡ bướu có liên quan đến nguy cơ tái phát cao trong nghiên cứu của Rutkowski và cộng sự, qua đó yếu tố này được thêm vào nhóm nguy cơ của hệ thống NIH điều chỉnh.

Bảng 2. So sánh các bảng phân nhóm nguy cơ

Tumor Size (cm)	Mitoses /50HPFs	Risk/Progression % AFIP, 2006	Risk/ Progression % AFIP, 2006	Risk/ Progression % AFIP, 2006	Risk/ Progression % AFIP, 2006	Risk NIH Fletcher et al, 2002	Revised NIH Risk Joensuu, 2008	Revised NIH Risk Joensuu, 2008
		Stomach	Jejunum/ Ileum	Duodenum	Rectum	All sites	Gastric tumors	Non-gastric
≤2 cm	≤5	None (0%); benign UICC IA	None (0%); benign UICC I	None (0%); benign UICC I	None (0%); benign UICC I	Very low	Very low	Very low
>2-≤5 cm	≤5	Very low (1,9%) UICC IA	Low (4,3%) UICC I	Low (8,3%) UICC I	Low (8,5%) UICC I	Low	Low	Low
>5-≤10 cm	≤5	Low (3,6%) UICC IB	Intermediate (24%) UICC II	High (34%) UICC II	High (57%) UICC II	Intermediate	Intermediate	High
> 10 cm	≤5	Intermediate (12%) UICC II	High (52%) UICC IIIA	High (34%) UICC IIIA	High (57%) UICC IIIA	High	High	High
≤2 cm	>5	0% UICC II	High (50%) UICC IIIA	No cases UICC IIIA	High (54%) UICC IIIA	Intermediate or high†	Intermediate or high†	Intermediate or high†
>2-≤5 cm	>5	Intermediate (16%) UICC II	High (73%) UICC IIIB	High (50%) UICC IIIB	High (52%) UICC IIIB	Intermediate or high†	Intermediate or high†	High
>5-≤10 cm	>5	High (55%) UICC IIIA	High (85%) UICC IIIB	High (86%) UICC IIIB	High (71%) UICC IIIB	High	High	High
> 10 cm	>5	High (86%) UICC IIIB	High (90%) UICC IIIB	High (86%) UICC IIIB	High (71%) UICC IIIB	High	High	High

Có phải tất cả GIST đều thật sự có tiềm năng ác tính?^{[1],[7]}

Cảm nhận ban đầu rằng tất cả trường hợp GIST đều có tiềm năng ác tính là kết quả của việc thiếu chứng cứ cho thấy tính chất lành thật sự của bướu trong những năm đầu tiên khi bắt đầu nhận biết GIST. Và do đó, hệ thống NIH sử dụng thuật ngữ “nguy cơ rất thấp” thay vì “lành tính” nhằm chỉ ra những bướu có diễn tiến lâm sàng lành tính, nhưng cũng đồng thời phản ánh sự không chắc chắn và lo lắng một bướu xâm lấn sang hoàn toàn lành tính. Tuy nhiên, hệ thống AFIP có thể chỉ ra rằng những bướu nhỏ (<2cm) không có hoạt động phân bào hoàn toàn không có nguy cơ tái phát, tiến triển và do đó có thể gọi là lành tính, bất kể vị trí bướu nguyên phát. Mặc dù có một số loạt ca báo cáo cho thấy nhóm EGIST có kết cục tiên lượng xấu hơn, việc phân nhóm “EGIST” chưa được tách biệt hẳn ra. Điều đáng lưu ý là tiêu chuẩn nguy cơ tương tự cho những bướu trên ống tiêu hóa và bướu dạng polyp cũng được sử dụng cho EGIST. Trong một bài báo do Miettinen và cộng sự trên một loạt ca GIST mạc

treo, 8% bệnh nhân có vỡ bướu, một tỉ lệ cao hơn so với GIST chung. Hầu hết bướu trong nhóm này lớn (>10cm), nhưng có chỉ số phân bào thấp. Nhiều bệnh nhân có bướu đơn độc có sống còn lâu dài (trung vị 129 tháng) cho thấy đây là dạng bướu tiến triển chậm bất kể kích thước bướu. Mặc khác, bệnh nhân có hàng loạt các bướu trên mạc treo có tiên lượng kém (trung vị sống còn 8 tháng). Xâm lấn mô mỡ quanh bướu không tương quan với kết cục của nghiên cứu. Một nghiên cứu gần đây trên một loạt ca nhỏ cho thấy có mối tương quan giữa việc bướu xâm lấn thanh mạc và tiến triển của bướu. Tuy nhiên, phương pháp được sử dụng để đánh giá mức độ xâm lấn thanh mạc không được mô tả chi tiết. Theo kinh nghiệm, dạng đại thể của GIST, đặc biệt có hay không có sự hiện diện của lớp thanh mạc mỏng che phủ mạc ngoài của bướu ngoài ống tiêu hóa là một dấu chứng tiên đoán có ý nghĩa của khả năng tái phát trong ổ bụng mà có lẽ là do việc gieo rắc tế bào bướu về mặt vi thể (Agaimy và cộng sự, dữ liệu không công bố). Do vậy, điều có ý nghĩa đặc biệt trên tiên lượng là đánh giá cẩn trọng có hay không có mô bình thường trên bề mặt phúc mạc của

bướu và kiểm tra để tìm bất kỳ bằng chứng nào về sự mất liên lạc của thanh mạc hay vết sẹo của bướu vỡ trước đó cả về mạc đại thể và vi thể. Ảnh hưởng bất lợi của việc vỡ bướu hay phẫu thuật R1 trên sống còn không bệnh đã được khẳng định trong vài nghiên cứu. Đáng chú ý hơn, nhiều nghiên cứu cho thấy việc gieo rắc trong phúc mạc là con đường lan tràn chính của GIST; với 25% số trường hợp chỉ di căn gan, 33% chỉ tái phát trong khoang phúc mạc và 28% ở cả gan và phúc mạc (Rutkowsky và cộng sự).

Có phải GIST là một thể bệnh thuần nhất?^{[1],[6]}

Cho đến ngày nay, tất cả những hệ thống xếp loại nguy cơ đều giả định rằng GIST 2 một thể bệnh thuần nhất. Tuy nhiên, những chứng cứ hiện nay đã cho thấy điều ngược lại. Những bướu được gọi là GIST có thể xếp thành vài loại khác nhau với những đặc điểm bệnh học – lâm sàng và phân tử khác biệt. Những bướu nguyên phát tại dạ dày ban đầu được nghĩ là thể bệnh thuần nhất, nhưng hiện những nghiên cứu mới nhất cho thấy có nhiều loại khác nhau tùy theo vị trí bướu xuất phát trên dạ dày (chỗ nối thực quản – dạ dày, thân vị so với hang môn vị)^[7], mô học (tế bào hình thoi thuần nhất so với hỗn hợp/ dạng biểu mô) và dạng biến đổi phân tử (đột biến mất đoạn KIT so với đột biến điểm trên PDGFRA), tuổi bệnh nhân (trẻ em so với người già) và bệnh di truyền đi kèm (tam chứng Carney, NF1 so với ngẫu nhiên). Tóm lại, 4 nhóm bệnh chính dường như cần phân biệt là: 1) GIST có đột biến KIT xuất phát từ bất cứ vị trí nào có kích thước bướu lớn và hầu hết những bài báo đều mô tả nhóm này, 2) Đột biến PDGFRA thường xuất hiện trên bướu dạng biểu mô ở dạ dày và có thể phát triển lên kích thước khổng lồ, nhưng lại có tiên lượng tốt. 3) GIST dạng trẻ em (dạng Carney) có thể gặp ở cả trẻ em và người lớn, bất kể có hay không có tam chứng Carney và dường như có biểu hiện bệnh học – lâm sàng và rối loạn phân tử khác biệt và 4) GIST liên quan NF-1 mà không có đột biến kinase và có khuynh hướng có diễn tiến lâm sàng thuận lợi hơn. 4 phân nhóm GIST chính này khác biệt không chỉ ở đặc điểm lâm sàng, biểu hiện mô bệnh học mà còn trong tiên lượng, cách thức lan tràn của bướu và sống còn toàn bộ.

GIST ở trẻ em và GIST ở người lớn dưới góc độ hệ thống TNM

GIST thường gặp ở bệnh nhân trên 50 tuổi. Tuy nhiên, ≤10% rường hợp GIST gặp ở bệnh nhân ≤40 tuổi tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. Đánh giá nhóm bệnh nhân này theo những y văn gần đây cho thấy GIST ở nhóm tuổi này thường gặp là GIST trẻ em với KIT tự nhiên (wild-type). Bướu có đặc tính gần giống với “sarcom mô đệm dạ dày” trên bệnh nhân với tam chứng Carney. Những bướu này khác

với thể người lớn ở nhiều đặc điểm. Bất kể biểu hiện sinh học, GIST trẻ em với biểu hiện tam chứng Carney triad có nguy cơ không đồng nhất. Đặc biệt, nhóm nguy cơ không có tương quan với tiên lượng bệnh và khả năng phát triển tái phát hay di căn. Đáng chú ý là 3 trên 6 bệnh nhân tử vong vì GIST có tam chứng Carney có bướu nguy cơ thấp so với 2 ở nhóm nguy cơ cao.

PHÂN TÍCH ĐỘT BIẾN CỦA BƯỚU^{[1],[6]}

Vì có một số đột biến phát hiện trên những bệnh nhân GIST dẫn đến các kinases không nhạy với imatinib, việc phân tích đột biến KIT và PDGFRA được khuyến cáo trước khi cân nhắc điều trị hỗ trợ với imatinib. Đột biến thường gặp khiến kháng trị với imatinib là đột biến điểm PDGFRA trên exon 18 thay thế Asp842Val, có thể chiếm đến 10% bướu GIST mổ được, nhưng chỉ khoảng 2% GIST tiến xa. Phân tích dưới nhóm trên nghiên cứu Z9001 và SSGXVIII/AIO cho thấy bệnh nhân có đột biến KIT exon 11 1 lợi khi điều trị imatinib hỗ trợ, trong khi lợi ích có thể không có trên đột biến KIT exon 9 hay GIST tự nhiên (wild-type). Những phân tích gần đây thường không đủ độ mạnh và không thể loại trừ tính hiệu quả có ý nghĩa lâm sàng. Điều đã được ghi nhận là ở những bệnh nhân GIST tiến xa được điều trị với imatinib, bệnh nhân có đột biến KIT exon 11 đáp ứng nhiều hơn và dài hơn so với những bệnh nhân có đột biến KIT exon 9 mutation hay GIST wild-type, nhưng nhiều bệnh nhân của hai nhóm sau cũng cho đáp ứng với GIST thể hiện bằng bệnh ổn định và do đó có thể có lợi với imatinib. Vì bệnh nhân GIST tiến xa có đột biến KIT exon 9 có thể cho đáp ứng kéo dài hơn với imatinib ở mức liều 800 mg/ngày so với mức liều chuẩn (400 mg/ngày) nên dường như những bệnh nhân với đột biến KIT exon 9 có thể đã nhận một mức liều dưới chuẩn trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị hỗ trợ.

Điều trị imatinib hỗ trợ có thể không khuyến cáo trên những bệnh nhân có đột biến thay thế Asp842Val trên PDGFRA. Neurofibromatosis type 1 làm tăng nguy cơ GIST, với biểu hiện thông thường là KIT và PDGFRA tự nhiên khi phân tích đột biến. Bệnh nhân có GIST liên quan đến NF-1 hiếm khi đáp ứng với imatinib và do đó những bệnh nhân có GIST liên quan NF-1 dường như không có lợi khi điều trị imatinib hỗ trợ. Hiện vẫn chưa rõ là những bệnh nhân GIST có KIT và PDGFRA có hưởng lợi từ điều trị imatinib hỗ trợ hay không.

THỰC TẾ LÂM SÀNG TẠI TP.HCM

Chúng tôi đã áp dụng khuyến cáo của NIH và sau này là NIH cải biên trong việc xác định nhóm bệnh nhân nguy cơ cao cần điều trị hỗ trợ. Hiện nay, phần lớn bệnh nhân được điều trị hỗ trợ 3 năm với mức liều 400mg/ngày cho tất cả nhóm bệnh nhân

nguy cơ cao theo phác đồ điều trị quốc gia. Chúng tôi vẫn chưa áp dụng biểu đồ nhiệt trong việc đưa ra tiên lượng cho từng bệnh nhân cụ thể. Hiện với những trường hợp điều trị hỗ trợ, việc xét nghiệm tìm đột biến *KIT* và *PDGFRA* để lựa chọn điều trị hỗ trợ hay không vẫn chưa thực hiện thường qui vì tỉ lệ đột biến thay thế Asp842Val trên *PDGFRA* là thấp.

KẾT LUẬN

Việc phân nhóm nguy cơ sau phẫu thuật trên bệnh nhân GIST là điều quan trọng, quyết định trong việc lựa chọn bệnh nhân cho điều trị hỗ trợ với imatinib. Hiện nay, có nhiều nhóm xác định yếu tố nguy cơ tái phát và tiên lượng khác nhau, nhưng bản phân loại nguy cơ thường được sử dụng là NIH cải biên của Joensuu và biểu đồ nhiệt có thể áp dụng để xác định nguy cơ cho từng cá thể. Một số bệnh nhân có đặc điểm lâm sàng nguy cơ cao cần cân nhắc điều trị hỗ trợ bất chấp kích thước bướu và chỉ số phân bào: vỡ bướu, phẫu thuật R1, bướu xâm lấn cơ quan lân cận hay xâm lấn thanh mạc, bướu mạc treo đa tổn thương. Có thể sử dụng xét nghiệm đột biến để xác định nhóm bệnh nhân có thể không hưởng lợi từ điều trị imatinib hỗ trợ là GIST có đột biến thay thế Asp842Val trên *PDGFRA* hay GIST thể trẻ em có liên quan NF-1 với *KIT* và *PDGFRA* tự nhiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrés Poveda, et al. (2017), "GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST)", *Cancer Treatment Reviews* 55 (2017); 107–119.
2. Joensuu, H. et al. (2012), "Adjuvant treatment of GIST: patient selection and treatment strategies", *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 9, 351–358.
3. Kjetil Søreide et al. (2016), "Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies", *Cancer Epidemiology* 40 (2016) 39–46.
4. Abbas Agaimy (2010), "Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting", *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3 (5):461-471.
5. Jonathan C Trent and Meenakshi P Subramanian (2014), "Managing GIST in the imatinib era: optimization of adjuvant therapy", *Expert Rev. Anticancer Ther.* 14(12), 1445–1459.
6. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. (2005) "Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up"; *Am J Surg Pathol* 2005; 29(1): 52-68.
7. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, et al. (2012) "Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts"; *Lancet Oncol* 2012; 3(3):265-74.
8. National Comprehensive Cancer Network! (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in OncologyTM: soft tissue sarcoma. 2018; Version 1. 2018.
9. International Union Against Cancer (UICC), Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Wiley; New York, NY, USA: 2009.

PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG THẤP TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN - HÀ NỘI

ĐÀO QUANG MINH¹, NGUYỄN VĂN TRƯỜNG²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng thấp tại bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 01/2016 đến 06/2018.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang.

Kết quả và bàn luận: Nghiên cứu 31 trường hợp ung thư trực tràng được thực hiện phẫu thuật nội soi. Tỷ lệ nam/nữ = 17/14, Tuổi trung bình là 63.7 ± 6.2 , hay gặp nhất trong nhóm trên 60 tuổi. Triệu chứng lâm sàng đa dạng, không đặc hiệu. Chất chỉ điểm ung thư CEA chỉ tăng ở 41.9% số trường hợp. Tỷ lệ u sùi và loét chiếm đa số 93.5%, CT và MRI đánh giá mức độ xâm lấn cơ thắt 42% và di căn xa 56.4%. Hạch kích thước trên 10mm có nguy cơ di căn trên 76.2%. Phẫu thuật ISR 21 trường hợp, Miles 3 trường hợp, 2 trường hợp làm hậu môn nhân tạo.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng thấp là khả thi và ưu điểm.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi, trực tràng, vét hạch.

ABSTRACT

Laparoscopic for low rectal cancer at Thanh Nhan - Ha Noi Hospital

Objectives: To evaluate the results of laparoscopic for low rectal cancer at Thanh Nhan hospital from January 2016 to June 2018.

Research method: Descriptive retrospective study.

Results and Discussion: 31 cases of rectal cancer were performed in laparoscopy. Rate of male/ female = 17/14, Average age was 63.7 ± 6.2 , the most common in the group over 60 years old. Various clinical symptoms, not specific. The incidence of CEA was only increased in 41.9% of cases. The incidence of tumors and ulcers was 93.5%, CT and MRI were 42% and 56.4%, respectively. Lymph nodes over 10mm have a 76.2% risk of metastasis. ISR 21 Case, 3 Miles Case.

Conclusion: Laparoscopic for low rectal cancer is feasible and beneficial.

Key words: Laparoscopic, rectum, lymph node.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng thấp là bệnh lý ác tính chiếm tỷ lệ cao khoảng 40 - 45% ung thư trực tràng. Điều trị đa mô thức kết hợp phẫu thuật và điều trị hỗ trợ, kết hợp hoặc không kết hợp hóa xạ trị trước mổ. Chỉ định điều trị ung thư trực tràng thấp phụ thuộc vào mức độ xâm lấn cơ thắt, giai đoạn u và một số yếu tố khác. Phương pháp phẫu thuật cắt trực tràng trước thấp, cắt trực tràng nối đại tràng ống hậu môn bảo tồn cơ thắt, cắt trực tràng kèm cắt cơ thắt trong và cắt bó sâu cơ thắt ngoài, phẫu thuật Miles... Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng thấp đã

được thực hiện tại nhiều nơi trên thế giới cũng như tại Việt Nam. PTNS đã chứng tỏ nhiều ưu điểm vừa đảm bảo về mặt ung thư, vừa ít xâm lấn giúp nhanh hồi phục sau mổ. Bệnh viện Thanh Nhàn Hà Nội đã triển khai phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng thấp cho nhiều trường hợp, đã đạt được kết quả đáng khích lệ. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: "Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng thấp tại bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội".

¹ PGS.TS. Giám đốc Bệnh viện - Chuyên khoa Ung Bướu - Ngoại Tiêu hóa - Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội

² ThS.BS. Khoa Ngoại Tiêu hóa - Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: gồm tất cả các trường hợp được chẩn đoán ung thư trực tràng thấp, được phẫu thuật nội soi tại bệnh viện Thanh Nhân – Hà Nội, từ 01/2016 đến 06/2018. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang, theo dõi dọc không đối chứng. Các chỉ số nghiên cứu: đặc điểm chung, triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, các phương pháp phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, biến chứng trong mổ, biến chứng sau mổ, số hạch di lấy được, tỷ lệ di căn hạch, tỷ lệ tái phát... Kết quả tái khám sau mổ: các trường hợp được điều trị hỗ trợ sau mổ, tái khám 3 tháng một lần, đánh giá các chỉ số theo mẫu nghiên cứu.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Về tuổi giới

Tuổi	Giới		Nữ	
	Nam	Nữ	n	%
< 40 tuổi	01	3.2	01	3.2
40-60	05	16	04	12.9
> 60 tuổi	11	35.5	09	29.1
Σ	17	54.8	14	45.2
Tuổi trung bình	63.7 ± 13.6			

Bảng 1. Liên quan tuổi và giới

Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	n	%
Đau bụng	18	58.1
Gày sút	09	29.1
Táo bón	13	41.9
Phân có nhày, máu	25	80.6
Đi ngoài nhiều lần	21	67.7
Thay đổi khuôn phân	26	83.8
Thay đổi thói quen ĐN	22	70.9

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng

Vị trí và mức xâm lấn

Khoảng cách	T1,2		T3		T4a		T4b		Σ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
5-6cm	03	9.7	08	25.8	02	6.4	00	00	13	41.9
4-5cm	02	6.4	11	36.5	01	3.2	01	3.2	15	48.4
< 4cm	01	3.2	01	3.2	00	00	01	3.2	03	9.70
Σ	06	19.3	20	64.5	03	9.7	02	6.4	31	100

Bảng 6. Vị trí và mức xâm lấn u

Xét nghiệm CEA

CEA (ng/ml)	n	%
< 5ng/ml	18	58.1
> 5ng/ml	13	41.9
Σ	31	100

Bảng 3. Chất chỉ điểm ung thư CEA

Nội soi đại trực tràng

Thể u	n	%
Thể u sùi	09	29.1
Thể loét	06	19.4
Thể sùi loét	14	45.2
Thể thâm nhiễm	01	3.2
Polyp ung thư	01	3.2

Bảng 4. Kết quả nội soi đại trực tràng

Kết quả CT Scanner và MRI

Tổn thương	n	%
XL vượt qua thành TT	08	25.8
XL tổ chức lân cận	03	9.7
XL cơ thắt trong	10	32.3
XL cơ thắt trong + ngoài	03	9.7
Hạch quanh trực tràng	16	51.6
Hạch dọc động mạch	08	25.8
Di căn tạng (gan, phổi)	02	6.4

Bảng 5. Kết quả CT và MRI

Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp	n	%
PT Cắt u tại chỗ	01	3.2
PT Cắt trước thấp	04	12.9
PT Miles	03	9.7
PT Schissel.R (ISR)	21	67.7
PT làm HMNT	02	6.4

Bảng 7. Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp chống căng, giảm áp

Phương pháp	n	%
Giải phóng Sigma	25	100
Giải phóng góc lách	06	24.0
Thắt mạch MTTD	25	100
Mở thông hồi tràng	01	4.0
Dẫn lưu trước xương cụt	25	100
Σ	25	100

Bảng 8. Phương pháp chống căng, giảm áp

Tạo hình đại tràng

Phương pháp	n	%
Không tạo hình	06	28.6
Tạo hình kiểu "J"	11	52.3
Tạo hình kiểu tận bên	04	19.1
Σ	21	100

Bảng 9. Tạo hình đại tràng

Tai biến trong mổ

Tai biến	n	%
TT phen TT-AD	01	3.2
Chảy máu	02	6.4
Tổn thương niệu quản	01	3.2
Tổn thương bàng quang	00	00
Tím quai ruột	01	3.1

Bảng 10. Tai biến trong mổ

Biến chứng sau mổ

Biến chứng	n	%
Bán tắc ruột sau mổ	02	6.4
Nhiễm trùng vết mổ	03	9.7
Dịch tồn dư	02	6.4
Rò miệng nối	03	9.7

Bảng 11. Biến chứng sau mổ

Kết quả mô bệnh học

Thẻ mô bệnh học	n	%
UTBMT- biệt hóa cao	08	25.8
UTBMT- biệt hóa vừa	19	61.3
UTBMT- biệt hóa thấp	02	6.4
UTBMT- Không BH	01	3.2
UTBM tuyến nhày	01	3.2

Bảng 12. Kết quả mô bệnh học

Số hạch lấy được và số hạch di căn

Loại u	Nhóm 1		Nhóm 2		Nhóm 3	
	n	%	n	%	n	%
Số hạch lấy được	185	48.4	160	41.9	37	9.7
Số hạch di căn	42	48.3	34	39.1	11	12.6
Số hạch trung bình	12.65 ± 4.82					
Số hạch di căn trung bình	5.63 ± 2.7					

Bảng 13. Nạo vét hạch

Kích thước hạch

Di căn Kích thước hạch	Hạch di căn		Hạch không DC		Σ	
	n	%	n	%	n	%
< 5mm	34	12.9	229	87.1	263	68.8
5 -10mm	37	37.7	61	62.3	98	25.7
> 10mm	16	76.2	5	23.8	21	5.5
Σ	87	22.8	295	77.2	382	100

Bảng 14. Kích thước hạch

Tỷ lệ tái phát

Tái phát	n	%
Tái phát tại chỗ	01	3.2
Di căn vùng	01	3.2
Di căn xa	01	3.2
Σ	03	9.7

Bảng 15. Tỷ lệ tái phát

Tiêu chuẩn Kirwan

Tiêu chuẩn Kirwan	n	%
Kiwan I	11	44
Kiwan II	08	32
Kiwan III	06	24
Kiwan IV	00	00
Kiwan V	00	00

BÀN LUẬN**Về tuổi và giới**

Ung thư trực tràng thấp hay gặp ở nhóm trên 60 tuổi, nam giới hay mắc hơn nữ. Nghiên cứu của chúng tôi nhóm trên 60 tuổi chiếm 64.5%, tuổi trung bình của nhóm là 63.7 ± 13.6 , tỷ lệ nam/nữ khoảng 1.2. Tác giả Trương Vĩnh Quý nghiên cứu 52 trường hợp tại Bệnh viện TW Huế tỷ lệ trên 60 tuổi là 65.4% và nam/nữ là 1.17.^[1]

Lâm sàng và cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng đi ngoài phân nhày máu chiếm 80.6%, thay đổi khuôn phân chiếm tỷ lệ 83.8% dù đây không phải là triệu chứng đặc hiệu nhưng rất có ích, có tính chỉ điểm trong tầm soát ung thư đại trực tràng nói chung. Các triệu chứng lâm sàng có tác động lớn tới quyết định nội soi đại tràng vì nội soi vẫn là thăm dò có xâm lấn và cần chuẩn bị, thường gây tâm lý ngại thực hiện ở người bệnh. Tác Nguyễn Hoàng Minh, nghiên cứu 96 trường hợp tại bệnh viện K, tỷ lệ phân nhày máu 80.2%, thay đổi khuôn phân 87.5%.^[2]

Xét nghiệm chất chỉ điểm ung thư CEA, có 41.9% số trường hợp tăng CEA trên 5ng/ml cho thấy độ nhạy của CEA không cao và thường được dùng để theo dõi sau mổ hơn. Theo tác giả Trần Anh Cường nghiên cứu 116 trường hợp, tỷ lệ tăng CEA đạt 46.6%. Nội soi đại trực tràng: hình ảnh u thể sùi và loét chiếm đa số 93.6% ngoài ra còn gặp ung thư tế bào nhẵn, polyp ung thư hóa. Thể u thâm nhiễm cứng hiếm gặp và khó chẩn đoán, tác giả Trương Vĩnh Quý nghiên cứu 52 trường hợp thì chỉ có 2 trường hợp u thâm nhiễm cứng. Nghiên cứu câu tác tác giả Schissel.R thể u thâm nhiễm cứng chỉ khoảng 4-5%^[1,3].

Chẩn đoán hình ảnh: đối với ung thư trực tràng thực hiện MSCT và MRI thường quy nhằm hai mục tiêu đánh giá mức độ xâm lấn tại chỗ, xâm lấn cơ thất và mức độ di căn xa, trường hợp có di căn xa có thể làm thêm PET/CT. Tất cả các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi đều được làm MSCT và MRI. Có 25.8% trường hợp có xâm lấn vượt thành trực tràng, trong đó 9.7% xâm lấn tổ chức lân cận. Tỷ lệ xâm lấn cơ thất khoảng 42%, trong đó xâm lấn cơ thất trong là chính 32.3%, có 9.7% xâm lấn cả hai cơ thất. Tỷ lệ phát hiện hạch quanh trực tràng và dọc động mạch khoảng 77.4%. có 2 trường hợp phát hiện di căn xa (gan, phổi) trong đó một trường hợp xâm lấn xung quanh rộng và một trường hợp di căn kiểu nhảy cóc. Tác giả Nguyễn Hoàng Minh nghiên cứu cho thấy MRI có độ nhạy 94.7%, độ đặc hiệu 90.5% trong đánh giá mức độ xâm lấn và di căn hạch^[2].

Liên quan vị trí và mức độ xâm lấn: khoảng cách u tới rìa hậu môn được khẳng định qua nội soi và hình ảnh MSCT/MRI, có 13 trường hợp (41.9%) u cách rìa hậu môn 5-6cm, 15 trường hợp (48.4%) u cách 4-5cm và 3 trường hợp u cách dưới 4cm. Liên quan giữa vị trí u và xâm lấn thì 4 trường hợp u trên 4cm có mức xâm lấn T4b. Theo tác giả Trần Anh Cường thì u trực tràng cao thì mức xâm lấn, di căn hạch tăng 3.6 lần so với thấp^[3].

Kết quả phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật: tùy vào vị trí và mức độ xâm lấn khối u và tình trạng toàn thân, chúng tôi lựa chọn các phương pháp khác nhau. Có 1 trường hợp polyp lớn ung thư hóa, khảo sát chưa thấy xâm lấn và hạch quanh trực tràng, chúng tôi tiến hành cắt hết niêm mạc và gửi điều trị sau mổ. Có 4 trường hợp được cắt trước thấp, 21 trường hợp được thực hiện phẫu thuật cắt cắt gian cơ thất -ISR (phẫu thuật Schissel.R). Vẫn còn 3 trường hợp phải thực hiện phẫu thuật Miles và 2 trường hợp chỉ làm được hậu môn nhân tạo do giai đoạn muộn và thể trạng yếu. Hiện nay các nghiên cứu cho thấy u trực tràng hiếm khi di căn xuống dưới 2cm, thường di căn ngang nhiều và mức độ xâm lấn cơ thất sẽ quyết định phương pháp phẫu thuật. Tác giả Akasu T và Cs trong nghiên cứu công bố 2008 tại Nhật Bản cho rằng đã đến lúc nói không với hậu môn nhân tạo, còn tác giả Schissel.R lại dẫn ra những trường hợp làm hậu môn nhân tạo cơ học^[4,5].

Về chống căng và giảm áp: việc phẫu tích cắt động mạch treo tràng dưới sát gốc, giải phóng đại tràng sigmoid trong một số trường hợp là đủ để đưa đại tràng xuống nối tại ống hậu môn, một số trường hợp phải giải phóng đại tràng góc lách. Về mở thông hồi tràng ra da giảm áp miệng nối có 1 trường hợp, đây là trường hợp bệnh nhân trẻ 35 tuổi có hoa trĩ trước mổ, phẫu thuật sau hóa trị 2 tuần nhận xét thấy quai đại tràng có nề nên chúng tôi giảm áp chủ động, nhưng sau đó bệnh nhân vẫn bị biến chứng rò trực tràng âm đạo. Chúng tôi thực hiện dẫn lưu trước xương cụt ra ngoài qua lỗ trocar vùng hố chậu phải 100%. Tác giả Ung Văn Việt nghiên cứu chỉ ra rằng việc dẫn lưu hồi tràng ra da không làm giảm nguy cơ xì bục nhưng có tác dụng làm giảm nguy cơ phải mổ lại khi bị xì bục^[6].

Về tạo hình đại tràng: có 23.8% trường hợp không tạo hình đại tràng, 47.6% trường hợp tạo hình kiểu "J", có 19.4% tạo hình kiểu tận bên. Việc tạo hình đại tràng hay không dựa vào nhiều yếu tố: tần suất đi ngoài trước phẫu thuật, chức năng cơ thất, chiều dài đại tràng sau cắt, độ dày mạc treo đại tràng, đường kính của đại tràng, đường kính khung chậu... Trong nghiên cứu này các trường hợp dưới 60 tuổi, có tần suất đi ngoài dưới 2 lần một ngày

chúng tôi không thực hiện tạo hình đại tràng mà nối thẳng đại tràng với ống hậu môn. Trường hợp tại hình đại tràng được chia thành 2 nhóm, tạo hình kiểu “J” và kiểu tận bên, phụ thuộc vào chiều dài đại tràng sau cắt, độ dày mạc treo và đường kính khung chậu. Khi mắc ung thư trực tràng ít nhiều sẽ xảy ra ứ đọng dòng lưu động đại tràng, với hầu hết các trường hợp chúng tôi nhận thấy đường kính đại tràng đều giãn trên 5cm do đó yếu tố đường kính đại tràng ít tác động tới phương pháp tạo hình trong nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Schissel.R chủ trương tạo hình đại tràng dựa vào chiều dài đại tràng sau cắt so với rìa hậu môn, trên 5cm thì tạo hình “J”, dưới 5cm thường rạch dọc khâu ngang^[4].

Về tai biến trong mổ: tai biến xảy ra với nhóm phẫu thuật bảo tồn cơ thắt và phẫu thuật miles, với các tổn thương của niệu quản, bàng quang, phân trực tràng âm đạo hoặc tổn thương tím quai ruột. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp bị chảy máu, 1 trường hợp tổn thương niệu quản, 1 trường hợp tổn thương bàng quang và 1 trường hợp có tím quai ruột phải tiến hành giải phóng thêm đại tràng góc lách để hạ xuống thấp. Nghiên cứu của tác giả Mai Đình Điều tỷ lệ biến chứng khoảng 3%, tỷ lệ biến chứng của chúng tôi cao hơn do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn. Tác giả Portier G và cs thì tỷ lệ tai biến trong mổ dao động 3.6-5%^[7,8].

Về biến chứng sau mổ: thường gặp các biến chứng như bán tắc ruột (2 trường hợp), nhiễm trùng vết mổ (3 trường hợp) và dịch tồn dư (2 trường hợp) và biến chứng rò miệng nối (3 trường hợp). Biến chứng rò miệng nối là biến chứng rất quan ngại, làm cho người bệnh đối mặt với nguy cơ phải phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo, biến chứng này thường xảy ra ở các trường hợp có dịch tồn dư dẫn lưu không tốt. Chúng tôi xử trí bằng xoay ống dẫn lưu, chọc hút dịch qua siêu âm, tăng cường kháng sinh và hút liên tục dẫn lưu trước xương cụt.

Về mô bệnh học: kết quả mô bệnh học sau mổ đa số là ung thư biểu mô tuyến, với các thể biệt hóa khác nhau, chiếm đa số là thể biệt hóa vừa 61.3%. Các trường hợp đều lấy được trên 12 hạch. Số hạch trung bình lấy được là 12.65 ± 4.82 , số hạch di căn là 5.63 ± 2.7 . Nhóm u càng cao thì tỷ lệ xâm lấn xung quanh và di căn hạch càng mạnh. Hạch có kích thước trên 10mm thì tỷ lệ bị di căn khoảng 76.2%. Nghiên cứu của tác giả Trần Anh Cường, hạch trên 10mm tỷ lệ di căn 84.4%^[3].

Về tái khám: dù thời gian theo dõi chưa lâu nhưng chúng tôi đã ghi nhận 1 trường hợp tái phát

tại chỗ và 2 trường hợp xâm lấn di căn. Về khả năng tự chủ cơ thắt các trường hợp đều có điểm Kirwan dưới 3 và tốt lên theo thời gian.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trương Vĩnh Quý “Đánh giá kết quả điều trị triệt căn ung thư trực tràng thấp bằng phẫu thuật nội soi bảo tồn cơ thắt”, luận án tiến sĩ, Đại học Y Huế - 2018.
2. Nguyễn Hoàng Minh “Di căn hạch trong ung thư trực tràng đối chiếu với mô bệnh học và MRI”, luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội – 2017.
3. Trần Anh Cường “Đặc điểm di căn hạch và kết quả phẫu thuật ung thư trực tràng tại bệnh viện K”, luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội – 2017.
4. Schiessel R, Novi G, Holzer B. Technique and Long-Term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1858-1867.
5. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S. Intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma: Univariate and Multivariate analyses of risk factors for recurrence. *Annals of surgical oncology* 2008; 15(10): 2668-2676.
6. Ung Văn Việt “Vai trò của mở thông hồi tràng trong phẫu thuật nội soi cắt nối thấp trong điều trị ung thư trực tràng thấp”, luận án tiến sĩ, ĐH Y Dược TP Hồ Chí Minh – 2017.
7. Mai Đình Điều “Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng”, luận án tiến sĩ, Đại học Y Huế - 2015.
8. Portier G, Ghouti L, Kirzin S. Oncological outcome of ultra-low coloanal anastomosis with and without intersphincteric resection for low rectal adenocarcinoma. *British journal of surgery* 2017; 94: 341-435.
9. Rullier E, Cunha A. SA, Couderc P. Laparoscopic intersphincteric resection with coloplasty and coloanal anastomosis for mid and low rectal cancer. *British journal of surgery* 2013; 90: 445-451.
10. Yamada K, Ogata S, Saiki Y. Functional results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *British journal of surgery* 2007; 94: 1272-1277.

CÁC YẾU TỐ GÓP PHẦN CẢI THIỆN TIÊN LƯỢNG UNG THƯ TRỰC TRÀNG

CUNG THỊ TUYẾT ANH¹, PHẠM HOÀNG QUÂN², QUAN ANH TIẾN²

TÓM TẮT

Để cải thiện tiên lượng ung thư trực tràng, cần chú ý đến các yếu tố liên quan đến chẩn đoán và điều trị. Chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh và đánh giá toàn bộ khung đại tràng để có kế hoạch điều trị hợp lý. Quyết định điều trị nên dựa trên nhóm làm việc đa chuyên khoa. Điều trị tân hỗ trợ làm giảm tái phát tại chỗ tại vùng và giảm tác dụng phụ của xạ trị so với điều trị hỗ trợ. Theo đó, đánh giá mức độ đáp ứng với hóa xạ trị tân hỗ trợ có thể làm thay đổi quyết định điều trị tiếp theo. Khi phẫu thuật, cần đánh giá chất lượng của kỹ thuật TME và khảo sát ít nhất 12 hạch. Phát hiện bệnh sớm, thông qua tầm soát giúp điều trị hiệu quả hơn. Các điều trị toàn thân đang hướng đến cải thiện tỷ lệ di căn xa.

ABSTRACT

To improve outcomes in rectal cancer, factors concerning diagnosis and treatment need to be noticed. Accurate initial staging and assessment of the entire colorectum can lead to reasonable treatment strategies. Treatment decision should be made by colorectal cancer multidisciplinary team. Neoadjuvant treatment is required to obtain the optimization of locoregional control while minimizing the side effects of radiotherapy. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy may change the following strategies. Total mesorectal excision (TME) quality is a factor of surgical quality control. At least 12 lymph nodes should be examined. Early diagnosis of rectal cancer through screening programmes considerably improves survival. Identifying further systemic treatment to reduce metastases remains an important issue.

Key words: Rectal cancer, total mesorectal excision, neoadjuvant treatment, multidisciplinary team.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là loại ung thư thường gặp trên thế giới. Tại Việt Nam, ung thư trực tràng xếp hàng thứ 6 về tỉ lệ mắc bệnh. Đây là loại bệnh có tiên lượng tương đối tốt so với các loại ung thư khác của ống tiêu hóa nếu được điều trị đúng đắn.

Trong vòng vài thập kỷ qua, đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị ung thư trực tràng theo hướng sát hợp với từng trường hợp cụ thể. Điều quan trọng là, làm sao để vận dụng hiệu quả những lý luận đó vào thực tiễn nhằm giúp bệnh nhân được hưởng lợi ích cao nhất. Bài tổng quan sau đây đưa ra một số vấn đề cần lưu ý trong tiếp cận ung thư trực tràng giai đoạn khu trú tại chỗ tại vùng, góp phần cải thiện tiên lượng bệnh.

Đánh giá chính xác giai đoạn bệnh

Đánh giá chính xác hoặc gần chính xác giai đoạn bệnh bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh nhằm phân nhóm nguy cơ và dự trù kế hoạch điều trị phù hợp nhất. Điều này khác với quan điểm

trước đây khi bệnh nhân được mổ bụng thám sát và tính toán hướng điều trị sau đó.

Hiện tại, so với CT scan vùng chậu có cản quang, MRI có nhiều ưu điểm hơn, được xem là phương tiện đầu tay trong chẩn đoán giai đoạn bệnh. MRI đánh giá mức độ xâm lấn của bướu vào thành ruột, mạc treo trực tràng và các cấu trúc khác thuộc vùng chậu. Từ đó tiên đoán được khả năng diện cắt vòng (CRM) dương tính. Ngoài ra, MRI còn giúp biết được tình trạng bướu xâm nhập mạch máu ngoài thành ruột (EMVI), xâm lấn cơ thắt, cơ nâng hậu môn, số lượng và tính chất hạch vùng.

Trước đây, siêu âm qua ngã nội soi được xem là phương tiện tiêu chuẩn để đánh giá ung thư trực tràng. Tuy nhiên, hạn chế của phương tiện này là không khảo sát được bướu xâm lấn đến mô mỡ, mạc treo trực tràng và xâm lấn các cơ quan lân cận. Nó cũng khó thực hiện khi bướu gây bí tắc gần hoàn toàn lòng ruột. Hiện tại, vai trò của siêu âm qua ngã nội soi chỉ còn khu trú trong việc phân biệt bướu T1, T2 so với T3. Những trường hợp T1 có thể xem xét chỉ định cắt bướu tại chỗ^[6].

¹ PGS.TS. Bộ môn Ung thư Đại học Y dược TP.HCM

² Bộ môn Ung thư Đại học Y dược TP.HCM

Dựa vào những tiêu chuẩn trên, từ nghiên cứu MERCURY, ESMO 2017 đã đưa ra khuyến cáo phân nhóm nguy cơ ung thư trực tràng trước điều trị^[6].

Bảng 1. Phân nhóm nguy cơ ung thư trực tràng trước điều trị^[6]

Nhóm nguy cơ	Bướu	Vị trí	Hạch vùng	MRF*	EMVI*
Rất sớm	cT1	Bất kì	cN0	(-)	(-)
Sớm	cT1 – cT2	Bất kì	cN0	(-)	(-)
	cT3a/b	1/3 giữa/trên			
Trung bình	cT3a/b	1/3 thấp	cN0	(-)	(-)
		1/3 giữa/trên	cN1-cN2		
Xấu	cT3c/d	Rất thấp, nguy cơ xâm lấn cơ nâng hậu môn 1/3 giữa	cN1 - cN2 xâm lấn ngoài hạch	(-)	(+)
Rất xấu	cT3, cT4			(+)	

MRF: Cân mạc trực tràng (mesorectal fascia)

EMVI: Xâm lấn mạch máu ngoài thành ruột (Extramural vascular invasion)

Đánh giá toàn bộ khung đại tràng qua nội soi

Có 3 - 5% trường hợp tồn tại ung thư thứ hai ở vị trí khác trên khung đại tràng. Do đó, việc đánh giá toàn bộ khung đại tràng là điều cần thiết, vì chiến lược điều trị có thể thay đổi đối với trường hợp xuất hiện hai ung thư. Lý tưởng nhất vẫn là nội soi toàn bộ khung đại tràng bằng ống soi mềm. Tuy nhiên, điều này không khả thi khi bướu bít tắc hoàn toàn trực tràng.

Nội soi ảo bằng CT để đánh giá phần đại tràng còn lại có vài hạn chế. Việc chuẩn bị bệnh nhân mất nhiều thời gian. Những yếu tố dẫn đến dương tính giả bao gồm còn chất lỏng hoặc phân trong đại tràng, các nếp gấp ruột. Nếu có sang thương nghi ngờ thì không thể sinh thiết được^{[9],[14]}. Đối với những trường hợp không khảo sát được trước mổ, nên nội soi toàn bộ đại tràng trong vòng 6 tháng sau phẫu thuật.

Điều trị tân hỗ trợ

Kết quả của hóa-xạ trị trước mổ ung thư trực tràng từ nghiên cứu CAO/ARO/ AIO-94 đã làm thay

đổi quan điểm điều trị trước đó. So với hóa -xạ trị sau mổ, mặc dù không làm tăng tỉ lệ sống còn toàn bộ, nhưng hóa-xạ đồng thời trước mổ làm giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng (6% so với 13%) và tác dụng phụ do xạ trị (27% so với 40%)^[14]. Đặc biệt, khi bướu ở trực tràng thấp, hóa xạ trước mổ còn giúp gia tăng tỉ lệ bảo tồn cơ thắt hậu môn. Xạ trị vùng chậu 45 - 50Gy, phân liều 1.8 - 2Gy và hóa trị đồng thời với 5-FU hoặc capecitabine được chỉ định cho bướu T4, CRM dương tính hoặc bướu T3 ở đoạn thấp và rất thấp^[6]. Một lựa chọn khác, xạ trị ngắn hạn trước mổ theo trường phái Bắc Âu (5Gy x 5 ngày liên tiếp) được thực hiện trước phẫu thuật 1 tuần, nếu bướu T3 ở trực tràng giữa và trên, CRM âm tính. Sử dụng mô thức này không đánh giá được đáp ứng của bướu^[6,7].

Như vậy, điều trị tân hỗ trợ nên được áp dụng cho nguy cơ từ trung bình đến rất xấu.

Đánh giá đáp ứng của hóa-xạ trị trước mổ

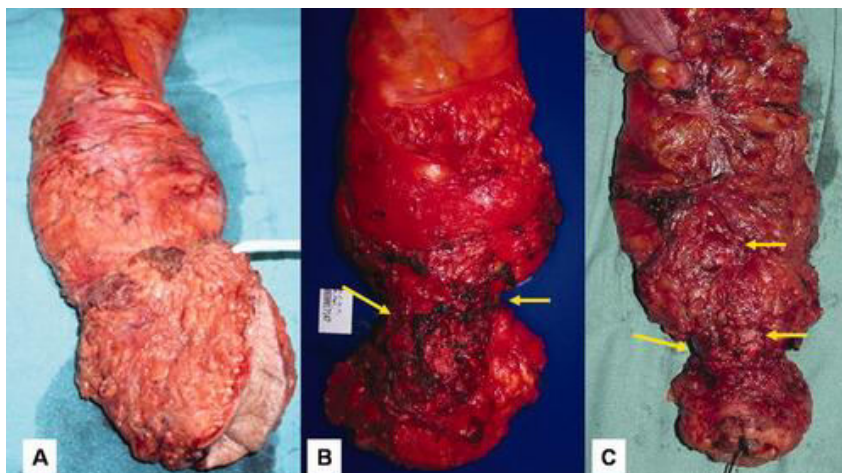
Các phương tiện đánh giá đáp ứng với điều trị tân hỗ trợ bao gồm thăm khám trực tràng, nội soi trực tràng và MRI vùng chậu. Mức độ đáp ứng lâm sàng và đáp ứng trên mô bệnh học vẫn chưa được tương đồng. Một phân tích gộp 33 nghiên cứu gồm 1556 trường hợp cho thấy, hình ảnh MRI trên xung T2 và diffusion kết hợp với kinh nghiệm người đọc có thể giúp đánh giá tốt mức độ đáp ứng của bướu^[17]. Kết quả từ một nghiên cứu khác, khi phối hợp bộ ba lâm sàng, nội soi trực tràng và MRI, khả năng dự đoán đáp ứng hoàn toàn chính xác đến 98%. Ngược lại, khi chẩn đoán lâm sàng còn bướu, vẫn có 15% trường hợp đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học^[10].

Đánh giá đáp ứng của hạch vùng vẫn còn là thách thức đối với các nhà chẩn đoán hình ảnh. Theo đồng thuận của Hiệp hội chẩn đoán hình ảnh tiêu hóa châu Âu (ESGAR), tất cả hạch có trực ngắn < 5mm được xem là lành tính, những hạch ≥5mm thì không có tiêu chuẩn đáng tin cậy và nên xem là hạch ác tính^[2].

Mức độ đáp ứng trên lâm sàng có thể làm thay đổi quyết định điều trị tiếp theo. Ở một số trung tâm, những trường hợp bướu đáp ứng hoàn toàn có thể theo dõi định kỳ mà không cần phẫu thuật ngay.

Đánh giá đại thể bệnh phẩm cắt mạc treo trực tràng

Kĩ thuật cắt bỏ mạc treo trực tràng (TME) nâng tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm từ 50% lên tới 80%, tỉ lệ tái phát tại chỗ giảm còn 4% so với cắt bướu đơn thuần. Đây là tiêu chuẩn vàng trong phẫu thuật ung thư trực tràng



Hình 1. Các mức độ của kỹ thuật TME^[5]

(A) TME hoàn thiện

(B) TME hoàn thiện một phần: đường phẫu tích chạm vào cơ nâng hậu môn (mũi tên)

(C) TME không hoàn thiện: đường phẫu tích chạm vào cơ nâng hậu môn và lớp cơ trực tràng (mũi tên)

Chất lượng của kỹ thuật TME-được ESMO chia làm 3 mức độ - là yếu tố quan trọng đo lường chất lượng cuộc mổ và tiên lượng bệnh nhân. Mẫu bệnh phẩm mạc treo ở dạng một khối phòng, bề mặt trơn láng, không có vết cắt xâm phạm sâu quá 5mm, diện cắt đầu xa tròn, không nhọn, diện cắt vòng quanh trực tràng trơn láng được xem là TME hoàn thiện. Ngược lại nếu mạc treo không phòng, bề mặt nhám nhỡ, nhiều vết cắt xâm phạm làm lộ lớp cơ chính, diện cắt đầu xa hình chóp, thì được xem là TME không hoàn thiện. Những trường hợp còn lại được xếp vào TME hoàn thiện một phần^[6].

Khảo sát càng nhiều hạch càng tốt

Vào năm 1990, trong Hội nghị tiêu hóa thế giới tại Sydney, hai tác giả Scott và Grace báo cáo số hạch trung bình thu thập được bằng nhìn và sờ mạc treo ruột trước và sau ngâm trong dung dịch tan mỡ là 6 và 18 hạch ở 103 trường hợp^[15]. Nếu chỉ khảo sát 6 hạch trên mỗi bệnh nhân thì phát hiện được 26/50 ca có di căn hạch. Còn nếu khảo sát 13 hạch trên mỗi bệnh nhân, thì tỉ lệ phát hiện di căn hạch lên tới 47/50 trường hợp. Như vậy số hạch lấy được càng nhiều thì càng làm giảm tỉ lệ hạch âm tính giả. Do đó, vào năm 2001, tác giả Nelson và cộng sự ngoại suy rằng nếu khảo sát 12 hạch, thì khả năng phát hiện chính xác xếp hạng hạch là 90%^[12]. Từ đó, các hướng dẫn lâm sàng đều đồng ý áp dụng con số 12 hạch. Nhiều hướng dẫn về sau đưa ra khuyến cáo thu thập từ 7-40 hạch^[8].

Số lượng hạch thu thập có liên quan chặt chẽ đến tiên lượng sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ. Số hạch càng nhiều thì tiên lượng càng tốt, nhất là ở giai đoạn II. Số hạch càng nhiều thì khả năng hạch âm tính (pN0) càng giảm và giai đoạn III càng tăng. Năm 2010, theo Baxter, giai đoạn bệnh tăng khi thu thập dưới 5-7 hạch; từ 8-30 hạch sự gia tăng giai đoạn không còn đáng kể^[1].

Trên thực tế lâm sàng, cắt lọc đủ 12 hạch cho tất cả các trường hợp không phải là điều đơn giản. Một số nghiên cứu đã chỉ ra các yếu tố ảnh hưởng đến số lượng hạch thu thập. Về yếu tố bướu, carcinôm kém biệt hóa có tính sinh miễn dịch cao, gây đáp ứng ở nhiều hạch lymphô. Khi bướu ở manh tràng, số lượng hạch thu được là nhiều nhất, con số này giảm dần cho đến trực tràng là ít nhất. Những trường hợp được hóa-xạ trị trước mổ thì số lượng hạch thu được còn ít hơn nữa^[8].

Bệnh nhân càng cao tuổi, số hạch thu thập càng thấp, do đáp ứng miễn dịch ở người già kém. Ngoài ra, các phẫu thuật viên thường có xu hướng giảm độ rộng phẫu thuật ở bệnh nhân lớn tuổi để hạn chế các biến chứng hậu phẫu.

Về mối tương quan chủ bướu, ở bệnh nhân có mất ổn định vi vệ tinh (MSI – H), hay khiếm khuyết gen sửa chữa bất cặp sai (MMR), các đáp ứng miễn dịch gia tăng, dẫn đến số lượng hạch phản ứng cũng tăng theo^[8].

Cuối cùng, cuộc mổ được thực hiện bởi các phẫu thuật viên được đào tạo bài bản, bệnh phẩm được cất lọc bởi bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm cũng là yếu tố làm gia tăng số lượng hạch cần thu thập. Trong quá trình cất lọc, sử dụng dung dịch tan mỡ giúp thu được nhiều hạch hơn^[8].

Chính vì có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến số lượng hạch thu thập, các bệnh viện, phẫu thuật viên và bác sĩ giải phẫu bệnh ở Hoa Kỳ đã tranh luận nảy lửa về việc có nên dùng số lượng hạch để đánh giá chất lượng cuộc mổ hay không. Dẫu vậy, số lượng hạch cũng đã tăng đáng kể từ khi tiêu chí này được áp dụng trong quản lý chất lượng điều trị ung thư đại trực tràng^[8].

Các nỗ lực cải thiện tiên lượng sống còn

Tổng hợp các nghiên cứu ngẫu nhiên cho thấy, với các tiến bộ điều trị hiện tại, tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng giảm đáng kể nhưng tỉ lệ di căn xa không thay đổi nhiều. Theo phân tích gộp của tác giả Petrelli, không có sự khác biệt về tỉ lệ di căn xa ở nhóm có và không có hóa trị sau mổ. Khi phân tích dưới nhóm, lợi ích của hóa trị chỉ đạt được trong nhóm ung thư ở 1/3 trên trực tràng^[13].

Các nghiên cứu hóa-xạ trước mổ chỉ ra rằng bước đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (pCR) là một yếu tố tiên lượng tốt đối với sống còn^[11]. Do đó, những nỗ lực hiện tại nhằm làm tăng tỉ lệ đáp ứng của bước với điều trị trước mổ. Kéo dài thời gian sau chấm dứt hóa-xạ trị đến lúc phẫu thuật là một lựa chọn. Khoảng thời gian từ 10 – 11 tuần giúp đạt hiệu quả cao nhất trên đáp ứng hoàn toàn về mặt mô học (pCR), đây là kết quả nghiên cứu từ 1593 trường hợp ung thư trực tràng tại Hà Lan^[16].

Sử dụng các phác đồ hóa trị tăng nhạy xạ mạnh tay, gồm oxaliplatin, irinotecan, cetuximab cũng không làm tăng tỉ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ nhưng độc tính tăng cao, tỉ lệ bệnh nhân hoàn tất điều trị thấp so với các thuốc hóa trị truyền thống.

Nghiên cứu pha 2 tăng cường hóa trị mFOLFOX6 sau hóa-xạ đồng thời và trước phẫu thuật so sánh tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (pCR) khi sử dụng 2, 4 hoặc 6 chu kỳ hóa trị đối với nhóm chứng. Tỉ lệ này tăng dần từ 18% - 38% có ý nghĩa thống kê ($p=0.0036$) theo số chu kỳ hóa trị nhưng không làm gia tăng biến chứng phẫu thuật^[4].

Tầm soát và phát hiện sớm

Đối với những trường hợp ung thư trực tràng giai đoạn I- II, tỷ lệ sống còn 5 năm đạt 95%. Con số này sụt xuống còn 64%, 42% và 25% nếu bệnh ở giai đoạn IIIA, IIIB, IIIC. Một chương trình tầm soát phát hiện những tổn thương tiền ung và ung thư giai đoạn sớm giúp điều trị hiệu quả hơn và làm giảm

gánh nặng lên hệ thống y tế. Tại Hoa Kỳ, xuất độ tử vong do ung thư đại trực tràng giảm xuống 2,7% mỗi năm, song song với đó là phân bố giai đoạn bệnh chuyển từ giai đoạn trễ sang giai đoạn sớm. Để đạt được thành tựu này, người ta cho rằng hơn 50% là nhờ vào thành công của việc tầm soát.

Có nhiều phương pháp tầm soát ung thư đại trực tràng bao gồm nội soi khung đại tràng, nội soi đại tràng sigma-trực tràng, nội soi ảo hoặc tìm máu ẩn trong phân. Từng phương pháp đều có thể làm giảm xuất độ tử vong do ung thư đại trực tràng. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (ACS), thời điểm nên bắt đầu tầm soát là 50 tuổi, phương tiện nên lựa chọn đầu tay là nội soi đại tràng, nếu kết quả bình thường có thể lặp lại mỗi 10 năm. Tại Việt Nam hiện tại chưa có chương trình quốc gia để tầm soát ung thư đại trực tràng. Đa số các trường hợp tầm soát vẫn là tự ý. Do đó cần phổ biến thông tin, kiến thức rộng rãi hơn nữa để nâng cao ý thức cho cộng đồng trong việc tầm soát ung thư đại trực tràng.

Một điểm cần lưu ý, bệnh nhân đến khám ngay khi có triệu chứng không đồng nghĩa với việc phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm. Các triệu chứng này thường gây ra bởi bước thể hung hãn, diễn tiến nhanh.

Làm việc nhóm đa chuyên khoa

Tại Liên minh châu Âu (EU), phương pháp làm việc nhóm đa chuyên khoa (MDT) đã có từ 2 thập kỷ qua, không chỉ ở cấp bệnh viện, cấp quốc gia, mà còn ở toàn EU. Điều này đã giúp cải thiện tiên lượng ung thư trực tràng đáng kể so với tình hình điều trị không thống nhất của Hoa Kỳ. Cụ thể, từ 10 năm trước, tỉ lệ mở đại tràng ra da ở EU là 25-35% trong khi tỉ lệ này ở Hoa Kỳ hiện nay vẫn còn tới 50%. Tỉ lệ CRM dương tính chỉ có 3-11% ở EU so với Hoa Kỳ là 17%.

Năm 2011, Hoa Kỳ học tập kinh nghiệm của EU, bắt đầu thành lập Chương trình cấp phép cấp quốc gia về điều trị ung thư trực tràng (National Accreditation Program for Rectal Cancer (NAPRC)) nhằm chuẩn hóa MDT trong cả nước về ung thư trực tràng, từ đó làm giảm tỉ lệ mở hậu môn nhân tạo, giảm CRM dương tính, tăng sống còn không bệnh, và cải thiện chất lượng sống.

Đến năm 2017, chương trình này bắt đầu được thẩm định và cấp phép cho các bệnh viện đạt chuẩn. Theo như NAPRC, nhóm phối hợp đa chuyên khoa bao gồm: phẫu thuật viên, bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, bác sĩ giải phẫu bệnh, bác sĩ hóa trị, và bác sĩ xạ trị^[3].

KẾT LUẬN

Để đạt được tiên lượng tốt trong điều trị ung thư trực tràng giai đoạn khu trú tại chỗ tại vùng, cần vận dụng tốt các yếu tố trong quá trình chẩn đoán và điều trị. Chẩn đoán giai đoạn bệnh chính xác và bước đầu tiên hiện diện đồng thời (nếu có) giúp bác sĩ ung thư dự trù kế hoạch điều trị hợp lý. Bệnh được phát hiện càng sớm, thông qua chương trình tầm soát, thì điều trị càng hiệu quả. Quyết định điều trị nên được thông qua bởi nhóm làm việc đa chuyên khoa. Đối với trường hợp nguy cơ trung bình và cao, điều trị tân hỗ trợ đạt được nhiều lợi ích về giảm tỉ lệ tái phát và giảm tác dụng phụ của xạ trị. Kéo theo đó, việc đánh giá đáp ứng lâm sàng với hóa xạ trị trước mổ có thể làm thay đổi chiến lược điều trị tiếp theo. Trong quá trình phẫu thuật, kỹ thuật TME được thực hiện đúng quy chuẩn, thu thập ít nhất 12 hạch có ảnh hưởng rõ rệt đến tiên lượng bệnh nhân. Các nghiên cứu về điều trị toàn thân nhằm nỗ lực cải thiện tỷ lệ di căn xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baxter NN , Ricciardi R, Simunovic M et al.(2010): An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data, *Dis Colon Rectum*, 53,65- 70.
2. Beets-Tan RGH1, Lambregts DMJ2, Maas M (2018), Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting, *Eur Radiol*, 28(4),1465-1475.
3. Commission on Cancer, The National Accreditation Program for Rectal Cancer Standards Manual (2017 edition), <http://www.Facs.org/Quality-Programs/Cancer/Naprc/Standards>.
4. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al (2015), Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial,*Lancet Oncol.*,16(8), 957-66.
5. García-Granero E, Faiz O, Muñoz E et al (2009), Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer: a useful tool for improving quality control in a multidisciplinary tea, *Cancer* , 115 , 3400 – 3411.
6. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al (2017), Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*, 28 (suppl_4), iv22-iv40.
7. Glynne-Jones R, Tan D, Moran B, et al (2014) How to Select for Preoperative Short-course Radiotherapy, While Considering Long-course Chemoradiotherapy or Immediate Surgery, and Who Benefits?, *European Oncology & Haematology*, 10 (1), 17–24.14.
8. Haboubi N and Berho M (2014), Lymph node harvest (LNH) in colorectal cancer; a critical appraisal, *POLSKI PRZEGLĄD CHIRURGICZNY* 2014, 86, 10, 497–504.
9. Heiken J, Peterson C, Menias C (2005), Virtual colonoscopy of colorectal cancer screening: current status. *Cancer*, 5(Spec NoA), S133-S139.
10. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, (2015) Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment, *Ann Surg Oncol.* ,22 (12),3873-80.
11. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al (2010), Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data, *Lancet Oncol* , 11,835-44.
12. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al (2001), Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery, *J Natl Cancer Inst* , 93, 583- 96.
13. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, et al (2015) A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 30(4), 447-57.
14. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al (2003). Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94, *Colorectal Dis*, 5, 406–415.
15. Scott KW , Grace RH (1989), Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance, *Br J Surg*, 76, 1165- 67.
16. Sloothaak DA, Geijssen DE, van Leersum NJ, et al (2013) Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer, *Br J Surg.*,100(7),933-9.
17. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al (2013) Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis, *Radiology.*,269(1),101-12.

KẾT QUẢ HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ XELIRI TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN ĐẠI - TRỰC TRÀNG DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU CẦN THƠ

VÕ VĂN KHA¹

TÓM TẮT

Phác đồ XELIRI được áp dụng điều trị ung thư đại tràng di căn, đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ hóa trị XELIRI trên người Việt Nam là rất cần thiết.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu 94 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn, có kết quả mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 45,8% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 4,3%, đáp ứng một phần là 41,5%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 9,7 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ là 17,9 tháng. Độc tính của phác đồ XELIRI thường nhẹ, có 76,6% bệnh nhân có ảnh hưởng độc tính, trong đó 25,6% độc tính độ 3-4, không có bệnh nhân nào tử vong do liên quan độc tính.

Kết luận: Phác đồ XELIRI có hiệu quả điều trị cao và độc tính có thể kiểm soát được trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn.

Từ khóa: XELIRI, đại trực tràng.

SUMMARY

Efficacy of adjuvant chemotherapy with XELIRI regimen on metastatic colorectal adenocarcinoma in Can Tho Oncology Hospital

XELIRI regimen has been proven in chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma. To evaluate the efficacy and safety of XELIRI regimen in Vietnamese is very necessary.

Patients and methods: Prospective study on 94 adenocarcinoma metastatic colorectal cancer patients treated with XELIRI regimen.

Results: Overall response rate (ORR) was 45,8%, complete response (CR) was 4,3%, partial response (PR) was 41,5%. Progression-free survival (PFS) was 9,7 months, overall survival (OS) was 17,9 months.

The toxicities of XELIRI regimen for colon adenocarcinoma, often less severe, were 76,6% of all grades, among which 25,6% of grade 3 and 4, no patients died related to treatment toxicity.

Conclusion: The XELIRI regimen has been proven high efficacy and safety in metastatic colorectal carcinoma.

Key word: XELIRI, colorectal, efficacy and safety.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng lớn đã chứng minh được lợi ích của hóa trị tạm bợ đối với ung thư đại trực tràng di căn với phác đồ chuẩn được xác định trước đây là 5 FU và Leucovorin (FUFA), phác đồ FUFA hóa trị tạm bợ ung thư đại tràng di căn cho tỉ lệ đáp ứng là 22-33% và thời gian sống thêm toàn bộ là tháng 15-20 tháng so với 4-6 tháng ở nhóm chăm sóc nâng đỡ^[1].

Ung thư đại trực tràng di căn được hóa trị phác đồ XELOX so với phác đồ FUFA, tỉ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm cũng tăng hơn so với nhóm sử dụng phác đồ FUFA^[2]. Hiện nay, phác đồ XELIRI (Irinotecan + Capecitabine) cũng được chỉ định điều trị ung thư đại trực tràng di căn, có đáp ứng toàn bộ là 50%, và tỉ lệ kiểm soát bệnh là 71%, độc tính giảm bạch cầu grad $\frac{3}{4}$ là 21%^[3].

¹ TS.BS. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ

Tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ cũng như một số cơ sở chuyên khoa ung thư khác đã sử dụng phác đồ XELIRI điều trị ung thư đại trực tràng di căn. Thực hiện công trình này nhằm đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ XELIRI trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng di căn, được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ. Có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Từ tháng 05/2013 đến 05/2017.

Tiêu chuẩn chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư đại trực tràng di căn, có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

Di căn ngay từ đầu hoặc di căn sau điều trị triệt để.

Không có điều trị hóa trị trước khi có chẩn đoán di căn.

PS \geq 70.

Có đầy đủ các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng (CTM, sinh hóa máu, chẩn đoán mô bệnh học, chẩn đoán hình ảnh, xếp giai đoạn theo AJCC 2010).

Được theo dõi sau điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc hết thời hạn nghiên cứu.

Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có ung thư thứ hai, có suy gan, suy thận, suy tim, suy tủy hoặc phụ nữ mang thai.

Bệnh nhân có di căn nhưng đã được phẫu thuật lấy hết tổn thương di căn

Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.

Thời điểm bắt đầu chọn bệnh nhân vào nghiên cứu: Thống nhất lấy ngày đầu hóa trị, kết thúc điều trị, bệnh nhân được tái khám sau 1 tháng và sau đó mỗi 3 tháng/1 lần để đánh giá về lâm sàng, cận lâm sàng. Những bệnh nhân không đến khám lại sẽ được theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại, thư (phiếu điều tra).

Thời điểm kết thúc nghiên cứu: Ngày chết hoặc mất theo dõi: Ngày khám lại cuối cùng bệnh nhân còn sống, không biểu hiện bệnh tiến triển sau đó

không có bất kỳ thông tin nào khác hoặc hết thời gian nghiên cứu.

Các bước tiến hành

Đánh giá trước điều trị

Tất cả bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, xét nghiệm thường quy về huyết học, chức năng gan, chức năng thận, chụp phổi, siêu âm bụng, tiểu khung.

Điều trị

Điều trị hóa chất tạm bợ: Phác đồ XELIRI

Irinotecan 240mg/m², truyền tĩnh mạch với glucose 5% truyền ngày 1.

Capecitabine liều 1.000mg/m²/ngày uống 2 lần/ngày, cách 12 giờ, uống 2 tuần, nghỉ 1 tuần. Chu kỳ 3 tuần, điều trị tổng số 8-10 chu kỳ tùy theo sự đáp ứng và dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm CTM, chức năng gan, chức năng thận, ECG, siêu âm tim trước khi điều trị hóa chất và kiểm tra lại trước mỗi chu kỳ hóa trị.

Các thuốc chống nôn, lợi tiểu, corticoid, thuốc nâng bạch cầu hạt được chỉ định trong quá trình điều trị hóa chất.

Độc tính

Độc tính cấp của điều trị được đánh giá theo phân độ độc của Viện Ung thư Hoa Kỳ (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 12/2003). Ghi nhận các mức độ cũng như gián đoạn điều trị vì mức độ nặng của biến chứng cấp tính.

Hoàn tất liệu trình điều trị, bệnh nhân được hẹn theo dõi tái khám định kỳ tại phòng khám của bệnh viện mỗi tháng 1 lần.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 05 năm 2013 đến tháng 04 năm 2017, chúng tôi tiến hành chọn được 94 bệnh nhân UTĐTT di căn thỏa mãn điều kiện nghiên cứu.

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tuổi và giới

Tuổi trung bình: 52,1 \pm 10,9; tuổi cao nhất: 75; tuổi thấp nhất: 23. Nhóm tuổi hay gặp 50-59 chiếm 35,1%; hiếm gặp ở bệnh nhân <30 tuổi.

UTĐT gặp ở nam cao hơn nữ, tỉ lệ nam/nữ: 1,3/1.

Đặc điểm lâm sàng**Bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng**

Đặc điểm	Bệnh nhân (n=94)	Tỉ lệ (%)
KPS		
70	5	5,3
80-100	89	94,7
Đặc điểm di căn		
Di căn ngay từ đầu	47	50
Di căn sau điều trị	47	50
Vị trí di căn		
Gan	46	48,9
Phổi	9	9,6
Ổ bụng	28	29,8
Khác	11	11,7
Số vị trí di căn		
1 vị trí	55	58,5
≥ 2 vị trí	39	41,5

Đặc điểm cận lâm sàng**Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng**

GPB	Bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
Vi thể	(n=94)	100%
UTBM tuyến	90	95,7
UTBM chế tiết nhày	4	4,3
Độ biệt hóa u	(n=94)	100%
Biệt hóa cao	14	14,9
Biệt hóa vừa	71	75,5
Biệt hóa thấp	9	9,6
CEA trước điều trị		
<5 ng/ml	27	28,7
≥5 ng/ml	67	71,3

Nhận xét:

Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số 95,7%.

Độ biệt hóa vừa chiếm chủ yếu 75,5%.

Đặc điểm điều trị**Bảng 3. Đặc điểm điều trị**

Chu kỳ hóa trị	Tháng
Trung bình	6,8
Nhiều nhất	10
Ít nhất	3

Đánh giá kết quả điều trị**Độc tính hóa trị**

Trong số 94 bệnh nhân hóa trị, có 72 trường hợp (76,6%) bị ảnh hưởng bởi các độc tính, trong đó độc tính độ 3 - 4 là 25,6%.

Bảng 4. Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm

Độc tính	Độ 1-2 n (%)	Độ 3-4 n (%)	Tất cả n (%)
Buồn nôn, nôn	5(5,3)	0	5(5,3)
Ỉa chảy	1(1,0)	2(2,1)	3(3,1)
Viêm loét miệng	1(1,0)	0	1(1,1)
Đau thượng vị	2(2,1)	0	2(2,1)
Viêm TK ngoại vi	9(9,6)	0	9(9,6)
Hội chứng tay chân	5(5,1)	1(1,0)	6(6,1)

Nhận xét: Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm chủ yếu ở độ 1 - 2, độc tính độ 3 - 4 ít.

Bảng 5. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận

Độc tính	Độ 1-2 n (%)	Độ 3-4 n (%)	Tất cả n (%)
Giảm bạch cầu hạt	40(42,6)	8(8,6)	48(50,2)
Giảm bạch cầu có sốt	3(3,2)	0	3(3,2)
Giảm huyết sắc tố	40(42,6)	7(7,5)	47(50,1)
Giảm tiểu cầu	32(34,0)	5(5,3)	37(39,3)
Tăng SGOT/SGPT	16(17,0)	1(1,1)	17(18,9)
Tăng Urê/Creatinin	6(6,3)	0	6(6,3)

Nhận xét:

Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1 - 2, độ 3 - 4 chỉ 21,4%.

Độc tính trên gan thận chủ yếu ở độ 1 - 2, độ 3 - 4 là 1,1%.

Kết quả điều trị

Bệnh nhân được theo dõi đến hết thời gian nghiên cứu hoặc bệnh nhân tử vong. Trung bình thời gian theo dõi nhóm nghiên cứu là $17,9 \pm 5,7$ tháng.

Bệnh nhân theo dõi ngắn nhất là 6,5 tháng, dài nhất là 31,2 tháng. Có 3 bệnh nhân (3,2%) sau thời gian theo dõi được hơn 12 tháng thì không liên lạc được do bệnh nhân thay đổi địa chỉ, thay đổi số điện thoại...

Bảng 6. Kết quả điều trị

	Bệnh nhân (n=94)	Tỉ lệ (%)
Tỉ lệ đáp ứng		100%
Hoàn toàn	4	4,3

Ước lượng

Một phần	39	41,5
Ổn định	27	28,7
Tiến triển	24	25,5

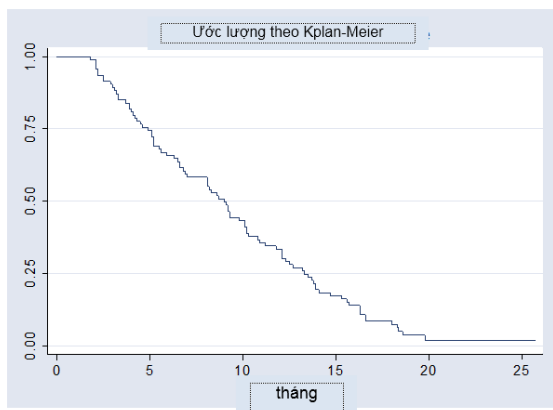
Nhận xét:

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 45,8%; Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 74,5%.

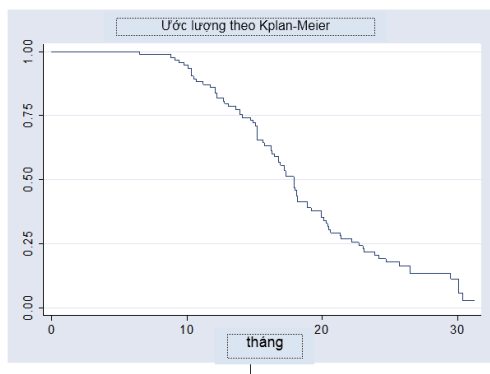
Thời gian sống thêm

Bảng 7. Phân bố tỉ lệ và thời gian sống thêm

Kết quả	n	Trung bình (tháng)	CI 95%
Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển	94	9,3	0,75-0,88
Thời gian sống thêm toàn bộ	94	17,9	0,79-0,91
Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 1 năm	35	30,3	0,24-0,43
Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm	81	84,0	0,73-0,88



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

BÀN LUẬN

Kết quả điều trị

Đánh giá một số độc tính của hóa trị.

Bên cạnh hiệu quả về đáp ứng và sống thêm thì vấn đề độc tính của thuốc hóa chất cần phải quan tâm. Đặc biệt với những BN UT ĐTT giai đoạn muộn vì đa số bệnh nhân lúc này có thể trạng kém, nhạy cảm hơn với các tác dụng phụ của hóa trị. Hóa chất có tác dụng giảm thể tích khối bướu, ngăn chặn sự phát triển khối bướu nhưng hóa chất cũng gây độc trên các tế bào bình thường của cơ thể, đặc biệt là những tế bào có tốc độ phân chia nhanh như: niêm mạc đường tiêu hóa, da, hệ thống tạo huyết...

Vai trò của các thuốc hóa chất trong giai đoạn này chủ yếu làm giảm nhẹ triệu chứng giúp cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Thời gian sống thêm không chỉ phụ thuộc vào đáp ứng với thuốc hóa chất mà còn phụ thuộc vào khả năng chịu đựng được các tác dụng phụ của hóa chất. Qua ghi nhận hóa trị UT ĐTT di căn trên 94 bệnh nhân. Chúng tôi nhận thấy, các độc tính chủ yếu xảy ra trên hệ tiêu hóa và huyết học. Mức độ các độc tính ở giới hạn cho phép kể cả các bệnh nhân lớn tuổi. Trong nhiều nghiên cứu, phác đồ XELIRI cũng đã chứng minh tính hiệu quả và tương đối an toàn trên những BN UTĐTT di căn lớn tuổi^[3].

Độc tính trên huyết học

Giảm bạch cầu khi hóa trị là vấn đề đáng lo ngại. Bạch cầu là loại tế bào máu có tốc độ phân chia nhanh nên dễ bị ảnh hưởng bởi hóa chất. Giảm bạch cầu làm gia tăng nguy cơ nhiễm trùng, gián đoạn quá trình điều trị và gia tăng chi phí cho bệnh nhân. Theo một số nghiên cứu, khi sử dụng các phác đồ hóa trị như: FOLFOX, FOLFIRI tỉ lệ giảm bạch cầu độ 3-4 thường dao động 11%-53%^[4]. Kết quả nghiên cứu của Patt và cs hóa trị phác đồ XELIRI tác dụng phụ thường gặp là giảm bạch cầu độ 3/4 là 25%^[3].

Rui-Hua Xu và cs nghiên cứu 326 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, hóa trị phác đồ mXELIRI có hoặc không kết hợp với Bevacizumab, 324 bệnh nhân hóa trị phác đồ FOLFIRI có hoặc không kết hợp với Bevacizumab. Thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 16,8 tháng trong nhóm sử dụng mXELIRI và 15,4 tháng trong nhóm sử dụng FOLFIRI tác dụng phụ giảm bạch cầu hạt độ 3/4 là 17% trong nhóm sử dụng phác đồ mXELIRI và 43% trong nhóm sử dụng phác đồ FOLFIRI, tiêu chảy độ 3/4 ở nhóm sử dụng phác đồ FOLFIRI, tiêu chảy độ 3/4 ở nhóm sử dụng mXELIRI là 7%, nhóm FOLFIRI là 3%^[4].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ giảm bạch cầu là 50,2%. Trong đó, giảm bạch cầu độ 3-4

chiếm tỉ lệ 8,6%, số bệnh nhân giảm bạch cầu có số 3 (3,2%). Những bệnh nhân này đều được xử trí với thuốc kích thích tủy xương, kháng sinh, nâng tổng trạng. Sau 1-3 ngày mức bạch cầu trở về bình thường và tiếp tục điều trị theo phác đồ mà không cần phải giảm liều hóa chất. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác.

Giảm huyết sắc tố trong nghiên cứu này chiếm tỉ lệ 38,9%. Tác dụng phụ giảm huyết sắc tố không phải chỉ do hóa chất tác động lên hệ thống tạo máu mà còn do một số bệnh nhân có tình trạng xuất huyết vì khối bướu xâm lấn, bệnh nhân ăn uống kém sau khi truyền hóa chất. Điều này đặt ra vấn đề cần phải quan tâm hơn đến chế độ dinh dưỡng cho bệnh nhân hóa trị. Chúng tôi gặp 8 trường hợp giảm huyết sắc tố độ 3 (8,4%), phải truyền 1-2 đơn vị máu trước khi truyền hóa chất.

Giảm tiểu cầu có thể gây ra tình trạng xuất huyết làm trì hoãn quá trình hóa trị. Kết quả nghiên cứu này, số bệnh nhân giảm tiểu cầu là 39,3%, trong đó chủ yếu giảm tiểu cầu độ 1 và 2; giảm tiểu cầu độ 3-4 5,3%. Các trường hợp giảm tiểu cầu, chúng tôi chỉ sử dụng một số thuốc nâng đỡ thể trạng, sau đó khi tiểu cầu về mức giới hạn cho phép thì tiếp tục truyền hóa chất, không có trường hợp nào cần phải truyền tiểu cầu.

Nhìn chung, các tác dụng phụ đối với hệ tạo huyết khi sử dụng phác đồ XELIRI trên BN UTĐTT di căn thường nhẹ và có thể hồi phục nhanh.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận, có 18 trường hợp tăng men gan (18,9%), chủ yếu là độ 1 không cần phải dừng điều trị, thường trở về mức giới hạn khi sử dụng thuốc uống hỗ trợ tế bào gan sau 3-5 ngày

Độc tính ngoài huyết học

Buồn nôn và nôn là các biểu hiện thường gặp trên đường tiêu hóa khi sử dụng thuốc hóa trị ung thư. Kiểm soát triệu chứng nôn và buồn nôn là vấn đề quan trọng trong việc điều trị bệnh nhân ung thư. Buồn nôn và nôn có thể gây ra những rối loạn chuyển hóa, làm cạn kiệt dinh dưỡng và chán ăn, suy giảm thể chất và tinh thần bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khi uống thuốc Capecitabine trong phác đồ XELIRI, tỉ lệ bệnh nhân buồn nôn và nôn chiếm 5,3%, trong đó chủ yếu là độ 1 và 2, không có bệnh nhân nôn ở độ 3, 4. Điều này có thể giải thích do tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được sử dụng thuốc chống nôn Ondansetron trước và sau khi truyền hóa chất nên tỉ lệ bệnh nhân buồn nôn và nôn ở độ 3 và 4 không xảy ra.

Kết quả nghiên cứu của Patt và cs hóa trị phác đồ XELIRI tiêu chảy 20%, buồn nôn 16%, nôn 6%, đau bụng 6%, hội chứng bàn tay chân 6%^[3]. Rui-Hua Xu và cs hóa trị phác đồ mXELIRI, FOLFIRI có hoặc không kết hợp với Bevacizumab, tiêu chảy độ ¼ ở nhóm sử dụng mXELIRI là 7%, nhóm FOLFIRI là 3%^[4].

Tỉ lệ bệnh nhân tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,1%. Các trường hợp này, chúng tôi sử dụng các men tiêu hóa hỗ trợ, không cần phải ngưng điều trị. Các nghiên cứu cho thấy, nguyên nhân tiêu chảy ngoài tác dụng phụ của hóa chất còn do bướu kích thích lên hệ thống ống tiêu hóa. Các kết quả nghiên cứu trước đây cho rằng khả năng hồi phục của độc tính này thường liên quan đến liều tích lũy và thường xảy ra ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi với nhiều bệnh lý kèm theo. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, bệnh lý thần kinh cảm giác tích lũy và tăng dần theo số chu kỳ điều trị, thường gặp sau 06 chu kỳ với tỉ lệ 16,2%, đa số là độ 1 và 2. Phần lớn sẽ giảm dần và hết sau một thời gian điều trị.

Khi sử dụng phác đồ có thuốc Capecitabine thì hội chứng bàn tay chân cũng là một vấn đề cần phải xem xét. Hội chứng bàn tay chân được mô tả lần đầu trong y văn năm 1974 trên những bệnh nhân u thận được điều trị bằng Mitotane. Hội chứng bàn tay chân thường gia tăng theo số chu kỳ điều trị, giảm liều hoặc ngưng điều trị sẽ giúp hồi phục nhanh chóng các triệu chứng mà không để lại di chứng lâu dài. Tuy nhiên, trước mắt hội chứng bàn tay chân có thể ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày, làm giảm chất lượng sống của bệnh nhân đặc biệt khi xuất hiện các triệu chứng đau rát, bong tróc vảy.

Nhìn chung, các độc tính hóa chất thường chỉ kéo dài trong tuần lễ đầu tiên sau truyền hóa chất, sẽ giảm dần và hết khi ngưng điều trị. Một số độc tính có thể liên quan đến việc tích lũy liều như: độc tính thần kinh, hội chứng bàn tay chân...

Tóm lại, phần lớn các thuốc hóa chất điều trị bệnh lý ung thư đều gây nên những tác dụng phụ không mong muốn, mức độ độc tính khác nhau tùy theo loại thuốc, liều lượng và số chu kỳ điều trị. Vì vậy, trước khi điều trị cho bệnh nhân, thầy thuốc cần phải giải thích rõ ràng cho bệnh nhân tạo được sự thoải mái về tâm lý. Trong khi điều trị, cần sử dụng các thuốc hỗ trợ để phòng ngừa, kiểm soát và giảm nhẹ các triệu chứng không mong muốn nhằm giảm nhẹ sự mệt mỏi, suy sụp về thể chất và tinh thần hoặc các biến chứng nguy hiểm đến tính mạng.

Tỉ lệ đáp ứng

Hóa trị UT ĐTT di căn đã được chứng minh mang lại những lợi ích to lớn như: kéo dài thời gian sống và giảm nhẹ triệu chứng cho bệnh nhân. Nhiều

nguyên cứu đã chứng minh, hiệu quả của Capecitabine tương tự 5-FU/LV khi phối hợp với Oxaliplatin về tỉ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm nhưng ít độc tính hơn.

Kết quả nghiên cứu của Patt và cs hóa trị phác đồ XELIRI theo dõi trung bình là 30,5 tháng cho thấy tỉ lệ đáp ứng là 50%; tỉ lệ kiểm soát bệnh là 71%; thời gian sống bệnh không tiến triển là 7,8 tháng; thời gian sống thêm toàn bộ là 16,8 tháng^[3].

Rui-Hua Xu và cs nghiên cứu cho thấy thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 16,8 tháng trong nhóm sử dụng mXELIRI và 15,4 tháng trong nhóm sử dụng FOLFIRI^[4].

Theo Comella P, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn khi hóa trị phác đồ XELOX trên bệnh nhân UT ĐTT di căn là 6,9%, đáp ứng một phần 26,6%^[5]. Kết quả nghiên cứu của Li Y.H, đáp ứng hoàn toàn 8,9%, một phần 40,3%, bệnh tiến triển 13,7%^[6]. Tác giả Cassidy J, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 2%, đáp ứng một phần 53%^[2]. Nghiên cứu của Ducreux hóa trị phác đồ XELOX tại Pháp, cho tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 42%^[7]. Kết quả nghiên cứu của Hochster S.H, khi hóa trị với phác đồ XELOX, có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2%, một phần 25%^[8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần lần lượt 4,3% và 41,5%. Kết quả này cũng tương tự các tác giả khác.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Theo Li Y.H, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị UT ĐTT di căn với phác đồ XELOX là 8 tháng^[6]. Nghiên cứu của Ducreux M, cho thấy sống thêm bệnh không tiến triển 8,8 tháng^[7]. Tác giả Cassidy J, khi hóa trị phác đồ XELOX trên 317 BN UT ĐTT di căn, sống thêm bệnh không tiến triển 8,4 tháng^[2]. Nghiên cứu của Saltz L.B, trung bình sống thêm bệnh không tiến triển 8 tháng.

Trong một nghiên cứu pha III của Kim Tae Seung (2014) hóa trị bước 1 phác đồ XELOX trong UT ĐTT di căn trên 172 bệnh nhân, kết quả sống thêm bệnh không tiến triển 6,3 tháng. Kết quả nghiên cứu hóa trị phác đồ XELOX trên 171 bệnh nhân UT ĐTT di căn của Diaz-Rubio E, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 8,9 tháng.

Thời gian sống thêm toàn bộ

UT ĐTT di căn được xem là không thể điều trị khỏi. Trước đây điều trị chăm sóc giảm nhẹ, sống thêm trung bình khoảng 6 tháng. Tuy nhiên, các tác nhân hóa học mới như: Oxaliplatin, Irinotecan và các thuốc trúng đích giúp cải thiện thời gian sống thêm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sống thêm toàn bộ trung bình đối với bệnh nhân UT

ĐTT di căn, hóa trị bằng phác đồ XELIRI là 17,9 tháng. Xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng là 84%. Thời gian sống dài nhất đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 31,2 tháng. Theo Li Y.H, sống thêm toàn bộ trung bình là 20 tháng^[6]. Tác giả Cassidy J, cho thấy sống thêm toàn bộ là 19,8 tháng^[2]. Nghiên cứu của Ducreux M, hóa trị XELOX trên BN UT ĐTT di căn, thời gian sống thêm 19,9 tháng^[7].

Bảng 11. Thời gian sống thêm theo một số tác giả

Tác giả	PFS (tháng)	OS (tháng)
Li Y.H ^[6]	8,0	20
Ducreux M ^[7]	8,8	19,9
Cassidy J ^[2]	8,4	19,8
Rui-Hua Xu ^[4]		16,8
Patt và cs ^[3]	7,8	16,8
NC này	9,7	17,9

Yuanbiao và cs đã phân tích gộp 6 nghiên cứu so sánh giữa phác đồ FOLFIRI và XELIRI trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn, không thấy sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ cũng như sống thêm không bệnh^[9].

KẾT LUẬN

Hóa trị tạm bợ phác đồ XELIRI trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng di căn có kết quả đáp ứng và thời gian sống thêm cao. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 45,8% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 4,3%, đáp ứng một phần là 41,5%. Bệnh ổn định 28,7% và 25,5% bệnh tiến triển. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 9,7 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ là 17,9 tháng. Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 1 năm là 30%, sống thêm toàn bộ 1 năm là 84%.

Trong UTĐTT di căn, có 76,6% bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi các độc tính, trong đó độc tính độ 3-4 là 25,6%. Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm chủ yếu ở độ 1-2. Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1-2, độ 3-4 chỉ 24,1%. Độc tính trên gan thận chủ yếu ở độ 1-2, độ 3-4 là 1,1%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al (2001). Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*, 19, 4097-4106.
2. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al (2011). XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for

- metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*, 105, 58-64.
3. Patt YZ, et al, (2007), "Capecitabine plus 3-weekly irinotecan (XELIRI regimen) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer", 30(4), 350-357.
 4. Rui-Hua Xu, Kei Muro et al Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet oncology* 2018; 19(5): 579-714
 5. Comella P et al (2005), "Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma: final results of the Southern Italy Cooperative Oncology Group Trial 0108", *Cancer*, 104(2), pp.282-289.
 6. Li Y.H et al (2010), "Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line treatment and followed by maintenance of capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer", *Journal Cancer Res Clinical Oncology*, 136(4), pp.503-510.
 7. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M et al (2011). Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*, 128, 682-690.
 8. Hochster S.H et al (2008), "Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study", *Journal Clinical Oncology*, 26, pp.3523-3529.
 9. Yuanbiao Guo et al (2013). Capecitabine Plus Irinotecan Versus 5-FU/Leucovorin Plus Irinotecan in the Treatment of Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Clinical Colorectal Cancer*, Vol. 13, No. 2, 110-8

ĐỐT UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG VI SÓNG

PHẠM HÙNG CƯỜNG¹, NGUYỄN VĨNH THỊNH², VƯƠNG NHẤT PHƯƠNG³, PHẠM HỮU HUẤN⁴

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá kết quả ban đầu đốt ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) bằng vi sóng tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Bệnh nhân và phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt ca 54 bệnh nhân UTBMTBG được đốt u gan bằng vi sóng tại Bệnh viện Ung Bướu TPHCM từ 01/2017 đến 09/2018.

Kết quả:

+ Phá hủy hoàn toàn u gan đạt 72% sau khi đốt bằng vi sóng lần đầu tiên.

+ Không có trường hợp nào xảy ra các biến chứng nặng.

Kết luận: Đốt u gan bằng vi sóng là phương pháp điều trị UTBMTBG an toàn và hiệu quả.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, đốt u gan bằng vi sóng.

SUMMARY

Percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma

Purpose: To determine initial results in using percutaneous microwave ablation (MWA) to treat patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at HCMC Oncology Hospital.

Patients and Methods: Records of 54 patients with HCC treated by percutaneous MWA from January, 2017 through September, 2018 at HCMC Oncology Hospital were studied and presented in case series.

Results:

+ Complete ablation rate after first MWA was 72%.

+ There was no major complications.

Conclusion: Percutaneous MWA is a safe and efficient procedure in treatment patients with HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, microwave ablation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong năm loại ung thư thường gặp nhất tại Việt Nam và cả tại TPHCM^[3]. Các phương pháp điều trị UTBMTBG chủ yếu hiện nay là: phẫu thuật, đốt bướu bằng sóng cao tần hoặc vi sóng, thuyên tắc động mạch gan và thuốc sorafenib^[1].

Theo Quyết định số 5250/QĐ-BYT của Bộ Y tế về: *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát*, ký ngày 28/12/2012^[4], “Phá hủy u

tại chỗ bằng sóng cao tần (RFA), bằng vi sóng (MWA), bằng điện đông (cryosurgery), bằng cách tiêm cồn vào khối u (PEI), là phương pháp điều trị đặc hiệu ung thư gan nguyên phát khi:

+ Số lượng u \leq 3cm và kích thước u \leq 3cm hoặc 1 u \leq 5cm để tiếp cận.

+ PS 0-2, Child-Pugh A,B, không có di căn xa, có bệnh lý đi kèm.”

Tại Việt Nam, từ lâu sóng cao tần đã được dùng để đốt các khối u gan tại nhiều bệnh viện,

¹ PGS.TS. Phó Trưởng Bộ môn Ung thư Đại học Y Dược TP. HCM
- Trưởng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSCKI. Khoa Nội Siêu âm - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS.BSCKII. Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ BSCKI. Khoa Ngoại 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

nhưng hiện vẫn còn ít bệnh viện thực hiện đốt u gan bằng vi sóng. Từ tháng 01/2017, Bệnh viện Ung Bướu TPHCM bắt đầu triển khai thực hiện đốt u gan bằng vi sóng trong điều trị các bệnh nhân UTBMTBG.

Chúng tôi thực hiện khảo sát này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả ban đầu đốt UTBMTB bằng vi sóng tại Bệnh viện Ung Bướu TPHCM.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Là các bệnh nhân UTBMTBG được đốt u gan bằng vi sóng (MWA) tại Bệnh viện Ung Bướu TPHCM từ 01/2017 đến 09/2018.

Tiêu chuẩn nhận bệnh

Giải phẫu bệnh là UTBMTBG hay hình ảnh điển hình trên CT bụng có cản quang hoặc MRI bụng có cản từ (*khối u tăng quang trên thì động mạch gan và thoát thuốc (wash out) trên thì tĩnh mạch cửa hay thì chậm, hoặc khối u giảm quang trên thì chưa tiêm cản quang và tăng quang trên thì động mạch gan*)^[4].

1 khối u có đường kính lớn nhất ≤ 5 cm hay nếu có 2 hay 3 u, mỗi u có kích thước ≤ 3 cm.

Tiêu chuẩn loại trừ

Huyết khối tĩnh mạch.

Chèn ép ống mật chính trong gan.

Di căn ngoài gan (hạch, phổi, tuyến thượng thận, xương, mạc nối, mạc treo).

Xâm lấn các cơ quan cạnh gan (thành ngực, cơ hoành, thành bụng, dạ dày, đại tràng).

Có máy tạo nhịp, kẹp phình mạch não, có cấy ghép các loại thiết bị điện tử hoặc các vật liệu bằng kim loại khác.

Rối loạn đông máu nặng (Tiểu cầu $< 50.000/mL$, PT kéo dài hơn 50% so với chúng).

Có bệnh tim và phổi nặng.

Thể trạng PS > 2 .

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả loạt ca.

Trình tự thực hiện thủ thuật

Chuẩn bị tiền phẫu

Bệnh nhân được nhập viện.

Bác sĩ giải thích về tiến trình thủ thuật và các tai biến có thể xảy ra cho bệnh nhân và thân nhân.

Bệnh nhân ký cam kết thủ thuật, nếu đồng ý làm MWA.

Bệnh nhân được điều chỉnh rối loạn đông máu nếu có rối loạn đông máu.

+ Thiết lập đường truyền tĩnh mạch, ghi nhận dấu hiệu sinh tồn ngay trước khi thực hiện MWA.

Các thì chính của thủ thuật

Tiến hành MWA tại phòng thủ thuật, được phun khí dung sát khuẩn mỗi tuần.

Định vị khối u bằng siêu âm và xác định hướng tiếp cận khối u sao cho an toàn nhất và dễ dàng nhất.

Lựa chọn tư thế bệnh nhân: Tùy theo vị trí khối u. Đa số bệnh nhân được thực hiện ở tư thế nằm ngửa. Một số khối u ở hạ phân thùy VI, VII có thể sử dụng dụng cụ chêm hông P để tạo tư thế nghiêng trái.

Vô trùng vùng tiến hành thủ thuật: Sát trùng da diện rộng với cồn, trải khăn vô trùng vùng bụng và để hở vùng sẽ đưa anten qua da.

Vô cảm

Giảm đau: Fentanyl 100mcg 1 ống pha với 10ml nước cất, tiêm tĩnh mạch chậm. Lập lại nếu bệnh nhân còn đau trong suốt quá trình thực hiện thủ thuật.

Gây tê tại vị trí đưa anten qua da bằng Lidocain 2% 2ml tiêm dưới da.

Thực hiện MWA

Chọn anten theo kích thước khối u: Chọn anten có đầu đốt 1cm cho khối u không quá 1cm, chọn anten có đầu đốt 2cm cho khối u không quá 2cm, chọn anten có đầu đốt 4 cm cho khối u hơn 2cm.

Cài đặt thông số máy: Chọn mode nhiệt độ (temperature mode) khi khối u gần mạch máu lớn hay khối u cách bề mặt gan hơn 5cm (tính từ bề mặt đưa anten qua da) và chọn mode năng lượng (power mode) cho các trường hợp còn lại.

Thực hiện sinh thiết lõi kim, nếu có chỉ định.

Đưa điện cực vào mép xa của khối u và phá hủy phần xa trước, phần gần sau. Phá hủy khối u từng phần cho đến khi phá hủy toàn bộ khối u. Thời gian mỗi lần đốt tùy thuộc vào kích thước của đầu anten (3 phút cho anten 1cm, 5 phút cho anten 2cm và 10 phút cho anten 4cm).

Theo dõi dấu hiệu sinh tồn, triệu chứng đau, ói, mệt, khó thở trong suốt quá trình thủ thuật.

Các tình huống ngưng thủ thuật

Bệnh nhân quá đau, không kiểm soát được bằng Fentanyl.

Biến chứng nặng xảy ra.

Chăm sóc hậu phẫu

Ghi nhận dấu hiệu sinh tồn mỗi giờ sau làm thủ thuật trong 2 giờ đầu, sau đó mỗi 3 giờ trong 24 giờ nhằm phát hiện biến chứng xuất huyết nội.

Ghi nhận và xử trí các triệu chứng có thể xảy ra sau khi làm MWA như đau bụng, sốt, mệt, buồn nôn, chóng mặt, khó thở trong suốt thời gian nằm viện.

Nếu nghi ngờ có biến chứng, bệnh nhân sẽ được thực hiện các xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh để xác định và xử trí biến chứng sớm nhất có thể.

Bệnh nhân được xuất viện sau 24 giờ theo dõi nếu không có biến chứng nặng.

Xử lý số liệu

Số liệu được ghi nhận vào phiếu thu thập dữ liệu.

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 for Windows.

Các biến số định tính được đếm tần xuất hiện diện có hoặc không.

Các biến số định lượng được tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

KẾT QUẢ

Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát

Mẫu nghiên cứu gồm 54 bệnh nhân.

Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát.

Tuổi	57 ± 13 (32-81) tuổi		
AFP	171 ± 427 (0,9-2000) ng/mL		
		Số bệnh nhân	%
Giới	Nam	37	69
	Nữ	17	31
Tiền căn viêm gan	Virút B	29	54
	Virút C	2	4
	Không	23	42
Child-Pugh	A	50	93
	B	4	7

Tuổi trung bình của bệnh nhân UTBMTBG là 57 tuổi, đa số là nam giới, tiền căn viêm gan virút B hoặc C chiếm 58%, tỉ lệ bệnh nhân có AFP ≥400ng/mL chỉ là 11%.

Đặc điểm u gan

Bảng 2. Đặc điểm u gan

Kích thước u	3 ± 1 (1-5) cm		
		Số bệnh nhân	%
Số lượng u	1	50	93
	2	4	7
Vị trí	Gan phải	49	91
	Gan trái	5	9
Giai đoạn BCLC	0	8	15
	A	46	85

Đa số bệnh nhân ở giai đoạn BCLC A với số lượng u ≤ 3 và kích thước u ≤ 3cm hoặc 1 u ≤ 5cm.

Thời gian thực hiện thủ thuật

Thời gian thực hiện thủ thuật trung bình 26 ± 16 (7,5-90) phút.

Cảm giác đau khi thực hiện thủ thuật: 100% nhẹ hoặc vừa.

Biến chứng sau thủ thuật

Bảng 3. Biến chứng của MWA

	Số trường hợp	%
Bỏng da thành bụng	0	0
Tràn dịch màng phổi (P)	0	0
Tụ máu bao gan	0	0

Không ghi nhận trường hợp nào bị biến chứng nặng.

Theo dõi

Số trường hợp u gan bị phá hủy hoàn toàn sau một lần đốt MWA là 39 trường hợp (72%).

Lượng AFP trong huyết thanh sau MWA trung bình là 89 ± 258ng/mL.

BÀN LUẬN

Điều trị UTBMTBG

Do phần lớn bệnh nhân UTBMTBG có xơ gan đi kèm (80%), nên không như các loại ung thư khác, không phải tình trạng bệnh còn khu trú tại chỗ-tại vùng hoặc di căn xa sẽ quyết định chọn lựa phương pháp điều trị, mà tình trạng chức năng gan và thể trạng bệnh nhân mới là các yếu tố quyết định.

Nhiều bệnh nhân có thể tử vong bởi bất cứ phương pháp điều trị nào (thí dụ: Những bệnh nhân xơ gan nặng với gan teo nhỏ, báng bụng, tăng áp tĩnh mạch cửa), đối với những bệnh nhân này điều

trị thích hợp nhất chính là chăm sóc giảm nhẹ. Các bệnh nhân tuy có bướu lan rộng nhưng chức năng gan và thể trạng còn tốt nên được mổ cắt gan mở rộng. Ghép gan nên dành cho những bệnh nhân ung thư gan giai đoạn sớm trên nền bệnh gan nặng hơn là dành cho những bệnh nhân ung thư gan muộn (như: xâm lấn mạch máu, lan tỏa trong gan, xâm lấn ngoài gan). Các điều trị tại chỗ tại vùng (hủy u gan tại chỗ qua da hoặc nút mạch hóa chất (TACE) có thể dùng để kiểm soát và đôi khi (nhưng hiếm) chữa khỏi ung thư gan ở những bệnh nhân không có chỉ định cắt gan hoặc ghép gan. Những phương pháp điều trị này cũng có thể được dùng để trợ giúp hoặc chuẩn bị trước khi cắt hoặc ghép gan^[1].

Cắt gan, ghép gan và gần đây, hủy u gan tại chỗ (u có kích thước $\leq 2\text{cm}$) là các phương pháp có thể chữa khỏi UTBMTBG^[6].

Ưu điểm của phương pháp hủy u gan tại chỗ là ít biến chứng và có thể điều trị xuyên qua da (không cần phải mổ bụng). Phương pháp điều trị này đặc biệt giúp ích đối với các bệnh nhân xơ gan.

Hủy u bằng sóng cao tần (RFA)^[1].

Là phương pháp hủy u gan tại chỗ thông dụng nhất.

Khối u bị hủy nhờ tác dụng của nhiệt: một điện cực được đưa vào khối u phát ra dòng điện cao tần tạo nhiệt làm tế bào u đông đặc lại và hoại tử.

Hủy u bằng vi sóng (MWA)^[6].

Là phương pháp hủy u gan tại chỗ mới được sử dụng.

Cơ chế hủy u cũng nhờ tác dụng của nhiệt, tương tự phương pháp dùng sóng cao tần. Do vi sóng là một trường điện từ làm các phân tử nước trong mô dao động sinh ra nhiệt nên có các ưu điểm hơn RFA:

+ Tạo được thể tích u hoại tử lớn hơn trong một thời gian ngắn hơn.

+ Ít bị ảnh hưởng bởi hiện tượng tản nhiệt, nên có thể điều trị hiệu quả các u nằm gần các mạch máu lớn.

Hủy u gan tại chỗ được tích hợp trong hệ thống xếp giai đoạn BCLC như là phương pháp điều trị thích hợp cho các bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn BCLC sớm A^[1].

Theo Quyết định số 5250/QĐ-BYT của Bộ Y tế về: *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát*, ký ngày 28/12/2012^[4], "Phá hủy u tại chỗ bằng sóng cao tần (RFA), bằng vi sóng (MWA), bằng điện đông (cryosurgery), bằng cách

tiêm cồn vào khối u (PEI), là phương pháp điều trị đặc hiệu ung thư gan nguyên phát khi:

+ Số lượng u ≤ 3 và kích thước u $\leq 3\text{cm}$ hoặc 1 u $\leq 5\text{cm}$ để tiếp cận.

+ PS 0-2, Child-Pugh A,B, không có di căn xa, có bệnh lý đi kèm.

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân của chúng tôi đa số ở giai đoạn BCLC sớm A (85%) với 1-2 u có kích thước $\leq 5\text{cm}$, Child-Pugh A (93%), tuân thủ theo đúng các hướng dẫn điều trị tại Việt Nam và thế giới.

Kết quả điều trị MWA

Theo một nghiên cứu trên 56 bệnh nhân UTBMTBG điều trị MWA của Khoa U gan, Bệnh viện Chợ Rẫy^[2].

+ Đau là triệu chứng nổi bật trong suốt quá trình điều trị trong đó đau vùng gan chiếm 53,6% và đau vai phải chiếm 26,1%. Mức độ đau từ nhẹ đến vừa.

+ Các triệu chứng thường gặp sau đốt lần lượt là sốt (57,9%), mệt mỏi (50,7%), đau vùng gan hay vai (31,9%) và buồn nôn hay nôn (11,6%).

+ Tỷ lệ phá hủy u hoàn toàn sau 1 lần đốt là 92,2% và sau 2 lần đốt là 95,3%.

+ Lượng AFP trung bình giảm sau khi thực hiện MWA từ 687,9 xuống 257,8ng/mL.

Trong nghiên cứu này

Cảm giác đau khi thực hiện thủ thuật: 100% nhẹ hoặc vừa. Không ghi nhận trường hợp nào bị biến chứng nặng. Số trường hợp u gan bị phá hủy hoàn toàn sau một lần đốt MWA là 72%. Lượng AFP trung bình trong huyết thanh sau MWA giảm từ 171 xuống 89ng/mL.

Tỷ lệ phá hủy khối u hoàn toàn sau 1 lần đốt của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của bệnh viện Chợ Rẫy do các đồng nghiệp tại bệnh viện bạn đã có nhiều kinh nghiệm làm RFA trước, trong khi chúng tôi thì chưa.

Tiêu chuẩn đánh giá phá hủy hoàn toàn khối u sau điều trị bằng các phương pháp phá hủy như RFA và MWA là không có vùng tăng sinh mạch máu ở thì động mạch trên CT bụng có cản quang hoặc không có vùng tăng tín hiệu thì động mạch ở T1 của MRI bụng có cản từ. Thời điểm tái khám 1 tháng nếu đạt tiêu chuẩn trên được xem là thành công về mặt kỹ thuật. Ngoài tính năng của máy đốt, tỷ lệ phá hủy hoàn toàn khối u phụ thuộc rất nhiều vào kỹ năng của người làm thủ thuật, vị trí và kích thước của khối u^[2].

KẾT LUẬN

Đốt u gan bằng vi sóng là phương pháp điều trị UTBMTBG an toàn và hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdalla E.K., Brihi E., Ghanem H. (2015). "Liver". In: O'Sullivan B. (Editor in Chief) UICC Manual of Clinical Oncology. John Willey & Sons, Ltd; 9th edition, pp. 241-262.
2. Nguyễn Đình Song Huy và CS, "Hiệu quả điều trị của phương pháp đốt vi sóng trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Chợ Rẫy", (Bản thảo cá nhân).
3. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và CS (2016), "Kết quả ghi nhận ung thư quản thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2014", Tạp chí Ung thư học Việt Nam; số 3, tr.13- 21.
4. Quyết định số 5250/QĐ-BYT của Bộ Y tế về: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát, ký ngày 28/12/2012.
5. Simon C.J., Dupuy D.E., Mayo-Smith W.W. (2005). "Microwave Ablation: Principles and Applications", RadioGraphics; 25: S69-S83.
6. Verslype C., Rosmorduc O., Rougier P. (2012). "Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", Ann Oncol; 23 (Suppl 7): vi41-vi48.

NHÂN HAI TRƯỜNG HỢP UNG THƯ TUYẾN TUYẾN XA/ DI CĂN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ VỚI PHÁC ĐỒ mFOLFIRINOX (mFFX) TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU: TỔNG QUAN Y VĂN VÀ ĐÚC KẾT KINH NGHIỆM

TRẦN NGUYỄN HÀ¹, VÕ NGỌC ĐỨC², HOÀNG THỊ MAI HIỀN², PHAN TẤN THUẬN³

TÓM TẮT

Qua 2 trường hợp bước đầu điều trị với phác đồ mFOLFIRINOX cũng như tìm hiểu y văn, chúng tôi nhận thấy đây là tiêu chuẩn điều trị bước 1 cho ung thư tuyến ống tụy tiến xa/ di căn với việc cải thiện hiệu quả trên sống còn, cũng như độc tính có thể kiểm soát được. Việc điều chỉnh liều của FOLFIRINOX trong giới hạn cho phép giúp kiểm soát biến cố bất lợi nhưng không làm giảm hiệu quả sống còn cũng như đáp ứng bướu và chất lượng sống. Ngoài ra, phác đồ mFOLFIRINOX với những điều chỉnh cụ thể là tiêu chuẩn mới cho chỉ định điều trị trên bệnh lý carcinôm tuyến tụy tiến xa tại chỗ cần hóa trị tân hỗ trợ, điều trị hỗ trợ sau mổ và cho bệnh lý tiến xa/di căn ở bước 2 sau khi điều trị bước một với phác đồ có gemcitabine.

TỔNG QUAN

Carcinôm tuyến ống tụy (PDA) là một trong những loại ung thư kháng trị với bệnh nhân nhập viện trong giai đoạn muộn, cho di căn sớm (Haeno và cộng sự, 2012; Tuveson và Neoptolemos, 2012; Sohal và cộng sự, 2014)^[1]. Ung thư tụy, mặc dù không phải là một trong 10 loại ung thư hàng đầu tại Việt Nam với tần suất chiếm #1% trong số những loại ung thư (ghi nhận ung thư quần thể TP. Hồ Chí Minh 2014-2015, số liệu chưa công bố); nhưng lại là một trong những loại ung thư gây tử vong hàng đầu (tử suất toàn cầu đứng hàng thứ 4 ở cả hai giới). Khoảng 10% số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn còn mổ được với tỉ lệ sống còn 5 năm vào khoảng 20% (Mayo et al, 2012). Không may là có tới hơn một nửa số bệnh nhân được chẩn đoán đã có di căn với tỉ lệ sống còn 5 năm chỉ khoảng 2% (Malvezzi et al, 2013).

Trước kia, việc điều trị ung thư tụy với hóa trị dựa trên gemcitabine cho những bệnh nhân không phẫu thuật được hoặc hỗ trợ sau mổ^[2]. Hiện nay, có hai thử nghiệm lâm sàng cho thấy hóa trị phối hợp trong ung thư tụy tiến xa/ di căn cải thiện sống còn toàn bộ (Conroy và cộng sự, 2011; von Hoff và cộng sự, 2013)^{[3],[8]}. Phác đồ FOLFIRINOX ban đầu có oxaliplatin 85mg/m², leucovorin 400mg/m², irinotecan 180mg/m², 5-urouracil (5-FU) tiêm mạch nhanh 400mg/m² và 5-urouracil (5-FU) 2400mg/m². Hiện vẫn chưa có một nghiên cứu pha sớm hoặc

giai đoạn III nào xác định phác đồ FOLFIRINOX được điều chỉnh sao cho hợp lý và hiệu quả nhất.

Tại bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh, phác đồ điều trị cho bệnh lý ung thư tụy tiến xa và/ hoặc di căn dựa trên gemcitabine (đơn chất hoặc phối hợp với capecitabine hay oxaliplatin,...). Mặc dù chưa có đánh giá cụ thể về hiệu quả điều trị, chúng tôi nhận thấy tiên lượng cho nhóm bệnh nhân này còn thấp. Chính vì vậy, việc áp dụng những phác đồ mới cho việc điều trị nhằm nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân là nhu cầu bức thiết.

Sau khi tìm hiểu y văn, chúng tôi lựa chọn phác đồ điều chỉnh liều mức 1 theo hướng dẫn Ontario làm nền tảng (Bảng 1), phối hợp với một số điều chỉnh khác theo y văn (Bảng 2).

Bảng 1. Điều chỉnh liều phác đồ FOLFIRINOX theo hướng dẫn Ontario (Canada)

Thuốc	Mức liều tiêu chuẩn (mg/m ²)	Mức liều -1 (mg/m ²)	Mức liều -2 (mg/m ²)
Irinotecan	180	150	--
Oxaliplatin	85	60	--
Fluorouracil tiêm mạch	400	300	200
Fluorouracil truyền liên tục	2400	1800	1200
Chu kỳ mỗi 2 tuần			

¹ BSKKII. Trường Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSKKII. Phó Trường Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS.BSKKII. Phó Trường phòng Chỉ đạo tuyến - BSĐT Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Bảng 2. Phác đồ mFOLFIRINOX được áp dụng

Thuốc	Mức liều của chúng tôi (mg/m ²)	Ghi chú
Irinotecan	150	Có thể giảm 25% liều → # 130mg/m ²
Oxaliplatin	60	
Leucovorin	400mg/m ²	
Fluorouracil tiêm mạch	Không dùng	Những nghiên cứu trên ung thư đại trực tràng tiến xa cho thấy 5FU tiêm mạch làm tăng tỉ lệ giảm bạch cầu, không làm tăng hiệu quả
Fluorouracil truyền liên tục	1800–2400mg	Việc lựa chọn tùy vào tình trạng chung của bệnh nhân
Peg – Filgrastim	6mg TDD sau rút buồng truyền liên tục >24 giờ	Dự phòng giảm bạch cầu hạt và sốt giảm bạch cầu khi phác đồ có nguy cơ >20% cho các biến cố trên

Cần đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm

Thuốc hỗ trợ: chống nôn panlonosetron, methylprednisone, primperan, atropin sau irinotecan.

Chu kỳ mỗi 2-3 tuần

TRÌNH CA LÂM SÀNG

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN VÀ BỆNH LÝ		
Họ tên - Tuổi - Số hồ sơ	Nguyễn Nh.Tr. - 41 tuổi - 16393/16	Ngô. A. K. - 59 tuổi - 29633/18
Chẩn đoán	K đầu tụy tái phát, di căn gan và hạch dọc động mạch chủ bụng	K đuôi tụy tiến triển hạch dọc động mạch chủ bụng
Giải phẫu bệnh	Carcinôm tuyến biệt hóa trung bình	Carcinôm tuyến tụy
Điều trị trước	Phẫu thuật Whipple Hóa trị hỗ trợ Gemcitabine – Capecitabine x 6ck DFS = 8 tháng	Phẫu thuật cắt thân đuôi tụy
Đặc điểm trước điều trị	Diện tích da = 1,8m ² ECOG PS = 0 Công thức máu, chức năng gan thận bình thường Không bệnh lý đi kèm	Diện tích da = 1,78m ² ECOG PS = 0 Công thức máu, chức năng gan thận bình thường Cao huyết áp và đái tháo đường
ĐẶC ĐIỂM ĐIỀU TRỊ		
Oxaliplatin	55,5mg/m ²	56,1mg/m ²
Irinotecan	133mg/m ²	134mg/m ²
5FU tiêm mạch	Không dùng	Không dùng
5FU truyền liên tục	2400mg/m ²	2400mg/m ²
Leucovorin	400mg/m ²	400mg/m ²
Dự phòng Pegfilgrastim 6mg	Ngày 4	Ngày 4
Thuốc hỗ trợ khác	Panlonosetron, Solumedrol, Atropin	Panlonosetron, Solumedrol, Atropin
Số chu kỳ	18 chu kỳ	05 chu kỳ (đang điều trị)
Đáp ứng	Gần hoàn toàn (sau chu kỳ 4). Không triệu chứng chủ quan khác	Không đổi (bướu không đổi trên CT scan, CA19.9 giảm >50% sau 3 chu kỳ. Đau hạ sườn P giảm
BIẾN CỐ BẤT LỢI		
Ngoài hệ tạo huyết	Mệt mỗi grad 1–2, đau quặn bụng grad 1, chán ăn grad 1–2, không nôn ói, không tiêu chảy	Mệt mỗi grad 1
Hệ tạo huyết	Giảm tiểu cầu grad 1 sau 12 chu kỳ	Không có
TÌNH TRẠNG HIỆN NAY		
Sống còn	PFS = 11 tháng; còn sống (OS> 16 tháng)	PFS=4 tháng (bệnh tiến triển trên CTscan)

BÀN LUẬN

Xác định liều điều trị và hiệu quả điều trị

FOLFIRINOX (FFX) được đưa vào thực hành lâm sàng từ năm 2010 sau khi nghiên cứu PRODIGE 4/ACCORD 11 được công bố, so với phác đồ tiêu chuẩn là gemcitabine trong ung thư tụy di căn. Trung vị sống còn toàn bộ, sống còn bệnh không tiến triển và tỉ lệ đáp ứng đều cao hơn hẳn ở nhóm bệnh nhân điều trị với FFX, đồng thời cải thiện thời gian cho đến khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng xấu hơn. Conroy et al. đã cho thấy FOLFIRINOX cải thiện sống còn khoảng 5 tháng so với gemcitabine đơn trị (11,1 so với 6,8 tháng, HR0,57, khoảng tin cậy 95% 0,45-0,73). Mặc dù có những lo lắng ban đầu về tính an toàn, cũng như chi phí điều trị, phác đồ FFX dần trở thành tiêu chuẩn điều trị cho bệnh lý ung thư tụy di căn. Năm 2013, nab-paclitaxel phối hợp với gemcitabine cho thấy cải thiện sống còn khoảng 2 tháng so với gemcitabine đơn trị (8,5 tháng so với 6,7 tháng, HR0,72, khoảng tin cậy 95% 0,62-0,83). Dường như FOLFIRINOX cho thấy hiệu quả hơn GEM/NAB-P. [3],[7],[8].

Trong một loạt khảo sát khác tại Toronto (Canada) trên 102 bệnh nhân từ 2011–2014 khi điều trị ung thư tụy tiến xa và di căn với phác đồ FOLFIRINOX, chỉ có 33 bệnh nhân (32,4%) nhận liều đầy đủ các thuốc ở chu kỳ đầu tiên. Trong số 69 bệnh nhân còn lại (67,6%), việc giảm liều được thực hiện ngay chu kỳ đầu tiên (Bảng 3, 4). Trung vị số chu kỳ bệnh nhân được điều trị là 6 (khoảng 1–31). 25 bệnh nhân (24,5%) nhận ít hơn 4 chu kỳ do bệnh tiến triển và/hoặc dung nạp kém. Có 12 bệnh nhân nhận chỉ 1 chu kỳ; trong đó có 6 bệnh nhân do dung nạp kém. Có 9 bệnh nhân nhận 2 chu kỳ, trong đó 6 bệnh nhân dừng điều trị do dung nạp kém. 3 bệnh nhân nhận 3 chu kỳ, trong đó có 1 bệnh nhân tử vong do độc tính điều trị (tiêu chảy, hạ Na⁺ máu; sau đó tử vong do suy hô hấp có thể từ thuyên tắc phổi)^[12].

Biến cố ngoại ý trên hệ tạo huyết độ 3 hay 4 thấy ở 43% số bệnh nhân, với sốt giảm bạch cầu là 6%. Chỉ có 13 bệnh nhân (12,7%) nhận điều trị hỗ trợ G-CSF, chủ yếu dự phòng thứ phát. Độc tính độ 3 hay 4 có trên 28% số bệnh nhân với nôn ói (19%), buồn nôn (16%) và tiêu chảy (16%) là thường gặp nhất. 18% số bệnh nhân cần nhập viện do biến cố có liên quan điều trị. 5% nhập viện do nhiễm trùng có giảm bạch cầu và 13% do độc tính tiêu hóa hay mất nước^[12].

Đáp ứng bướu được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST ở những bệnh nhân đã hoàn tất 4 chu kỳ FOLFIRINOX. Bệnh kiểm soát được ở 58 bệnh nhân (56,8%), với đáp ứng một phần (PR) là 14 bệnh

nhân (82% số bệnh nhân có bướu tiết CA19.9). Trong số đó, có 14 bệnh nhân không đủ dữ kiện để cho thấy mối liên hệ giữa CA19-9 và tỉ lệ đáp ứng. Tuy nhiên trong số những bệnh nhân còn lại, có mối tương quan rõ ràng giữa đáp ứng trên giá trị CA19-9 và đánh giá hình ảnh học theo RECIST ở chu kỳ 4. Bệnh nhân với đáp ứng một phần luôn luôn có đáp ứng đáng kể trên kết quả CA19-9^[12].

Về mặt hiệu quả, không có sự khác biệt trên PFS (10,9 tháng so với 10,3 tháng; P=0,60) hay OS (11,1 tháng so với 14,0 tháng; P=0,19) giữa 2 nhóm khởi đầu với liều đầy đủ hay với liều điều chỉnh giảm. Trung vị OS trong nhóm có di căn (khoảng tin cậy 95%) là 13,1 (6,3-16,1) tháng khi điều trị đủ liều và 12,9 (10,3-30,1) tháng với liều điều chỉnh.

Bảng 3. Đặc điểm phác đồ mFOLFIRINOX và thực tế điều trị tại Toronto

Chu kỳ	
Trung vị	6
Khoảng	1–31
>3	77
3	4
2	9
1	12
Điều chỉnh liều	n (%)
Bắt đầu đủ liều với mọi thuốc	33 (32,4)
Bắt đầu với giảm liều ≥ 1 thuốc	69 (67,6)
Giảm liều hoặc bỏ 5-FU tiêm mạch	93%
Giảm liều irinotecan	88%
Giảm liều oxaliplatin	68%
Giảm liều 5-FU truyền liên tục	66%

Bảng 4. Tác dụng phụ khi điều trị mFOLFIRINOX tại Toronto

Biến cố, n (%)	
Huyết học	44 (43,1)
Giảm bạch cầu hạt	38 (37,3)
Sốt giảm bạch cầu	6 (5,9)
Giảm tiểu cầu	2 (2)
Thiếu máu	3 (2,9)
Ngoài hệ tạo huyết	29 (28,4)
Ói	19 (18,6)
Buồn nôn	16 (15,7)
Tiêu chảy	16 (15,7)
Mệt mỏi	1 (1)
Chán ăn	1 (1)

Từ khi có kết quả của nghiên cứu ACCORD, phác đồ FOLFIRINOX dần được sử dụng rộng rãi để điều trị ung thư tụy di căn. Những biến cố ngoại ý quan trọng bao gồm giảm bạch cầu hạt, sốt giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tiêu chảy và bệnh lý thần kinh ngoại biên. Chính vì độc tính cao, nên phác đồ chỉ dùng cho những bệnh nhân chọn lọc giống như quần thể nghiên cứu ban đầu, cũng như giới hạn số chu kỳ sử dụng và khả năng bỏ điều trị cao. Thậm chí trong những khảo sát hồi cứu cho thấy có chưa đến 30% số bệnh nhân ung thư tụy di căn thỏa những tiêu chí ACCORD (Ho và cộng sự, 2015). Trong thực tế lâm sàng, bác sĩ điều trị thường có khuynh hướng giảm liều để giảm độc tính, nhưng hiện vẫn chưa biết sẽ ảnh hưởng trên hiệu quả điều

trị như thế nào, cũng như vai trò của FOLFIRINOX trong các giai đoạn sớm hơn (Hosein và cộng sự, 2012; Faris và cộng sự, 2013; Gunturu và cộng sự, 2013; Blazer và cộng sự, 2015)^{[10],[11]}.

Trong các khảo sát hệ thống (systemic review), việc biến đổi phác đồ mFOFIRINOX thường gặp nhất là bỏ 5-FU tiêm mạch (hoặc giảm từ 400mg/m² xuống 300mg/m²). Việc điều chỉnh oxaliplatin không thường xảy ra khi hầu hết các nghiên cứu giữ liều gốc là 85mg/m²; nhưng có 2 nghiên cứu điều chỉnh giảm liều xuống còn 68 và 63,75mg/m². Liều irinotecan được điều chỉnh thường nhất, do lo ngại trên độc tính tiêu chảy với liều từ 135mg/m² tới 180mg/m².^{[10],[11]}

Bảng 5. Đặc điểm một số nghiên cứu biến đổi phác đồ FOLFIRINOX^{[10],[11]}

NC	Năm	Quốc gia	No	Nam (%)	PS (%) 0/1/2	Tuổi (khoảng)	BN tiên xa	BN di căn	DC gan	DC phổi	DC xương	DC phúc mạc	DC hạch
Stein	2016	USA	68	62%	47/53/0	62 (46–79)	31	37	20	12	0	14	15
Vivaldi	2016	Italy	137	48%	67/33/0	60 (33–75)	56	81	64	14	4	26	0
Mahast	2013	USA	56	57%	22/76/2	63 (36–78)	20	36			NA		
Ghorani	2015	UK	18	44%	56/44/0	60 (40–77)	3	15			NA		
Nanda	2015	USA	29	41%	14/62/24	62 (36–77)	29	0			NA		
Vocka	2016	Czech	47	60%	57/43/0	62 (40–72)	18	29	26	2	0	4	2
Liang	2016	China	76	67%	61/39/0	61 (38–75)	14	62	49	1	0	7	10
Chllamma	2016	Canada	66	NA	NA	64 (28–76)	22	44			NA		
Takeda	2015	Japan	10	40%	90/10/0	65 (59–75)	2	8			NA		
Blazer	2014	USA	25	48%	100%/0	62 (40–81)	25	0			NA		
Yoshida	2017	Japan	31	58%	81/19/0	64 (49–72)	10	21	13	3	3	0	0
Tổng			563				230	333	172	32	7	51	27

Bảng 6. Đặc điểm biến đổi phác đồ mFOLFIRINOX^{[10],[11]}

NC	Phác đồ hóa trị				
	Oxaliplatin	Folinic acid	Irinotecan	5-FU tiêm mạch	5-FU
Stein	85 mg/m ²	400 mg/m ²	135 mg/m ²	300 mg/m ²	2400 mg/m ²
Vivaldi	85 mg/m ²	200 mg/m ²	150 mg/m ²	không	2800 mg/m ²
	85 mg/m ²	200 mg/m ²	165 mg/m ²	không	3200 mg/m ²
Mahaseth	85 mg/m ²	400 mg/m ²	180 mg/m ²	không	2400 mg/m ²

Ghorani	85 mg/m ²	400 mg/m ²	130–135 mg/ m ²	không	2400 mg/m ²
Nanda	85 mg/m ²	400 mg/m ²	180 mg/m ²	không	2400 mg/m ²
Vočka	63.75 mg/m ²	300 mg/m ²	135 mg/m ²	300	1800 mg/m ²
Liang	68 mg/m ²	400 mg/m ²	135 mg/m ²	không	2400 mg/m ²
Chllamma			Không rõ		
Takeda	85 mg/m ²	200 mg/m ²	150 mg/m ²	không	2400 mg/m ²
Yoshida	85 mg/m ²	200 mg/m ²	150 mg/m ²	không	2400 mg/m ²
Blazer	85 mg/m ²	không	165 mg/m ²	không	2400 mg/m ²

Bảng 7. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ mFOLFIRINOX^{[10],[11]}

Nghiên cứu	CR	PR	OR	SD	DCR	Số bệnh nhân
Stein	0	18	18	43	61	66
Vivaldi	1	52	53	46	99	137
Ghorani	1	6	7	5	12	15
Vočka	2	13	15	12	27	41
Liang	0	23	23	16	39	54
Takeda	0	1	1	8	9	10
Blazer	NA	NA	2	NA	NA	23
Yoshida	0	12	12	11	23	31
Tổng	4	125	131	141	270	377
			(34,7%)		(71,6%)	

Như vậy, dù với điều chỉnh liều ở mức thay đổi ra sao (hầu hết không quá 25% liều nghiên cứu gốc), tỷ lệ đáp ứng trung bình là 34,7% và tỷ lệ kiểm soát bệnh trung bình là 71,6%.

2 bệnh nhân ung thư tụy di căn của chúng tôi được điều trị với liều FOLFIRINOX giảm, nhưng trong tương quan với các nghiên cứu khác. Kết quả cho thấy khả quan với bệnh kiểm soát được trong thời gian dài với tác dụng phụ không đáng kể và xử trí được.

Triển vọng của phác đồ folfirinnox trong các chỉ định khác

Blazer Marlo và cộng sự thực hiện một phân tích hồi cứu trên cơ sở dữ liệu của một nghiên cứu tiền cứu trên những bệnh nhân điều trị tân hỗ trợ với mFOLFIRINOX cho ung thư tụy tiến xa tại chỗ tiềm năng cắt được hoặc không thể cắt được. 20 bệnh nhân có bứu giáp biên cắt được và 23 bệnh nhân không thể cắt được. Trong nghiên cứu này, mFOLFIRINOX được sử dụng với liều giảm 165mg/m² và loại bỏ 5-FU tiêm mạch khi so với phác đồ FOLFIRINOX tiêu chuẩn trong nghiên cứu ACCORD. Pegfilgrastim được thêm vào ngày thứ 4 của mỗi chu kỳ. Những tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu này là tỷ lệ cắt được bứu và độc tính độ 3-4. Nếu sau 4 chu kỳ điều trị mà đáp ứng bứu chỉ đạt bệnh ổn định, bệnh nhân sẽ được xạ trị (36Gy, 15 phân liều) phối hợp với gemcitabine có hay không có oxaliplatin. Tỷ lệ cắt được chung là 53,8%,

với 45% những trường hợp này ban đầu được đánh giá là không thể phẫu thuật được. Tỷ lệ cắt R0 đạt 85,7% (52,6% là bứu tiềm năng cắt được và 40% tiến xa tại chỗ không phẫu thuật được từ đầu). Trung vị sống còn bệnh không tiến triển là 18,4 tháng (P<0.001). Về mặt độc tính, không có trường hợp nào sốt giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu hạt hay giảm tiểu cầu độ 3-4. Tỷ lệ giảm liều do độc tính gặp trên 46 % số bệnh nhân^[6].

Metges và cộng sự thực hiện nghiên cứu để đánh giá phác đồ FOLFIRINOX trong thực hành lâm sàng. Có 340 bệnh nhân trong nghiên cứu, được chia thành 4 nhóm theo tiêu chuẩn thu nhận ban đầu của nghiên cứu PRODIGE-4, cả 4 nhóm đều được nhận hóa trị. Nhóm 1 bao gồm những bệnh nhân thoả tất cả tiêu chuẩn nhận bệnh của nghiên cứu PRODIGE-4 (n=242); Nhóm 2 có ít nhất 1 tiêu chuẩn loại trừ của PRODIGE-4 (n=25); Nhóm 3 với bệnh lý tiến xa tại chỗ nhận điều trị tân hỗ trợ (n=59);

và Nhóm 4 được điều trị FOLFIRINOX ở bước 2 (n=14). Khi so sánh Nhóm 1 và 2 cho thấy nếu bệnh nhân thoả tiêu chuẩn của PRODIGE-4 sẽ nhận được nhiều chu kỳ hóa trị hơn (trung vị số chu kỳ là 9 so với 6), có ít độc tính huyết học độ 3-4 hoặc thần kinh ngoại biên hơn (32% so với 40%), đạt lợi ích lâm sàng cao hơn (65% so với 56%), có trung vị sống còn bệnh không tiến triển dài hơn (6,54 so với 4,14 tháng) và trung vị sống còn toàn bộ dài hơn (10,91 so với 7 tháng), mặc dù có nhiều bệnh nhân cần chỉnh liều ở Nhóm 1 (81%) hơn là Nhóm 2 (72%). Kết quả của Nhóm 1 là tương đồng với nghiên cứu PRODIGE-4. Trung vị sống còn toàn bộ của Nhóm 3 là 11,24 tháng và Nhóm 4 là 11,5 tháng. Điều quan trọng là tác động của thời điểm kết thúc điều trị trong tương quan với thời gian bệnh tiến triển, trên trung vị sống còn bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ. Ở Nhóm 1, so với những bệnh nhân điều trị cho đến khi bệnh tiến triển, bệnh nhân kết thúc điều trị trước khi bệnh tiến triển có sống còn bệnh không tiến triển dài hơn đáng kể (8,25 so với 3,48 tháng; $P < 0,0001$) và trung vị sống còn toàn bộ cũng dài hơn (12,78 so với 7,62 tháng; $P < 0,0001$).^[7]

PRODIGE 24/CCTG PA.6 là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, đa quốc gia. Bệnh nhân có tuổi từ 18-79 với mô bệnh học chứng minh là carcinôm tuyến ống tụy, sau phẫu thuật cắt R0 hay R1 từ 21-84 ngày, WHO PS \leq 1, chức năng gan, thận và huyết học bình thường, không thiếu máu cơ tim được thu nhận. Việc chia ngẫu nhiên phân tầng theo trung tâm nghiên cứu, pN, tình trạng diện cắt R, mức CA 19-9 hậu phẫu (≤ 90 U/mL so với 91-180U/mL). Nhánh bệnh nhân A được điều trị gemcitabine vào ngày 1, 8, và 15 cho mỗi 28 ngày trong 6 chu kỳ. Nhánh bệnh nhân B nhận mFOLFIRINOX (oxaliplatin 85mg/m², leucovorin 400mg/m², irinotecan 150mg/m² D1, và 5-FU 2,4g/m² truyền liên tục 46 giờ) mỗi 14 ngày trong 12 chu kỳ. Kết cục chính là sống còn không bệnh (DFS). Kết cục phụ là sống còn toàn bộ (OS), sống còn không di căn (MFS), và các biến cố ngoại ý (AE). Cần có 490 để ghi nhận 342 biến cố nhằm cho thấy được DFS 3 năm từ 17% đến 27% (HR=0,74) với α hai phía =0,05 và lực thống kê 80%. Hazard ratios (HR) và khoảng tin cậy 95% được ước lượng theo mô hình hồi qui Cox phân tầng. Kết quả bước đầu báo cáo tại ASCO 2018 cho thấy đã có 91, 5% biến cố cần thiết. Hội đồng đánh giá độc lập cho phép phân tích theo dự kiến điều trị ban đầu (ITT) sớm trước 15/03/2018. Phương pháp phẫu thuật, mô bệnh học và CT scans hậu phẫu được xem xét đánh giá. Từ 04/2012 đến tháng 10/2016, 493 bệnh nhân được thu nhận ở 77 trung tâm: Nhánh A/B: 246/247. Trung vị thời gian theo dõi là 30,5 tháng [m] (KTC 95%, 29,5-33,7), trung vị DFS là 12,8 tháng (KTC 95%, 11,7-15,2) ở Nhánh A so với 21,6 tháng (KTC 95%, 17,5-26,7) ở

Nhánh B, HR=0,59 (KTC 95%, 0,47-0,74). Trung vị OS (Nhánh A/B) là 34,8 tháng (KTC 95%, 28,6-43,8) so với 54,4 tháng (KTC 95%, 41,5- --), HR = 0,66 (KTC 95%, 0,49-0,89). Trung vị MFS (Nhánh A/B) là 17,7 tháng (KTC 95%, 14,2-21,7) so với 30,4 tháng (KTC 95%, 21,6- --), HR=0,59 (KTC 95%, 0,46-0,76). Biến cố bất lợi độ 3-4 (Nhánh A/B) ghi nhận là 51,1% so với 75,5%, bao gồm 12% biến cố độ 4 ở mỗi nhánh, với một trường hợp tử vong do độc tính ở Nhánh A. Như vậy, mFOLFIRINOX là an toàn, giúp cải thiện có ý nghĩa DFS, MFS và OS khi so sánh với gemcitabine.^[9]

KẾT LUẬN

Qua 2 trường hợp bước đầu điều trị với phác đồ mFOLFIRINOX cũng như tìm hiểu y văn, chúng tôi nhận thấy đây là tiêu chuẩn điều trị bước 1 cho ung thư tuyến ống tụy tiến xa/ di căn với việc cải thiện hiệu quả trên sống còn, cũng như độc tính có thể kiểm soát được. Việc điều chỉnh liều của FOLFIRINOX trong giới hạn cho phép giúp kiểm soát biến cố bất lợi nhưng không làm giảm hiệu quả sống còn cũng như đáp ứng bướu và chất lượng sống. Phác đồ mFOLFIRINOX có thể áp dụng điều chỉnh như sau:

- Giảm 20% liều oxaliplatin, irinotecan, 5 FU truyền liên tục so với phác đồ FOLFIRINOX kinh điển (nghiên cứu ACCORD 11).

- Bỏ 5FU tiêm mạch nhanh hoặc giảm liều còn 200-300mg/m².

- Sử dụng GCSF dự phòng (peg-figrastim ngày 4 của phác đồ).

Ngoài ra, phác đồ mFOLFIRINOX với những điều chỉnh cụ thể là tiêu chuẩn mới cho chỉ định điều trị trên bệnh lý carcinôm tuyến ống tụy tiến xa tại chỗ cần hóa trị tân hỗ trợ, điều trị hỗ trợ sau mổ và cho bệnh lý tiến xa/di căn ở bước 2 sau khi điều trị bước một với phác đồ có gemcitabine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay, J. et al. (2015); "Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012", International journal of cancer 136, E359–E386.
2. Cunningham, D., I. Chau, và cộng sự (2009); "Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer", J. Clin. Oncol. 27:5513–5518.
3. Conroy, T., F. Desseigne, M. Ychou, O. Bouche, và cộng sự (2011); "FOLFIRINOX versus

- gemcitabine for metastatic pancreatic cancer”, *N. Engl. J. Med.* 364:1817–1825.
4. Gourgou-Bourgade, S., C. Bascoul-Mollevis, F. Desseigne, M. Ychou, O. Bouche, R. Guimbaud, và cộng sự (2013); “Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial”, *J. Clin. Oncol.* 31:23–29.
 5. Brian A. Boone et al. (2012); “Outcomes with FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer”, *J Clin oncol* 30:2012 (suppl 34;abstr 256).
 6. Marlo A. Blazer, Christina Sing-Ying Wu, Richard M. Goldberg, et al. (2014); “Tolerability and efficacy of modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) in patients with borderline-resectable pancreatic cancer (BRPC) and locally advanced unresectable pancreatic cancer (LAURPC)”, *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr 275).
 7. Jean Philippe Metges, Jean François Ramée, Jean-Yves Douillard, et al. (2014); “Efficacy and safety of FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer”, *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr 305).
 8. Von Ho, D. D. et al. (2013); “Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine”; *New England Journal of Medicine* 369, 1691–1703.
 9. Thierry Conroy, Pascal Hammel và cộng sự (2018); “Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas”, *Journal of Clinical Oncology* 36(18_suppl):LBA4001-LBA4001.
 10. Gresham, G. K., Wells, G. A., Gill, S., Cameron, C. & Jonker, D. J. (2014); “Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: A systematic review and network meta-analysis”; *BMC cancer* 14.
 11. Hongxuan Tong, Zhu Fan, Biyuan Liu & Tao Lu (2018); “The benefits of modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer and its induced adverse events: a systematic review and meta-analysis”; *Sci Rep.* 2018; 8: 8666.
 12. S. Karim, J. Zhang-Salomans, J.J. Biagi y, T. Asmis z, C.M. Booth (2017); “Uptake and Effectiveness of FOLFIRINOX for Advanced Pancreatic Cancer: a Population-based Study”, *J Clinical Oncology* 30 (2018) e16-e21.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN DI CĂN BẰNG PHÁC ĐỒ mDCF

ĐINH THỊ HẢI DUYÊN¹, NGUYỄN TRỌNG HIẾU²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị và một số độc tính của phác đồ mDCF trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn di căn tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội năm 2016-2018.

Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng. Từ T 6/2016 đến T6/2018 có 51 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn di căn xa được điều trị hóa trị phác đồ mDCF tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội; bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo "Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc" (RECIST), độc tính theo tiêu chuẩn NCI 2.0.

Kết quả:

Đặc điểm lâm sàng: Tuổi trung bình 55 hay gặp từ 50-59 tuổi (41,2%), tỷ lệ nam/ nữ 50/1. Thể trạng bệnh nhân trước điều trị chủ yếu PS=1 (58,8%). Yếu tố nguy cơ 94% do rượu và/ hoặc thuốc lá.

Kết quả điều trị: Tỷ lệ đáp ứng là 64,7%, đáp ứng hoàn toàn 2%, đáp ứng một phần 62,7%, lợi ích lâm sàng đạt 78,4%. Ung thư biểu mô vảy độ II có tỷ lệ đáp ứng cao nhất chiếm 77,8%. Với liều điều trị >90% có tỷ lệ lợi ích lâm sàng là 93,3%; liều 85-90% có tỷ lệ lợi ích lâm sàng là 57,1%. Di căn gan, phổi, hạch thượng đòn có tỷ lệ lợi ích lâm sàng lần lượt là 51%; 23,5%; 43,1%. Bệnh nhân dung nạp thuốc tốt, tác dụng phụ của thuốc thường gặp nhất là hạ bạch cầu chủ yếu độ 2,3. Còn lại các tác dụng phụ khác chủ yếu gặp ở độ 1,2.

Kết luận: Phác đồ hóa trị m DCF mang lại kết quả tốt trên lâm sàng với những bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn di căn xa.

ABSTRACT

Evaluation of efficacy and safety of first-line modified Docetaxel/Cisplatin/5-FU combined therapy for metastatic esophageal cancer

Purpose: To evaluate the safety and efficacy of a modified administration schedule of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (m-DCF) in patients with metastatic esophageal cancer at the Hanoi Oncology Hospital between 2015 and 2016.

Materials and methods: This is an uncontrolled clinical trial. From 10/2015 to 10/2016, 51 evaluable metastatic esophageal cancer patients were enrolled and treated with m-DCF regimen at the Hanoi Oncology Hospital; patients were evaluated the response by "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST) and toxicity by criteria NCI 2.0.

Results:

Patient Characteristics: The average age was 55.7, and common between 50 and 59 years old (41.2%), male/female ratio was 50/1. Pre-treatment status PS = 1 has highest rate (58.8%). Almost patients (94%) with history of alcohol and/or tobacco use.

Treatment outcomes: The response rate was 64.7%, complete response rate was 2.0%, the partial response rate was 62.7%, and the disease control rate was 78.4%. Grade II squamous cell carcinoma had the highest response rate at 77.8%. With over 90% dose of regimen, the disease control rate was 93.3%; higher than lower dose (85-90% dose) had disease control rate of 57.1%. Patients with liver, lung, and lymph nodes metastasis have a disease control rate of 51%; 23.5%; 43.1%. Regimen was well tolerated, the most common side effect of drug was neutropenia, mainly in grade 2 or 3. Others side effects were mainly encountered at grade 1 or 2.

¹ BS. Đơn Nguyên Nội trú BN TYC-Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

² ThS. Trưởng Khoa Nội 2-Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Conclusion: *m-DCF chemotherapy regimen appears tolerable and had good clinically effective in patients with metastatic esophageal cancer.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là khối u ác tính của thực quản, thường bắt đầu từ các tế bào lót bên trong lòng thực quản (lớp niêm mạc). Ung thư biểu mô vảy (squamous cell carcinoma) và ung thư biểu mô tuyến (adenocarcinoma) là hai thể ung thư phổ biến nhất, chiếm hơn 90% các khối u ác tính của thực quản.

Ung thư thực quản đứng thứ 8 trong các ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu, với ước tính 456.000 trường hợp mới mắc trong năm 2012 (chiếm 3,2% tổng số ung thư), và đứng thứ 6 trong các nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong do ung thư ước tính 400.000 trường hợp tử vong (4,9% trong tổng số). Khoảng 80% các trường hợp bệnh tập trung ở các nước kém phát triển^[1].

Ở Việt Nam, ung thư thực quản nằm trong số 10 loại ung thư phổ biến nhất ở nam giới, riêng ở Hà Nội ung thư thực quản đứng ở vị trí thứ 5, với tỷ lệ mắc ở nam là 8,7/100.000 người, ở nữ là 1,7/100.000 người^[2].

Điều trị ung thư thực quản tùy thuộc vào giai đoạn bệnh và thể trạng của bệnh nhân^[3]. Phẫu thuật cắt đoạn hoặc toàn bộ thực quản, hóa xạ trị đồng thời là các phương pháp chỉ thực hiện được cho 20 - 25% bệnh nhân ở giai đoạn tổn thương tại chỗ, tại vùng^[4,5]. Đa số các bệnh nhân ung thư thực quản gặp ở giai đoạn muộn, hoặc tái phát di căn, theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình, bệnh ở giai đoạn này chiếm 60,6%^[2,6,7,8].

Mục tiêu điều trị trong ung thư thực quản giai đoạn di căn xa là cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đối chứng, phân tích gộp cho thấy điều trị hóa trị so với điều trị chăm sóc giảm nhẹ cải thiện đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ từ 4,3 đến 11 tháng^[5,9,10,11].

Bộ ba nhóm thuốc Taxan, Platinum, và 5FU đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn di căn, việc phối hợp ba nhóm thuốc đạt tỷ lệ đáp ứng gần 65% vì vậy đã được sử dụng như một phác đồ đầu tay của các bác sĩ ung thư lâm sàng trên thế giới^[3,5,9,12,13]. Phác đồ DCF (Docetaxel - Cisplatin - 5FU) với sự phối hợp của Docetaxel, Cisplatin, 5FU đã được chứng minh có kết quả tốt đối với ung thư thực quản giai đoạn di căn trong nhiều nghiên cứu pha III, ngẫu nhiên đa trung tâm. Tuy nhiên, phác đồ DCF độc tính cao, ảnh hưởng đến thể trạng bệnh nhân ung thư thực

quản giai đoạn muộn, do đó đã có những nghiên cứu và hướng dẫn thực hành lâm sàng trên thế giới sử dụng điều trị các phác đồ Modifications DCF (mDCF) với sự phối hợp của Docetaxel kết hợp Cisplatin và 5FU truyền liều thấp, chu kỳ 14 ngày điều trị cho bệnh nhân mang lại hiệu quả cao, ít độc tính và kiểm soát tốt, phù hợp với thể trạng của bệnh nhân ở giai đoạn muộn^[14,15,16]. Tại các bệnh viện trong nước nói chung và bệnh viện Ung bướu Hà Nội nói riêng, phác đồ mDCF cũng đã được sử dụng trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn di căn nhiều năm, nhưng chưa có một nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của phác đồ trên nhóm bệnh nhân này.

Chính vì vậy, tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài “Đánh giá kết quả điều trị ung thư thực quản giai đoạn di căn bằng phác đồ mDCF” với hai mục tiêu sau:

Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô thực quản giai đoạn di căn tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ mDCF cho ung thư biểu mô thực quản di căn.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

51 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư thực quản giai đoạn di căn được điều trị hóa chất phác đồ mDCF tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 06/ 2016 đến 06/ 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán UTTQ:

1. Giai đoạn có di căn xa, trừ di căn não.
2. Giải phẫu bệnh: Ung thư biểu mô thực quản.
3. Chưa điều trị hóa trị toàn thân trước đó.
4. Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 2 .
5. Bệnh nhân không mắc ung thư thứ 2.
6. Không có bệnh lý tim mạch kèm theo: bệnh van tim, đang điều trị rối loạn nhịp tim, chức năng tâm thu thất trái trong giới hạn bình thường (LVEF $\geq 54\%$).
7. Chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn có thể cho phép điều trị hóa chất (bạch cầu hạt $>2G/l$, tiểu cầu $>100G/l$, AST và ALT, ure, creatinin trong giới hạn bình thường).

8. Điều trị tối thiểu 3 chu kỳ hóa chất.
9. Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.
10. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Mô bệnh học không phải là UTBM (như u lympho, thần kinh nội tiết, UT tế bào nhỏ, sarcome...).

- Mẫn cảm với thuốc hóa chất trong phác đồ.
- Không đủ thông tin.
- Bệnh nhân không theo hết liệu trình điều trị mà không phải do bệnh tiến triển.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

Các bước tiến hành

Thu thập thông tin trước điều trị

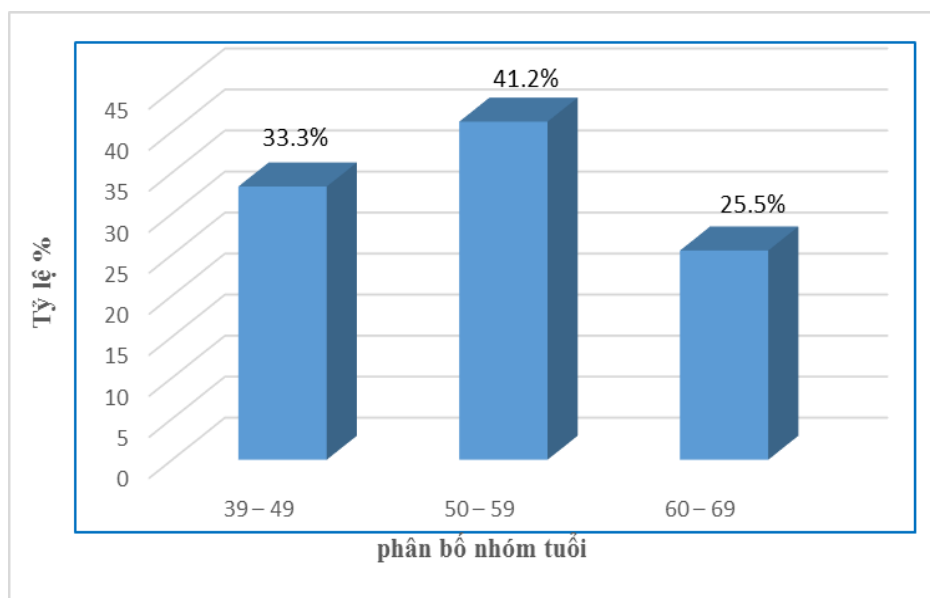
Lâm sàng, cận lâm sàng.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 51 bệnh nhân UTBMTQ giai đoạn di căn được điều trị bằng phác đồ mDCF tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ 06/2016 đến 06/2018, chúng tôi thu được những kết quả sau:

Lâm sàng, cận lâm sàng

Tuổi



Phân bố tuổi bệnh nhân theo nhóm

Nhận xét:

Tuổi trung bình là 55.

Tuổi cao nhất là 69 và thấp nhất là 39 tuổi.

Điều trị hoá chất phác đồ mDCF

Phác đồ mDCF

Docetaxel	40mg/m ² ,	TM ngày 1
Cisplatin	40mg/m ²	TM ngày 3
5FU (Bolus)	400mg/m ²	TM ngày 1
5FU	1000mg/m ²	TM ngày 1-2
Chu kỳ		TM liên tục 24h

PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn (xin xem thêm phần phụ lục).

Các thông tin thu thập được mã hoá và xử lý trên phần mềm SPSS 16.0.

Phân tích đa biến bằng phần mềm SPSS 16.0 và Stata 8.0.

Độ tuổi gặp nhiều nhất là 50-59 tuổi chiếm 41,2%, lứa tuổi dưới 50 chiếm tỷ lệ khá cao là 33,3%.

Giới tính

Trong 51 bệnh nhân có 50 nam chiếm 98% và 01 nữ chiếm 2%.

Tỉ lệ nam/ nữ là 50/1.

Các yếu tố nguy cơ

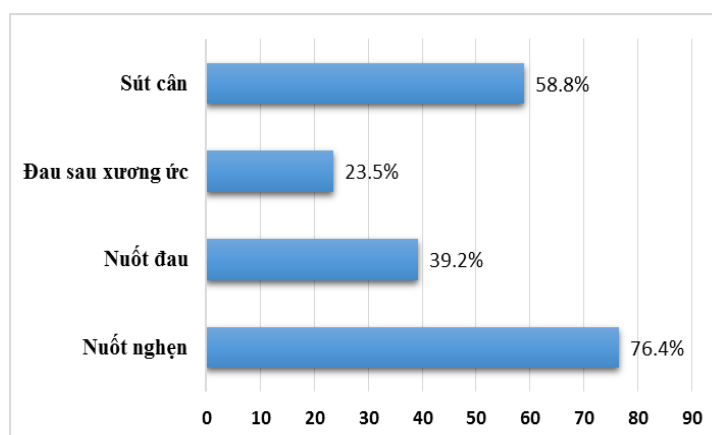
Yếu tố nguy cơ	Số bệnh nhân	Tỉ lệ%
Thuốc lá	2	3,9
Rượu	3	5,8
Thuốc lá + Rượu	43	84,3
Không rượu, không thuốc lá	3	6
Tổng	51	100

Nhận xét:

94% bệnh nhân có yếu tố nguy cơ uống rượu và/ hoặc hút thuốc lá, chỉ có 6% là không có các yếu tố nguy cơ chủ yếu này.

Các triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng được trình bày trong biểu đồ 2.



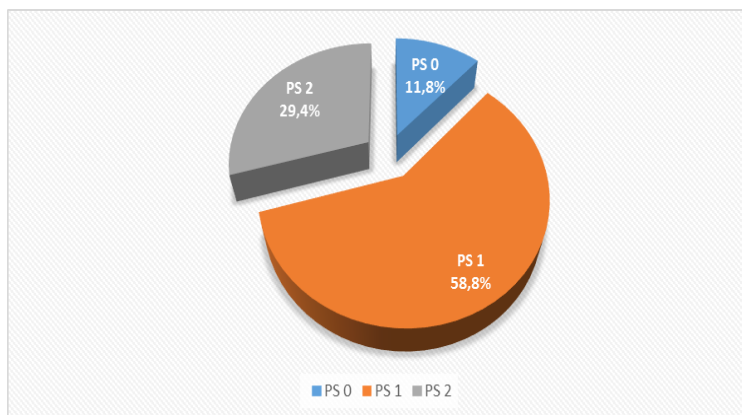
Nhận xét:

Nuốt nghẹn là triệu chứng gặp ở tất cả các bệnh nhân chiếm 76,4%.

Triệu chứng đau khi nuốt và đau vùng ngực sau xương ức lần lượt là 39,2% và 23,5%.

Gần 60% có sút cân ở các mức độ khác nhau.

Chỉ số toàn trạng



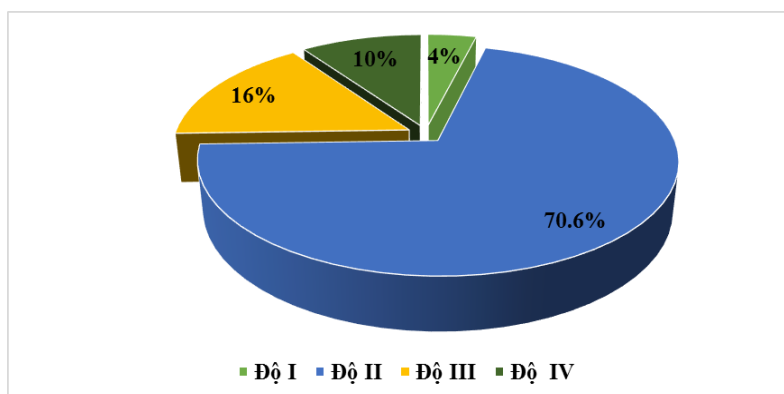
Nhận xét:

Phần lớn các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng là 0-1 (70,6%).

PS=2 (chiếm 29,4%).

Đặc điểm cận lâm sàng

Phân bố độ mô học

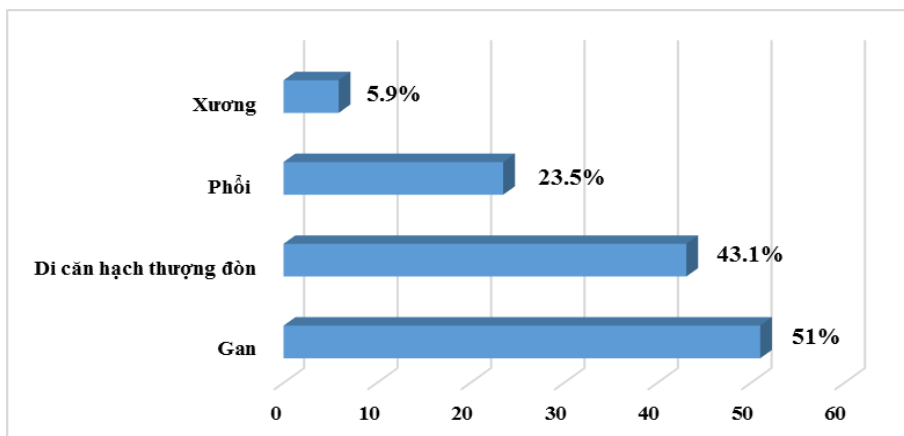


Nhận xét:

Độ mô học II chiếm tỷ lệ cao nhất 70,6%.

Độ III là 15,7%, độ I và độ IV lần lượt là 3,9% và 9,8%.

Vị trí di căn



Nhận xét:

Di căn gan là vị trí hay gặp nhất chiếm 51%.

Di căn hạch thượng đòn đạt gần 45%, tiếp theo là di căn phổi chiếm 23,5% còn lại di căn xương chiếm 5,9%.

Di căn tạng hay gặp là: Gan, phổi, xương.

Số lượng cơ quan di căn

Số lượng cơ quan di căn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Di căn 1 cơ quan	43	84,3
Di căn 2 cơ quan	05	9,8
Di căn 3 cơ quan	3	5,9
Tổng	51	100

Nhận xét:

Đa phần bệnh nhân trong nghiên cứu di căn 1 cơ quan chiếm hơn 80%.

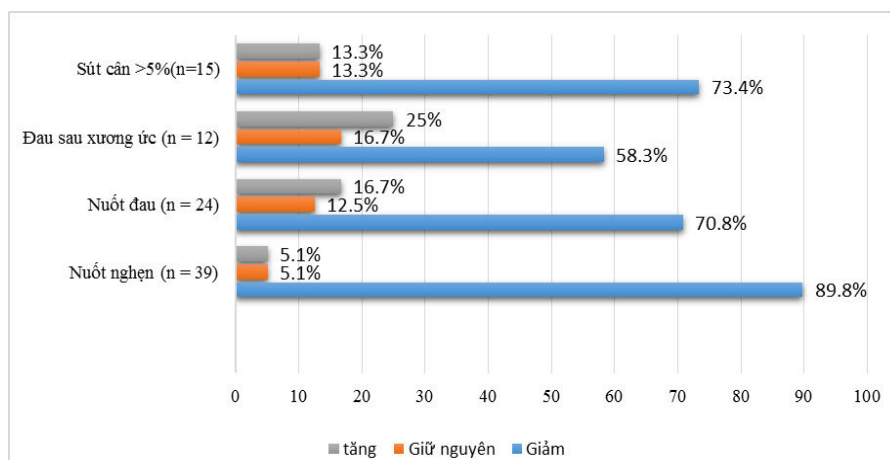
Di căn 02 cơ quan xấp xỉ 10% còn lại là di căn 3 cơ quan chiếm 5,9%.

Kết quả điều trị và độc tính của phác đồ

Kết quả điều trị

Thay đổi về triệu chứng lâm sàng sau điều trị

Phần lớn bệnh nhân có cải thiện về triệu chứng lâm sàng, cụ thể được trình bày trong biểu đồ.



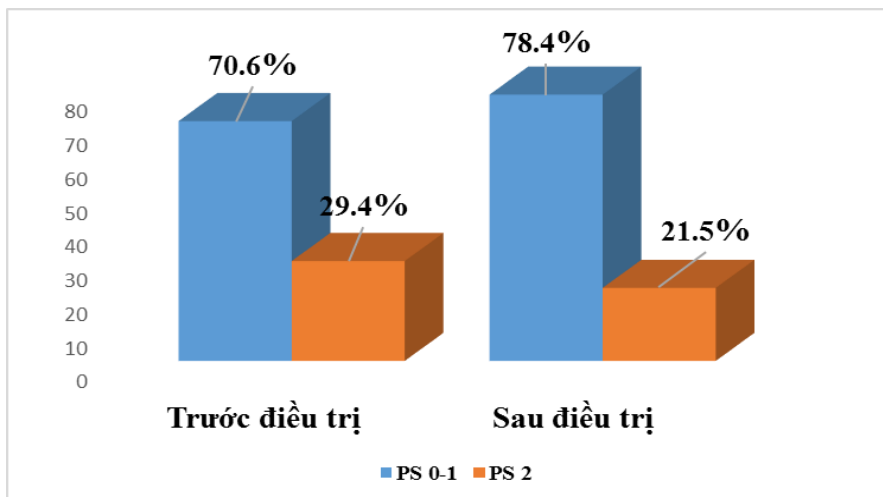
Nhận xét:

Hầu hết các bệnh nhân có giảm triệu chứng cơ năng sau điều trị:

Có tới xấp xỉ 75% bệnh nhân giảm > 5% trong lượng cơ thể tăng cân sau điều trị.

Gần 90% bệnh nhân cải thiện triệu chứng nuốt nghẹn sau điều trị

70,8% bệnh nhân giảm nuốt đau và 58,3% giảm đau sau xương ức.



Nhận xét:

PS = 0-1 trước điều trị là 36 BN chiếm 70,6%, sau điều trị tăng lên 40BN chiếm 78,4%. Với $p < 0,05$, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Đáp ứng thực thể

Kết quả điều trị được đánh giá phân loại của RECIST 1.1 gồm có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển.

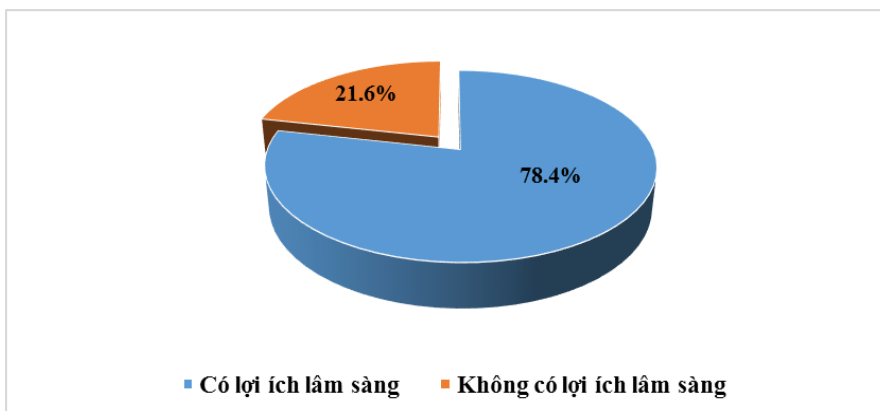
Tỷ lệ đáp ứng thực thể	Số bệnh nhân	Tỷ lệ%
Đáp ứng hoàn toàn	1	2
Đáp ứng một phần	32	62,7
Bệnh ổn định	7	13,7
Bệnh tiến triển	11	21,6
Tổng	51	100

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh có đáp ứng là 64,7% các trường hợp trong đó có 1 trường hợp đáp ứng bệnh hoàn toàn.

Có 21,6% bệnh nhân tiến triển trong nghiên cứu.

Lợi ích lâm sàng



Nhận xét:

Tỷ lệ đạt được lợi ích lâm sàng là 78,4%, không đạt được lợi ích lâm sàng là 21,6%.

Một số độc tính của phác đồ mDCF

Nghiên cứu của chúng tôi có 51 bệnh nhân, tổng số chu kỳ điều trị phác đồ mDCF là 274 chu kỳ.

Độc tính trên hệ tạo huyết

Giảm bạch cầu

Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu

Mức độ	Số chu kỳ	Tỷ lệ%
Độ 0	118	43,0
Độ 1	70	25,6
Độ 2	43	15,8
Độ 3	27	9,8
Độ 4	16	5,8
Tổng cộng	274	100

Nhận xét:

Hạ bạch cầu chủ yếu là độ 1 và 2 chiếm hơn 40%.

Hạ bạch cầu độ 3 và 4 rất ít chiếm 15,6%.

Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu hạt

Mức độ	Số chu kỳ	Tỷ lệ%
Độ 0	118	43
Độ 1	70	25,6
Độ 2	60	21,9
Độ 3	16	5,9
Độ 4	10	3,6
Tổng cộng	274	100

Nhận xét:

Giảm bạch cầu hạt chủ yếu là độ 1-2, chiếm 47,5%.

Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3-4 chiếm 9,5%.

Giảm huyết sắc tố

Giảm huyết sắc tố

Mức độ	Số chu kỳ	Tỷ lệ%
Độ 0	172	62,7
Độ 1	80	29,2
Độ 2	22	8,1
Độ 3	0	0
Độ 4	0	0
Tổng cộng	274	100

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân giảm Hb là gần 40%, chỉ gặp giảm ở độ 1 và 2.

Giảm tiểu cầu

Tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu

Mức độ	Số chu kỳ	Tỷ lệ%
Độ 0	252	92,0%
Độ 1	6	2,2%
Độ 2	11	4%
Độ 3	5	1,8%
Tổng cộng	274	100

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu cũng chỉ gặp ở độ 1 và 2 với tỷ lệ thấp (6,2%).

Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3 chiếm 1,8%.

Độc tính ngoài hệ tạo huyết

ĐỘ	AST, ALT		Creatinin	
	Số chu kỳ	%	Số chu kỳ	%
0	167	60,9	263	96
1	91	33,2	11	4
2	16	5,9	0	0
3	0	0	0	0
Tổng	274	100	274	100

Nhận xét:

Độc tính trên gan thậm ít gặp chủ yếu là độc tính độ I, II lần lượt là 39,1% và 4%.

BÀN LUẬN

Lâm sàng, cận lâm sàng

Lâm sàng

Tuổi, giới

Tuổi mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng từ 39 - 69 tuổi. Tuổi mắc bệnh hay gặp nhất từ 40 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ 74,5%, với hai nhóm tuổi đỉnh cao của bệnh từ 40 - 49 tuổi (33,3%) và 50 - 59 tuổi (41,2%). Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác như Bùi Văn Lệnh là 74,5%^[17], Phạm Văn Hòa là 72,8%^[18], Phạm Đức Huân là 69%^[7], của Hàn Thanh Bình^[60] là 60,5%. So với nghiên cứu của nước ngoài thì tuổi mắc bệnh của chúng tôi thấp hơn. Theo Launoy tuổi mắc bệnh trung bình ở nam giới là 65 tuổi, ở nữ giới là 72 tuổi^[19]. Sự khác nhau về tuổi

trung bình so với nghiên cứu của nước ngoài có thể do tuổi thọ trung bình người Việt Nam thấp hơn các nước phát triển. Ngoài ra cũng có thể do quan niệm sống và điều kiện kinh tế khó khăn nên những bệnh nhân cao tuổi của nước ta không được đi khám và chữa bệnh. Chính vì điều kiện kinh tế và hạn chế về sự hiểu biết mà những bệnh nhân ở vùng nông thôn trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao, khi có biểu hiện bệnh họ thường bỏ qua những biểu hiện sớm, chỉ đến khi không thể chịu đựng được bệnh thì họ mới đi khám và phát hiện ra bệnh ở giai đoạn muộn.

Ung thư thực quản gặp trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ở nam giới, chiếm tỷ lệ 98%, tỷ lệ nữ/nam=1/50. Theo nghiên cứu của Phạm Văn Hòa là 96,7%^[18], tỷ lệ nam/nữ=29,6/1; Bùi Văn Lệnh là 96,8%^[17], Phạm Đức Huân là 96,9%^[7]. Theo nghiên cứu của Launoy tỷ lệ nam/nữ = 6,2 điều đó có thể giải thích do phụ nữ Việt Nam không có thói quen hút thuốc hay uống rượu như phụ nữ phương tây.

Tiền sử liên quan

Thuốc lá và rượu là hai yếu tố nguy cơ chính của các loại ung thư đường tiêu hóa, hô hấp, tiết niệu trong đó có ung thư thực quản. Qua nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nghiện rượu là 5,8%, nghiện thuốc lá là 3,9%. Tỷ lệ bệnh nhân nghiện cả rượu và thuốc lá là 84,3%. Các bệnh nhân nghiện rượu và thuốc toàn bộ là nam giới không gặp ở phụ nữ.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung vào ung thư biểu mô thực quản, trong đó ung thư biểu mô vảy là chủ yếu chiếm 98% kết quả này cũng giống như các nghiên cứu trên thế giới, nhất là ở các nước đang phát triển. Bất kỳ tác nhân nào gây kích thích và viêm niêm mạc thực quản mạn tính đều có thể làm tăng nguy cơ mắc ung thư biểu mô vảy. Trong đó đặc biệt phải kể đến thuốc lá và rượu, sự kết hợp của cả hai tác nhân đó được cho là liên quan đến hơn 90% tất cả các ca ung thư biểu mô vảy của thực quản^[20].

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần bệnh nhân di căn 1 cơ quan chiếm 84,3%, tiếp đến di căn 2 vị trí chiếm 9,8% còn lại là di căn 3 vị trí chỉ có 3 bệnh nhân chiếm 3,9%. Trong đó di căn thường gặp nhất là gan chiếm tỷ lệ 51%, tiếp đến là hạch thượng đòn chiếm tỷ lệ 43,1%, di căn phổi chiếm 23,5% còn lại chỉ có 5,9% bệnh nhân di căn xương. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu San-Gang Wu năm 2017 nghiên cứu trên hơn 3000 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn IV cho thấy vị trí di căn chủ yếu là: gan (33,4%), hạch thượng đòn (26,6%), phổi (20,5%), xương (15,7%), não (3,8%); Gan (47,6%), phổi (29,8%), xương (23,6)^[21] cũng là những vị trí di căn

thường gặp nhất trong ung thư thực quản giai đoạn IV trong nghiên cứu của Dashan Ai và cộng sự năm 2017 trên hơn 9000 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn IV^[22].

Kết quả nghiên cứu

Đáp ứng cơ năng

Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều cải thiện triệu chứng lâm sàng trong và sau khi kết thúc điều trị. Tình trạng nuốt nghẹn giảm dần cùng với quá trình điều trị, 89,8% giảm mức nuốt nghẹn, chỉ có 2 bệnh nhân chiếm 5,1% là không thay đổi mức độ và có 2 bệnh nhân tăng độ khó nuốt, không có bệnh nhân nào phải mở thông dạ dày nuôi dưỡng trong quá trình điều trị. Cũng như vậy với triệu chứng nuốt đau và đau ngực sau xương ức, trên 70% là giảm triệu chứng, chỉ có khoảng 10% trường hợp tăng mức độ triệu chứng. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi, trong đó tỷ lệ đáp ứng về triệu chứng lâm sàng là 84,8%. Nghiên cứu của Lê Lộc cũng cho tỷ lệ giảm triệu chứng khó nuốt đạt được 90% sau khi kết thúc điều trị. Nuốt nghẹn và đau sau xương ức là 2 triệu chứng bệnh nhân tự nhận biết được một cách rõ rệt và khách quan, giúp cải thiện thể trạng bệnh nhân, chất lượng cuộc sống, điều đó lý giải sau điều trị số bệnh nhân sút >5% trọng lượng cơ thể chỉ còn 21,5% so với 29,4% khi bắt đầu điều trị, cũng như cải thiện chỉ số toàn trạng của bệnh nhân, số bệnh nhân có PS 0,1 tăng từ 70,6% lên 78,4%, bệnh nhân có PS 2 giảm từ 29,4% còn 21,5%, sự thay đổi này có ý nghĩa với $p < 0,05$, không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị do thể trạng không đảm bảo.

Đáp ứng thực thể

Trong nghiên cứu có 01 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn (2%), 32 bệnh nhân đáp ứng một phần (62,7%) và 7 bệnh nhân đạt được bệnh ổn định (13,7%), 11 bệnh nhân tiến triển (21,6%). Như vậy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nghiên cứu là: 64,7% và lợi ích lâm sàng đạt được: 78,4%. Đây là kết quả khả quan trên nhóm bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn di căn.

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu pha II của Hiroaki Takahashi trên bệnh nhân ung thư thực quản tế bào vảy giai đoạn IV được điều trị với DCF tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là: 5,1%, đáp ứng một phần là: 61,5%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ: 66,6%^[23]. Nghiên cứu đa trung tâm pha II của Yamasaki M trên bệnh nhân ung thư thực quản tế bào vảy giai đoạn tái phát và di căn điều trị với phác đồ DCF cũng cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tương tự với nghiên cứu của chúng tôi và Hiroaki Takahashi là: 72,5%^[24].

Một số độc tính của phác đồ

Độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính của phác đồ hóa trị là vấn đề đặc biệt quan trọng với những bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn di căn vì đa số những bệnh nhân ở giai đoạn này thể trạng không tốt do đó trong điều trị sẽ gặp nhiều độc tính. Vai trò của hóa chất trong điều trị UTTQ giai đoạn di căn đóng vai trò chủ đạo nhằm mục đích làm giảm triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Qua các kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới độc tính hay gặp và nặng nề nhất của phác đồ m DCF đó là độc tính trên hệ tạo huyết đặc biệt là giảm bạch cầu. Kết quả nghiên cứu pha II của Hiroaki Takahashi trên bệnh nhân ung thư thực quản tế bào vảy giai đoạn IV được điều trị với DCF độc tính thường gặp là hạ bạch cầu, bạch cầu trung tính và chán ăn. Hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính là: 53,8% và 43,6%^[55,24]. Kết quả tương tự trong nghiên cứu đa trung tâm pha II của Yamasaki M trên bệnh nhân ung thư thực quản tế bào vảy giai đoạn tái phát và di căn tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là: 72,5%. Độc tính độ 3,4 thường gặp là hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính: 72,5%; 90%^[24]. Trong nghiên cứu của tôi có 54,8% trường hợp giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt, trong đó bệnh nhân giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt độ 3-4 lần lượt là 15,6% và 9,5%, 1 bệnh nhân sốt giảm bạch cầu nhưng chỉ cần điều trị với thuốc kích bạch cầu, kháng sinh, truyền dịch, hạ sốt đến ngày thứ 3 bạch cầu trở về bình thường. Bệnh nhân này tiếp tục điều trị đến đợt 6 không phải giảm liều. Giảm bạch cầu và bạch cầu hạt độ 1,2 thường gặp nhất và phục hồi nhanh chưa có bệnh nhân nào phải dùng điều trị do giảm bạch cầu. Tỷ lệ giảm bạch cầu và bạch cầu hạt độ 3,4 ở nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Hiroaki Takahashi và Yamasaki M tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3 - 4 lần lượt là 53,8% và 72,5% và bạch cầu hạt lần lượt là 43,6% và 90%^[24] có lẽ là do chúng tôi lựa chọn cách truyền trải liều nên liều thuốc đưa vào từ từ và tất cả các bệnh nhân được dùng thuốc dự phòng giảm bạch cầu sau truyền và được chủ động lên xét nghiệm máu trước mỗi đợt truyền.

Giảm huyết sắc tố trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp độ 1 và độ 2 chiếm tỷ lệ 37,1% trong đó có 22 chu kỳ bệnh nhân phải tiêm thuốc kích hồng cầu trước khi điều trị. Tuy nhiên giảm huyết sắc tố không phải chỉ do tác dụng phụ của hóa chất mà còn do bệnh nhân thiếu dinh dưỡng do khối u thực quản làm cản trở đường nuốt, do đó chúng tôi muốn đưa ra khuyến cáo các bệnh nhân nuốt nghẹn độ II, III, IV nên được mở thông dạ dày trước khi điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 22 chu kỳ bệnh nhân

giảm tiểu cầu chiếm 8%, chỉ có 5 chu kỳ bệnh nhân giảm tiểu cầu độ 3 phải truyền 1 đơn vị tiểu cầu máy trước điều trị. Tóm lại các tác dụng phụ trên hệ tạo huyết khi sử dụng phác đồ m DCF là nhẹ nhàng và có thể phục hồi không bệnh nhân nào phải giảm liều điều trị cũng như phải dừng điều trị vì tác dụng phụ.

Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 39,1% chu kỳ bệnh nhân tăng AST/ALT nhưng chủ yếu gặp tăng men gan độ 1, tăng men gan độ 2 gặp ở 16 chu kỳ chiếm 5,9%. Những trường hợp gặp tăng men gan độ 2 đều trở về bình thường sau 5 ngày điều trị (các bệnh nhân này có tiền sử HbsAg (+)). Tăng Creatinin gặp ở 11 chu kỳ điều trị, đều gặp ở độ 1 là những bệnh nhân tiến triển bệnh trong quá trình điều trị.

KẾT LUẬN

Tóm lại, việc điều trị UTTQ giai đoạn di căn bằng phác đồ mDCF đem lại hiệu quả về đáp ứng, tác dụng phụ nhẹ nhàng cũng như làm giảm đáng kể triệu chứng cơ năng, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh do đó là 1 lựa chọn tốt cho các bác sỹ lâm sàng trong công tác điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ai D., Zhu H, Ren W., et al. (2017). Patterns of distant organ metastases in esophageal cancer: a population-based study. *J Thorac Dis*, 9(9), 3023–3030.
2. Nguyễn Bá Đức (2004). Kết quả bước đầu nghiên cứu dịch tễ học mô tả một số bệnh ung thư tại 6 vùng địa lý Việt Nam giai đoạn 2001-2003. *Tạp Chí Học Thực Hành*, 498, 11-15.
3. Chang A.E., Ganz P.A., Hayes D.F., et al (2007), *Oncology: An Evidence-Based Approach*, Springer Science & Business Media.
4. Amazon.com: Principles of Anatomy and Physiology, 12th Edition (8601401200451): Gerard J. Tortora, Bryan H. Derrickson: Books.
5. Kelsen D. (2008), *Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins.
6. Vũ Văn Khiên, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, và mô bệnh học ung thư thực quản. *Tạp Chí Học Việt Nam*, 1-6.
7. Phạm Đức Huân (2003), *Nghiên cứu điều trị phẫu thuật ung thư thực quản*, Trường Đại học Y Hà Nội, 56-60.
8. Nguyễn Thị Xuân Hương (1990). Nghiên cứu hình ảnh siêu âm nội soi trong chẩn đoán ung thư thực quản.

9. <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf>, accessed: 11/08/2018.
10. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (2010), *Cancer: Principles and Practice of Oncology-Advances in Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins.
11. Anatomy of the Esophagus | SEER Training. <<https://training.seer.cancer.gov/ugi/anatomy/esophagus.html>>, accessed: 11/08/2018.
12. Bascoul-Mollevis C., Gourgou S., Galais M.-P., et al (2017). Health-related quality of life results from the PRODIGE 5/ACCORD 17 randomised trial of FOLFOX versus fluorouracil-cisplatin regimen in oesophageal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*, 84, 239-249.
13. Esophageal Cancer Principles and Practice-9781933864174|Demos Medical Publishing. <<http://www.springerpub.com/esophageal-cancer-9781933864174.html>>, accessed: 11/08/2018.
14. Chiarion-Sileni V., Corti L., Ruol A., et al. (2007). Phase II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by carboplatin and radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer*, 96(3), 432-438.
15. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. (2006). Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 24(31), 4991-4997.
16. Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK): *Journal of Clinical Oncology*: Vol 22, No 14_suppl. <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2004.22.14_suppl.4020>, accessed: 11/08/2018.
17. Bùi Văn Lệnh (2007) *Nghiên cứu giá trị của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán ung thư thực quản, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội, .*
18. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients Wi. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438119>>, accessed: 17/08/2018.
19. Launoy G., Desoubreux N., Leprieur A., et al (2000). Major changes in social characteristics in oesophageal cancer patients in France. *Int J Cancer*, 85(6), 895-897.
20. Bedenne L., Michel P., Bouché O., et al. (2007). Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*, 25(10), 1160-1168
21. Wu S.-G., Zhang W.-W., He Z.-Y., et al. (2017). Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res*, 9, 781-788.
22. Ai D., Zhu H., Ren W., et al (2017). Patterns of distant organ metastases in esophageal cancer: a population-based study. *J Thorac Dis*, 9(9), 3023-3030.
23. Yamasaki M., Yasuda T., Yano M., et al (2017). Multicenter randomized phase II study of cisplatin and fluorouracil plus docetaxel (DCF) compared with cisplatin and fluorouracil plus Adriamycin (ACF) as preoperative chemotherapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma (OGSG1003). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 28(1), 116-120.
24. Phase I/II study of docetaxel/cisplatin/fluorouracil combination chemotherapy against metastatic esophageal squamous cell carcinoma. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898259>>, accessed: 11/08/2018.

ĐÁP ỨNG CỦA PHÁC ĐỒ TCX TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

NGUYỄN TRỌNG HIẾU¹, TRẦN THẮNG²

Hóa trị có vai trò chủ đạo, giúp cải thiện triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn. Trong số các phác đồ hóa trị, phác đồ Paclitaxel kết hợp nhóm Platinum và Capecitabin (TCX) cho thấy đáp ứng điều trị cao và các tác dụng ngoại ý nhẹ nhàng hơn, phù hợp với thể trạng của bệnh nhân giai đoạn muộn, khi thể trạng suy yếu. Nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: Bước đầu đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ TCX trong điều trị Ung thư dạ dày giai đoạn muộn. Thiết kế nghiên cứu can thiệp không có nhóm đối chứng. 51 bệnh nhân ung thư dạ dày (UTDD) giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn đến điều trị tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội tham gia vào nghiên cứu. Kết quả cho thấy, sau 3 chu kỳ điều trị, tỷ lệ đáp ứng của quần thể nghiên cứu là 51%. Bệnh nhân cải thiện đáng kể toàn trạng so với trước điều trị. Không có mối liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng và một số yếu tố như tuổi, giới, toàn trạng trước điều trị, liều điều trị và tình trạng di căn xa.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, giai đoạn muộn, phác đồ TCX, đáp ứng điều trị.

ABSTRACT

Chemotherapy plays an important role in the treatment; which significantly provides symptom palliation and prolongs survival in patients with locally advanced unresectable and metastatic gastric cancer. Among regimens, Paclitaxel plus Platinum based and Capecitabine (TCX) demonstrated a higher response rate and acceptability side effects. It is suitable for later stage patients who retain an adequate performance status. The study aims to primary evaluate the efficacy and the toxicity in the treatment for patients with advanced gastric.

Method: Interventional study not case - controlled. Fifty - one patients with locally advanced unresectable and metastatic gastric cancer in Ha Noi Oncology Hospital were enrolled.

Results after three cycles, overall response rate is 51%. Performance status improved significantly after treatment. There is no relationship between response rate and some determinants such as: age, sex, PS, dosage, number site of metastasis.

Keyword: Gastric cancer, advanced stages, TCX regimen, responses rate.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong số bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. UTDD là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Theo thống kê Globocan năm 2012, hàng năm trên thế giới có khoảng 989,600 ca mới mắc và 738,000 ca tử vong do UTDD^[1]. Tại Việt Nam theo ghi nhận ung thư Hà Nội năm 2011 cho tỉ lệ mắc là 23,4/100.000 dân và UTDD đứng hàng thứ 2 các loại ung thư trong cả hai giới^[1].

Trong điều trị UTDD, phẫu thuật là phương pháp điều trị chính. Bệnh nhân UTDD giai đoạn sớm được điều trị triệt căn bằng phẫu thuật. Hóa trị đóng

vai trò bổ trợ hoặc tân bổ trợ trong những trường hợp bệnh nhân giai đoạn phẫu thuật khó có thể phẫu thuật triệt căn. Ở Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân đến ở giai đoạn muộn, bệnh nhân tái phát, di căn sau phẫu thuật còn cao, bên cạnh đó có tới 2/3 các trường hợp khi phát hiện thì bệnh đã ở giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn^[2]. Hóa trị trong các giai đoạn này có vai trò chủ đạo, giúp cải thiện triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Có nhiều nghiên cứu và hướng dẫn thực hành lâm sàng trên thế giới đã sử dụng điều trị các phác đồ Paclitaxel kết hợp nhóm Platinum và Capecitabin (TCX) điều trị cho bệnh nhân, ngoài cho những kết quả khả quan trong điều trị, tính dung nạp của phác

¹ BS. Trường Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

² BS. Bệnh viện K

đều cũng tốt hơn, thể hiện số chu kỳ hóa trị bệnh nhân được điều trị, các tác dụng ngoại ý nhẹ nhàng hơn và kiểm soát tốt, phù hợp với thể trạng của bệnh nhân giai đoạn muộn, khi thể trạng suy yếu nhiều^[3].

Tại Việt Nam hiện nay, nhiều bệnh viện và trung tâm ung bướu đã sử dụng phác đồ DCF và các phác đồ sử dụng Paclitaxel kết hợp thuốc Platinum và Capecitabin (TCX) là điều trị bước một trong điều trị UTDD giai đoạn muộn. Bệnh viện Ung bướu Hà Nội cũng đã áp dụng phác đồ TCX trong điều trị bước một UTDD giai đoạn muộn, tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu chính thức nào đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ này. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: “*Bước đầu đánh giá tỷ lệ đáp ứng của phác đồ TCX trong điều trị Ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội và các yếu tố liên quan*”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu là can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Công thức tính cỡ mẫu

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

Trong đó n: cỡ mẫu.

Z: Hệ số tin cậy, giá trị $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, tương ứng với $\alpha=0,05$.

p: Những nghiên cứu hóa trị điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn gần đây như DCF, EOX, TCX trên thế giới cho các tỷ lệ đáp ứng từ 0,37 đến 0,41; do đó chúng tôi lấy tỷ lệ $p=0,4$ ^[4].

Chúng tôi dự định chọn ít nhất 41 BN đủ tiêu chuẩn.

Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn và chưa từng điều trị hóa chất.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Thời gian: từ tháng 1/2016 đến hết tháng 6/2018.

Phương pháp

Bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn được điều trị hóa chất bằng phác đồ TCX tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2016 đến hết tháng 6/2018.

Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng tại hai thời điểm, thời điểm sau kết thúc 03 chu kỳ điều trị và thời điểm sau kết thúc 6 chu kỳ điều trị.

Sau 03 chu kỳ

Bệnh nhân bệnh đáp ứng hoặc bệnh giữ nguyên: Tiếp tục điều trị khi bệnh không tiến triển sau mỗi chu kỳ điều trị đến đủ 06 chu kỳ điều trị.

Bệnh tiến triển: Bệnh nhân sẽ được chuyển phác đồ nếu thể trạng cho phép hoặc chuyển điều trị chăm sóc giảm nhẹ

Sau kết thúc 06 chu kỳ

Bệnh đáp ứng hoặc bệnh giữ nguyên: Bệnh nhân sẽ được theo dõi định kỳ 03 tháng/lần bằng thăm khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng siêu âm, Xquang. Được thăm khám cận lâm sàng bằng các phương pháp chụp CLVT, MRI, xạ hình sau 06 tháng, hoặc khi qua thăm khám bệnh có biểu hiện tiến triển hoặc tái phát.

Bệnh tiến triển: Bệnh nhân sẽ được chuyển điều trị phác đồ khác nếu thể trạng cho phép hoặc điều trị chăm sóc giảm nhẹ.

Đánh giá đáp ứng với điều trị chia 4 mức độ theo REIST 1.1.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc đạo đức của nghiên cứu y học. Bệnh nhân được giải thích kỹ mục đích của nghiên cứu trước khi tự nguyện tham gia nghiên cứu và có quyền rút khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào. Thông tin bệnh nhân được bảo mật, chỉ được sử dụng nhằm theo dõi và thăm khám bệnh nhân theo đúng phác đồ điều trị.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2018 có tổng cộng 51 bệnh nhân đến điều trị tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được tham gia vào nghiên cứu. Đặc điểm của các bệnh nhân được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi, giới của quần thể nghiên cứu

Tuổi	Số bệnh nhân		Tổng số	
	Nam	Nữ	n	%
≤ 49	5	2	7	13.8%
50 - 59	19	8	27	52.9%
≥ 60	11	6	17	33.3%
Tổng số	35	16	51	
Tỷ lệ	68,6%	31,4%	100%	

Trong quần thể nghiên cứu, số bệnh nhân nam nhiều gấp đôi số bệnh nhân nữ. Nhóm tuổi từ 50-59

chiếm tỷ lệ cao nhất, chiếm hơn 50% quần thể nghiên cứu.

Bảng 2. Các chỉ số lâm sàng trước điều trị

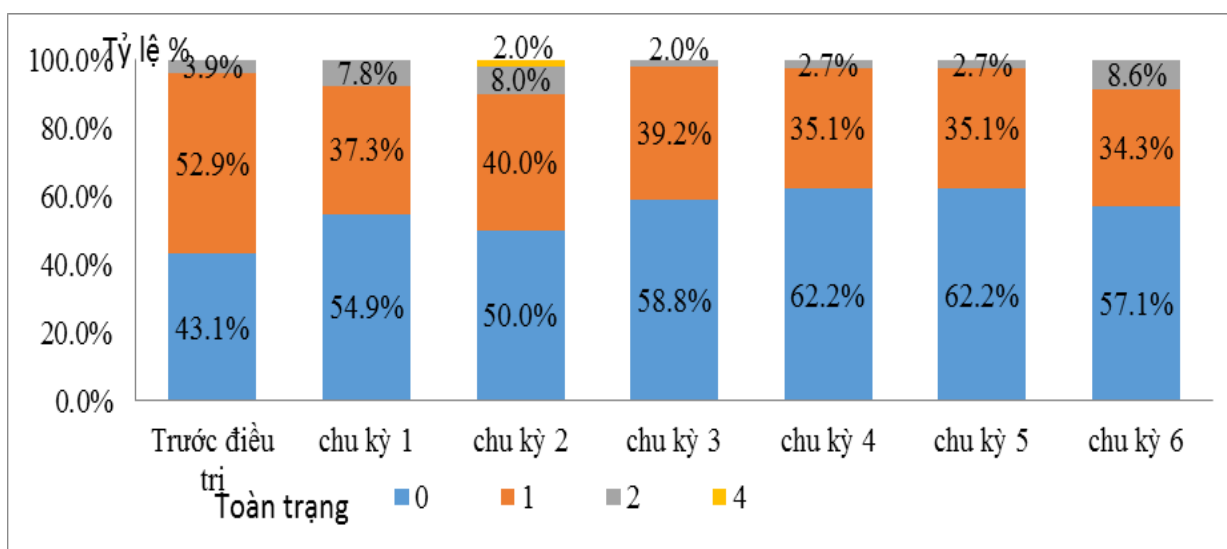
Đặc điểm	Giai đoạn		Toàn trạng			Mô bệnh học				
	Lan rộng	Di căn xa	0	1	2	Biệt hóa cao	Biệt hóa vừa	Biệt hóa kém	TB nhãn	Khác
n	28	23	22	27	2	22	15	9	1	4
%	54.9	45.1	43.1	53	3.9	43.1	29.4	17.7	2	7.8

Trước khi điều trị bằng phác đồ TCX, 28 bệnh nhân ở giai đoạn ung thư đang lan rộng tại chỗ và 23 bệnh nhân đã có di căn xa. Chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG chủ yếu là 1 (53,0%) và 0 (43,1%), 3,9% có chỉ số toàn trạng là 2. Đặc điểm mô bệnh học, tuyến biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất (43,1%), tiếp đến là tuyến biệt hóa vừa (29,4%), tuyến biệt hóa kém chiếm 17,7%.

Bảng 3. Đánh giá đáp ứng điều trị của quần thể nghiên cứu

Loại đáp ứng	3 chu kỳ		6 chu kỳ	
	n	%	n	%
Hoàn toàn	3	5.9	5	10.8
Một phần	23	45.1	25	54.4
Bệnh ổn định	20	39.2	9	19.6
Bệnh tiến triển	5	9.8	7	15.2
Tổng	51	100%	46	100%

Tất cả 51 bệnh nhân đều điều trị qua 3 chu kỳ theo phác đồ TCX. Trong số đó có 46 bệnh nhân hoàn thành 6 chu kỳ điều trị. Sau 3 chu kỳ điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị một phần chiếm tỷ lệ cao nhất (45,1%), giai đoạn bệnh ổn định chiếm tỷ lệ 39,2% và 5,9% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Có 9,8% bệnh nhân bệnh tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng điều trị cũng tương tự như vậy đối với bệnh nhân điều trị 6 chu kỳ, lần lượt là 54,4%; 19,6%; 10,8%; 15,2%.



Biểu đồ 1. Chỉ số toàn trạng qua 6 chu kỳ điều trị

Tỷ lệ PS ≤ 1 trước điều trị là 96,1%. Sau 1 chu kỳ điều trị, tỷ lệ này giảm 1 chút còn 92,2% và tiếp tục giảm sau 2 chu kỳ còn 90% và xuất hiện 1 bệnh nhân có PS = 4. Tuy nhiên, sau chu kỳ 3 tỷ lệ này tăng lên cao nhất là 98,0% và giảm dần sau chu kỳ 4 và 5. Đến chu kỳ 6 thì tỷ lệ này giảm xuống chỉ còn 91,4%.

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị qua 3 chu kỳ

Đặc điểm bệnh nhân		Có đáp ứng (n)	Không đáp ứng (n)	RR (95% CI)
Giới	Nữ	7	9	-
	Nam	19	16	1.24 (0.50-2.84)
Tuổi	<55	15	7	-
	≥ 55	11	18	0.56 (0.34-0.83)
Liều điều trị	$\leq 85\%$	6	9	-
	> 85%	20	16	1.38 (0.81-2.05)
Giai đoạn bệnh	Di căn	10	13	-
	Tiến triển tại chỗ	16	12	1.31 (1.02-3.34)

Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ TCX sau 3 chu kỳ ở nhóm tiến triển tại chỗ, ban đầu chưa có khả năng phẫu thuật bằng 1,31 lần nhóm đã có di căn ở các tạng khác và khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nhóm tuổi từ 55 trở lên có đáp ứng điều trị chỉ bằng 0,56 lần so với nhóm chưa đến 55 tuổi là khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi tìm mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng theo giới và liều điều trị thì sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị qua 6 chu kỳ

Đặc điểm bệnh nhân		Có đáp ứng (n)	Không đáp ứng (n)	RR(95% CI)
Giới	Nữ	9	1	-
	Nam	19	6	0.79 (0.53-1.18)
Tuổi	<55	18	4	-
	≥ 55	10	3	1.12 (0.55-2.26)
Liều điều trị	$\leq 85\%$	3	0	-
	> 85%	25	7	0.89 (0.78-1.01)
Giai đoạn bệnh	Di căn	12	3	-
	Tiến triển tại chỗ	15	4	0.97 (0.47-2.01)

Nghiên cứu mối liên quan giữa đáp ứng điều trị sau 6 chu kỳ với các nhóm giới, tuổi, liều điều trị, giai đoạn bệnh thì không có sự khác biệt giữa các nhóm có thể do cỡ mẫu lúc này còn lại ít và phân bố bệnh nhân giữa các nhóm không đồng đều.

BÀN LUẬN

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi và giới

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 51 bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát di căn, trong đó có 35 bệnh nhân nam và 16 bệnh nhân nữ. Tỷ lệ nam/ nữ = 2,18. Nhóm tuổi 50 - 59 chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 giới, bệnh nhân dưới 50 tuổi và trên 70 tuổi là ít ở cả 2 giới.

Về tuổi, theo nghiên cứu Nguyễn Thị Vượng (2013) tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $56,36 \pm 8,372^{[4]}$. Theo Furukawa K và cộng sự (2011) tuổi trung bình $66,4 \pm 10,5$; Chiao-Yun Chen (2007) tuổi hay gặp 37 đến 84, trung bình 63 tuổi; Ajani và cộng sự (2005) tuổi trung bình 57 tuổi; Dank và cộng sự (2016) tuổi trung bình 58; Guimbaud và cộng sự (2014), tuổi trung bình $61^{[5,6,7,8,9]}$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác, phù hợp về mặt dịch tễ học ung thư dạ dày.

Về giới, theo nghiên cứu Vũ Văn Thế, tỷ lệ nam giới/ nữ giới là 2,43/1, Nguyễn Thị Vương (1,25/1), Nguyễn Khánh Toàn (2,05/1), Trịnh Hồng Sơn (2/1), nhưng lại thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa (2,5/1), Vũ Quang Toàn (3,2/1)^[4, 10,11,12,13]. Nhìn chung thì tỷ lệ nam giới mắc bệnh thường cao hơn nữ giới. Tỷ lệ của chúng tôi là 2,18 là khá tương đồng so với các nghiên cứu trong nước.

Chỉ số toàn trạng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu các đối tượng có PS=1, chiếm 53%; PS=0 chiếm 43,1%; PS=2 chiếm 3,9%. Nghiên cứu của Vũ Văn Thế cho thấy hầu hết các BN có thể trạng tương đối tốt. Tỷ lệ BN có chỉ số đánh giá thể trạng theo ECOG PS=0-1 là 93,8%; chỉ có 6,2 % BN có chỉ số toàn trạng PS=2^[13]. Nghiên cứu của Nguyễn Khánh Toàn (2013) PS=0-1 là 96,1%; Ajani và cộng sự (2005) PS=0-1 là trên 90%^{[9],[4]}. Nghiên cứu V325 của Van Cutsem và cs cũng được thực hiện trên các BN UTDD có chỉ số Karnofsky từ 80% trở lên^[14].

Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có thể trạng PS=2 chiếm tỷ lệ thấp hơn các nghiên cứu trên do chúng tôi cũng chỉ lựa chọn những bệnh nhân có thể trạng tương đối tốt, có đủ tiêu chuẩn để dùng hóa chất vì phác đồ TCX là sự phối hợp của ba nhóm hóa chất, bệnh nhân có thể trạng tốt sẽ có sự dung nạp thuốc tốt và hạn chế tác dụng phụ về sau.

Mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất 43,1%; tiếp đó là ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa và ung

thư tuyến biệt hóa thấp lần lượt chiếm tỷ lệ 29,4 % và 17,7%. Tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào nhẵn thấp nhất chiếm 2%.

Theo nghiên cứu của Vũ Văn Thế, tất cả các bệnh nhân đều có mô bệnh học thuộc loại UTBM tuyến. Trong đó loại biệt hóa thấp và không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (72,9%), sau đó đến loại biệt hóa trung bình 25%, biệt hóa cao chiếm 2,1%^[13]. Tác giả Nguyễn Đức Huân khi nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học của UTDD tại Bệnh viện K cũng cho kết quả loại kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 41,1%, biệt hóa vừa 38,4%, biệt hóa cao 19,5%. Trong khi đó, tác giả Trịnh Hồng Sơn nghiên cứu thấy loại biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất (40,2%) còn loại kém biệt hóa chiếm tỷ lệ thấp (20,7%)^[10]. Tác giả Nguyễn Văn Hiếu khi nghiên cứu đặc điểm bệnh học ở những BN UTDD sớm được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện K thấy độ biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,37% còn thể biệt hóa thấp chiếm tỷ lệ thấp hơn 36,84^[12].

Nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng so với các nghiên cứu trên, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là những trường hợp được chẩn đoán giai đoạn muộn; độ biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất dự báo khả năng đáp ứng hóa chất tốt hơn so với kém biệt hóa và tế bào nhẵn. Thể mô bệnh học liên quan nhiều đến tiên lượng bệnh, trong đó những thể tế bào nhẵn, kém biệt hóa có khả năng xâm lấn và di căn cao, nguy cơ tái phát cao. Trong thực tế nghiên cứu, tỉ lệ đáp ứng của chúng tôi khá cao 51% cho thấy mối liên quan giữa đáp ứng và thể mô bệnh học.

Đáp ứng điều trị

Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 6. Một số phác đồ được nghiên cứu trong UTDD giai đoạn muộn

Tác giả	n	Phác đồ	Tỷ lệ đáp ứng	Sống TB (tháng)	Ghi chú
Ohtsu 2003	105	5-FU	11,4%	7,1	JCOG9205
Sakamoto 2006	55	Capecitabine	25,5%	-	
Pyrhonen 1995	41	FEMTX	33%	-	
Kang 2009	139	CX	46%	10,5	ML17032
Findlay 1994	128	ECF	71%	8,2	
Cunningham 2006	239	EOX	47,9%	11,2	REAL-2
Van cutsem 2006	221	DCF	37%	9,2	V325
N.T.Hiếu 2018	51	TCX	51%		

Các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy, trong ung thư dạ dày giai đoạn muộn, nếu thể trạng bệnh nhân còn tốt, thì việc lựa chọn phác đồ phối

hợp các thuốc cho tỷ lệ đáp ứng cao tuy nhiên độc tính độ 3, 4 cao hơn. Nền tảng của các phác đồ hóa chất là nhóm Taxan, Platinum và 5 Fluorouracil.

Sự thay thế của oxaliplatin cho cisplatin trong phác đồ có epirubicin và fluoropyrimidin đã được đánh giá trong nghiên cứu REAL-2, một thử nghiệm pha III so sánh phác đồ ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU), ECX (epirubicin, cisplatin, capecitabine), EOF (epirubicin, oxaliplatin, 5-FU) và EOX (epirubicin, oxaliplatin, capecitabine). Kết quả cho thấy thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và tỉ lệ đáp ứng không khác nhau giữa bốn phác đồ, thời gian sống thêm giữa hai phác đồ có oxaliplatin và hai phác đồ có cisplatin là như nhau. Tuy nhiên, khi bốn phác đồ trên được phân tích một cách độc lập, thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân điều trị bằng phác đồ EOX cao hơn một cách khiêm tốn so với phác đồ ECF (11.2 tháng so với 9.9 tháng, HR 0.80, CI 0.66-0.97).

V-325 là một nghiên cứu pha III được Van Cutsem và cộng sự công bố năm 2006 so sánh phác đồ CF (chỉ có cisplatin và 5-FU) và phác đồ DCF (có thêm docetaxel) tiến hành trên 445 bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến xa, di căn^[14], kết quả cho thấy phác đồ DCF cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn (37% so với 25%), có thời gian sống cho tới khi bệnh tiến triển cao hơn (5.6 tháng so với 3.7 tháng) với $p < 0.001$. Sau thời gian theo dõi trung bình là 23.4 tháng, phác đồ TCX cho thời gian sống thêm trung bình cao hơn phác đồ CF (9.2 tháng so với 8.6 tháng) và cho chất lượng sống của người bệnh được cải thiện hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng sau 3 chu kỳ khá ấn tượng 51%, so với các nghiên cứu trên có sự khác biệt - cao hơn rõ rệt, phần vì nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tuy được chẩn đoán UTDD giai đoạn muộn nhưng thể trạng còn tốt, điều trị hóa chất TCX ngay từ đầu nên dung nạp thuốc tốt và đặc điểm mô bệnh học thuận lợi dự báo tiên lượng điều trị tốt hơn. Ngoài ra, sự khác biệt về cỡ mẫu và cách chọn đối tượng cũng khác nhau trong các nghiên cứu nên cần có cỡ mẫu lớn hơn, đa trung tâm để so sánh.

Chỉ số toàn trạng sau điều trị

Nhờ sự cải thiện rõ rệt của các triệu chứng cơ năng, thể trạng chung của người bệnh cũng có những tiến triển tốt. Tỷ lệ BN có PS ≤ 1 tăng rõ rệt 98% sau 3 chu kỳ sau đó giảm xuống 91,4% sau 6 chu kỳ. Chỉ số toàn trạng không phải là một chỉ tiêu đánh giá một dấu hiệu đáp ứng cụ thể, nhưng nó giúp cho việc đánh giá một cách tổng thể sức khỏe của BN có thay đổi hay không sau điều trị, có thể coi là một phép tính nhanh ảnh hưởng của việc điều trị đến với người bệnh. Đặc biệt là đối với BN điều trị triệu chứng, việc nâng cao thể trạng BN làm tăng thêm chất lượng cuộc sống thì lại càng quan trọng hơn.

Nghiên cứu của Tô Như Hạnh cho thấy sự cải thiện khá hơn về chỉ số toàn trạng, với kết quả số

BN có PS=0 sau điều trị tăng lên gấp 2 lần so với trước điều trị. Sự cải thiện này có lẽ một phần là do độ tuổi BN trong nghiên cứu của Tô Như Hạnh thấp hơn (28 - 70 tuổi) do vậy khả năng phục hồi sau điều trị tốt hơn^[15].

Gần đây nghiên cứu của Van Cutsem (2006) cũng đều cho thấy sự cải thiện về chất lượng cuộc sống và chỉ số toàn trạng ưu thế hơn ở nhóm những BN được điều trị hóa chất^[14].

Liên quan đáp ứng và một số yếu tố

Tuổi

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và nhóm tuổi sau 3 chu kỳ nhưng lại không có khác biệt sau 6 chu kỳ. Tuổi càng cao thì nguy cơ mắc các bệnh lý phối hợp càng cao, có khả năng làm giảm dung nạp thuốc, tuy nhìn cần cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá mối liên quan qua 6 chu kỳ.

Giới

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy với nữ giới, mặc dù không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị so với nam, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn nam giới có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). PFS của nữ giới dài hơn nam có thể do đặc điểm chung của nữ giới có tuổi thọ cao hơn, tuân thủ điều trị hơn, ít sử dụng các chất có nguy cơ cao như rượu, thuốc lá, đồng thời tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào nhẵn gặp nhiều hơn ở nữ giới nên việc đáp ứng với điều trị sẽ tốt hơn.

Liều điều trị

Không có nhiều ghi nhận đánh giá sống thêm theo liều điều trị được công bố. Tuy nhiên, theo nhiều đề tài trước đây nhận thấy điều trị gần liều chuẩn mang lại kết quả tốt hơn^{[4],[13]}. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, đáp ứng điều trị với liều điều trị. Mục đích điều trị bệnh nhân giai đoạn tái phát, di căn liên quan trực tiếp đến thời gian sống còn và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, do đó việc bệnh nhân tiếp tục duy trì được điều trị hóa chất mà chịu ít tác dụng không mong muốn là cực kỳ quan trọng. Do đó chúng tôi đề xuất việc dùng liều phù hợp, giảm liều so với liều chuẩn để giảm thiểu tác dụng không mong muốn, bệnh nhân duy trì điều trị hơn là việc cố duy trì liều tối đa đối với tất cả các bệnh nhân.

Tình trạng di căn xa

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và tình trạng bệnh ban đầu là tiến triển tại chỗ hay đã di căn tạng. Cả 3 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau 3 chu kỳ đều mong muốn được hội chẩn với bác sĩ ngoại khoa và

trải qua quá trình phẫu thuật cắt bỏ u dạ dày thuận lợi, sau đó tiếp tục nhận đủ liều điều trị TCX và giữ nguyên đáp ứng hoàn toàn đến 6 chu kỳ. Mỗi liên quan này bước đầu cho thấy việc sử dụng phác đồ TCX như liệu pháp hóa chất dẫn đầu nhằm giảm giai đoạn bệnh và cơ hội phẫu thuật cho những bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn lan rộng tại chỗ, tại vùng và chưa thể phẫu thuật được ngay tại thời điểm ban đầu.

KẾT LUẬN

Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư dạ dày giai đoạn muộn

Nhóm tuổi hay gặp nhất 50 - 59 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ = 2,18.

Bệnh tái phát tại chỗ, tại vùng chiếm 54,9%. Di căn xa chủ yếu 1 vị trí chiếm 45,1%.

Mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao gặp nhiều nhất 43,1%, tiếp sau là ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm 29,4%, ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa chiếm 17,7% và tế bào nhẵn chiếm 2%.

Chỉ số toàn trạng trước điều trị PS=0 chiếm tỷ lệ cao nhất 43,1%, PS=1 chiếm 53%, có 2 bệnh nhân toàn trạng ban đầu PS=2 chiếm 3,9%.

Tỷ lệ đáp ứng điều trị và một số yếu tố có liên quan

Tất cả 51 BN đều trải qua 3 chu kỳ hóa chất trong đó 46 BN điều trị qua 6 chu kỳ.

Đáp ứng toàn bộ sau 3 chu kỳ là 51%; đáp ứng hoàn toàn là 5,9%; đáp ứng một phần là 45,1%. Tỷ lệ bệnh ổn định là 39,2%; tiến triển là 9,8%. Có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và tuổi, tình trạng di căn trước điều trị và không có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và giới, liều điều trị.

Đáp ứng toàn bộ sau 6 chu kỳ là 65,2%; đáp ứng hoàn toàn là 10,8%; đáp ứng một phần là 54,4%. Tỷ lệ bệnh ổn định là 10,8%; tiến triển là 15,2%.

Không có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và tuổi, giới, toàn trạng trước điều trị, tình trạng di căn và liều điều trị.

Tỉ lệ PS \leq 1 trước điều trị là 96,1% và sau 3 chu kỳ điều trị là 98%, sau 6 chu kỳ điều trị là 91,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Diệu và Nguyễn Bá Đức (2012). Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020. Tạp chí ung thư học Việt Nam, 13-19.

- Đoàn Lực (2002), Đánh giá hiệu quả điều trị triệu chứng cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
- Ruoff C.A., Hong B., Kaplan B.H. và cộng sự. (2013). Single-center experience with paclitaxel (T), carboplatin (C), and capecitabine (X) in the treatment of advanced esophagogastric cancer. JCO, 31(4_suppl), 116-116.
- Nguyễn Khánh Toàn (2013). Đánh giá kết quả hóa trị triệu chứng phác đồ XELOX cho ung thư dạ dày giai đoạn muộn, Luận văn Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
- Dank M., Zaluski J., Barone C. et al (2008). Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO, 19(8), 1450-1457.
- Guimbaud R., Louvet C., Ries P. et al (2014). Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 32(31), 3520-3526.
- Furukawa K., Miyahara R., Itoh A. et al (2011). Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound. AJR Am J Roentgenol, 197(4), 867-875.
- Chen C.Y., Hsu J.S., Wu D.C. et al (2007). Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. Radiology, 242(2), 472-482.
- Ajani J.A., Fodor M.B., Tjulandin S.A. et al (2005). Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 23(24), 5660-5667.
- Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Phúc Cường và Đỗ Đức Vân (1998). Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng và

- giải phẫu bệnh, các phương pháp điều trị ung thư dạ dày không thuộc ung thư biểu mô tuyến. Tạp Chí Học Thực Hành, 4, 43-46.
11. Nguyễn Lam Hoà (2008). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh, kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày và hóa trị hỗ trợ tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng, Luận văn Tiến sỹ y học, Học viện Quân Y, Hà Nội.
 12. Vũ Quang Toàn và Nguyễn Thị Tuyết Mai (2012). Bước đầu đánh giá điều trị bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn (IIB-IIIC: T4,M0) bằng phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ phác đồ EOX. Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam, 79-86.
 13. Vũ Văn Thế (2015). Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ Docetaxel-Cisplatin bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại Bệnh viện K, Luận văn Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
 14. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al (2006). Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group, J Clin oncol.
 15. To Nhu Hanh (2002), Nghiên cứu đánh giá kết quả hóa trị liệu phác đồ EOX cho UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn 2002: p. 1-76.
 16. Kang E.J., Im S.A., Oh D.Y. et al (2013). Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin third-line chemotherapy after failure of fluoropyrimidine, platinum, and taxane in gastric cancer: treatment outcomes and a prognostic model to predict survival. Gastric Cancer, 16(4), 581-589.

LIÊN QUAN GIỮA CÁC TỶ SỐ TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI VỚI KẾT QUẢ HÓA TRỊ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

NGUYỄN THỊ HOA¹, TRẦN BẢO NGỌC², NGUYỄN THỊ CHI³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa các tỷ số tế bào máu ngoại vi với kết quả hóa trị ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Phương pháp: Mô tả, có theo dõi dọc 53 trường hợp ung thư đại trực tràng được hóa trị từ 7/2017 đến 7/2018.

Kết quả: Tỷ số bạch cầu đa nhân/lympho (NLR) <3 cao hơn ở nhóm T sớm và N0. Phân tích đơn biến: tỷ số NLR < 3; CEA bình thường có kết quả hóa trị tốt hơn có ý nghĩa. Kết quả hóa trị tốt có xu hướng cao hơn ở nhóm tuổi dưới 60 và giai đoạn T sớm. Tỷ số tiểu cầu/lympho (PLR), số lượng tiểu cầu chưa thấy liên quan. Chưa thấy mối liên quan độc lập với kết quả hóa trị trong phân tích đa biến.

Kết luận: Chỉ số NLR<3 và nồng độ CEA bình thường trước điều trị có thể là yếu tố dự báo kết quả hóa trị tốt hơn ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

Từ khóa: Tỷ số bạch cầu đa nhân/lympho; tỷ số tiểu cầu/lympho; hóa trị; ung thư đại trực tràng.

SUMMARY

The relation between peripheral blood test and chemotherapy outcome in colorectal cancer patients in Thai Nguyen National Hospital

Objective: Evaluate the relation between peripheral blood test and chemotherapy outcome in patients with colorectal cancer (CRC) in Oncology department in Thai Nguyen National hospital.

Subject and method: A longitudinal study of 53 CRC patients were treated at least 6 cycles of chemotherapy from 7/2017 to 7/2018.

Result: NLR <3 was higher in patients with T2, T3 and N0. NLR<3 and normal CEA levels were significantly associated with the better chemotherapy outcome than NLR≥3 and abnormal CEA levels in the single variable analysis. There were not significantly associated with ages, T stage, PLR, PLT and chemotherapy outcome. There was not any independent relevance with chemotherapy outcome in multivariate analysis.

Conclusion: NLR <3 and normal CEA levels in pretreatment may be a predictor the chemotherapy outcome in CRC patients.

Key word: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); platelet-to-lymphocyte ratio (PLR); chemotherapy; colorectal cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là ung thư phổ biến thứ ba trên thế giới và cũng là nguyên nhân phổ biến thứ năm gây tử vong do ung thư. Mặc dù đã có những tiến bộ đáng kể trong việc điều trị, song kết quả vẫn không được như kỳ vọng, với khoảng 40%

bệnh nhân (BN) tử vong mặc dù đã được điều trị triệt căn, đặc biệt ở những bệnh nhân có di căn xa.

Hóa trị trong UTĐTT (kể cả hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật hoặc hóa trị với các trường hợp di căn và/hoặc không thể phẫu thuật) là chỉ định tối ưu trong điều trị. Một số nghiên cứu cho thấy phác đồ hóa trị có thể giảm 15 đến 50% bệnh nhân tử ung

¹ PGS.TS. Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

² Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

³ Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

thư không thể phẫu thuật trở thành ung thư có thể phẫu thuật được.

Các yếu tố xác định kết quả điều trị, ngoài phân loại TNM/giai đoạn bệnh của AJCC, phân loại Dukes, gần đây đã xác định và phát triển dấu ấn sinh học từ các xét nghiệm máu thông thường. Một số chỉ số để dự báo thời gian sống thêm ở những BN UTĐTT đã được nhiều nghiên cứu xác định, bao gồm các chỉ số tỷ lệ bạch cầu trung tính-lympho (NLR), tỷ lệ tiểu cầu-lympho (PLR), số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu. Trong đó NLR được quan tâm nhiều nhất và có liên quan đến hầu hết các giai đoạn của UTĐTT^{[4],[5]}. Tăng NLR có liên quan đến kết quả điều trị xấu hơn và không dung nạp/đáp ứng tốt với hóa trị liệu hỗ trợ hoặc xạ trị^[5]. Tác giả Zhang (2017) phân tích gộp từ 23 nghiên cứu, trên 11762 BN UTĐTT cho thấy: tăng NLR, PLR hoặc số lượng tiểu cầu có thể là dấu ấn sinh học không xâm lấn để tiên lượng xấu cho những bệnh nhân này^[7].

Tại Việt Nam, chưa thấy có nghiên cứu nào quan tâm tới chủ đề này. Vì vậy, đề tài này được thực hiện với mục tiêu: *Xác định mối liên quan giữa các tỷ số tế bào máu ngoại vi với kết quả hóa trị ở BN UTĐTT tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Gồm 53 BN UTĐTT có chỉ định hóa trị với các mục đích khác nhau tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ 7/2017 đến 7/2018.

Tiêu chuẩn chọn: Xác chẩn là UTĐTT bằng mô bệnh học; Có chỉ định hóa trị lần đầu; Hồ sơ lưu trữ đầy đủ; Bệnh nhân đồng ý tham gia và điều trị đủ ít nhất 6 chu kỳ hóa trị.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đã điều trị ung thư trước đó. BN bỏ dở điều trị.

Phương pháp

Mô tả, có theo dõi dọc.

Cỡ mẫu

Chọn chủ đích toàn bộ BN trong thời gian nghiên cứu, đánh giá tối thiểu sau 6 chu kỳ hóa trị.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Một số thông tin chung: Tuổi, giới, vị trí ung thư, TNM.

Thông tin xét nghiệm: Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi trước khi điều trị ung thư để lấy các thông tin về huyết học. Nồng độ CEA, albumin huyết tương.

Tiêu chuẩn đánh giá

+ Chỉ số NLR theo Kim (2014) NLR cao ≥ 3 ^[4].

+ Chỉ số PLR theo Zhang (2017) PLR cao ≥ 150 ^[7].

+ Chỉ số tiểu cầu theo Zhang (2017) tiểu cầu cao ≥ 300 ^[7].

+ Chỉ số CEA và albumin theo hằng số sinh học người Việt Nam. CEA cao $\geq 5ng/mL$; albumin thấp $<35g/L$.

Dung nạp hóa trị (BN hóa trị hỗ trợ): Chia thành hai nhóm theo CTCAE phiên bản 4.0 năm 2009: Dung nạp tốt khi độc tính hóa trị (hệ tạo huyết, ngoài hệ tạo huyết) theo chủ yếu ở độ 1, 2; Dung nạp không tốt khi độc tính chủ yếu độ 3, 4. Đáp ứng điều trị (với BN không mổ): Chia thành hai nhóm theo RECIST 2000: Đáp ứng toàn bộ khi BN đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần; Không đáp ứng khi BN có bệnh giữ nguyên hoặc tiến triển. Từ đó chúng tôi gộp thành hai nhóm: nhóm kết quả tốt (có dung nạp và/hoặc có đáp ứng) và nhóm kết quả chưa tốt (các trường hợp còn lại).

Xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Phân tích yếu tố liên quan qua phân tích đơn biến (χ^2) và phân tích đa biến logistic nhị phân, được coi có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức nghiên cứu Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên thông qua.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Giới	Nam	30	56,6
	Nữ	23	43,4
Nhóm tuổi	< 60 tuổi	24	45,3
	≥ 60 tuổi	29	54,7
Kích thước T	T2	4	7,6
	T3	31	58,5
	T4	18	33,9
Tình trạng N	N0	26	49,1
	N1	21	39,6
	N2	6	11,3
Vị trí	Đại tràng	41	77,4
	Trực tràng	12	22,6
Kết quả điều trị	Tốt	33	62,3
	Chưa tốt	20	37,7

Nhận xét: Nam giới mắc UT ĐTT nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1; nhóm tuổi khá đồng đều (tuổi trung bình $59,3 \pm 10,2$, khoảng từ 35-83 tuổi); kích thước T muộn (T3, T4) chiếm đa số; tình trạng di căn hạch tương đương. Vị trí UT trong nghiên cứu chủ yếu là UT đại tràng (77,4%).

33/53 BN có kết quả điều trị tốt (có dung nạp và/hoặc có đáp ứng sau tối thiểu 50% chu kỳ hóa trị).

Bảng 2. Chỉ số xét nghiệm của đối tượng nghiên cứu

	Chỉ số	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tỷ số NLR	< 3	37	69,8
	≥ 3	16	30,2
Tỷ số PLR	< 150	23	34,4
	≥ 150	30	56,6
CEA	Bình thường (<5ng/mL)	36	67,9
	Không bình thường	17	32,1
Albumin	Bình thường (≥35 g/L)	39	73,6
	Không bình thường	14	26,4

Nhận xét: Có tới 69,8% số BN có tỷ số bạch cầu đa nhân/lympho bào (NLR) dưới 3; 30 trường hợp (56,6%) có tỷ số tiểu cầu/lympho (PLR) trên 150. Các xét nghiệm CEA, Albumin máu trong giới hạn bình thường chiếm 2/3 số BN nghiên cứu.

Bảng 3. Tỷ số xét nghiệm máu ngoại vi với kích thước T, tình trạng N của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số T, N	Tỷ số tế bào máu	NLR		PLR	
		< 3	≥ 3	< 150	≥ 150
Kích thước T	T2, T3: n (%)	27 (77,1)	8 (22,9)	16 (45,7)	19 (54,3)
	T4: n (%)	10 (55,6)	8 (44,4)	7 (38,9)	11 (61,1)
		p	> 0,05	> 0,05	
Tình trạng N	N0: n (%)	19 (73,1)	7 (26,9)	12 (46,2)	14 (53,8)
	N1, N2: n (%)	18 (66,7)	9 (33,3)	11 (40,7)	16 (59,3)
		p	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Mặc dù tỷ số NLR và PLR không liên quan có ý nghĩa với kích thước u nguyên phát và tình trạng di căn hạch vùng ($p > 0,05$). Tuy nhiên, tỷ số NLR dưới 3 hay gặp hơn với giai đoạn T sớm (T2, T3) cũng như chưa có di căn vùng (N0).

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan với kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu qua phân tích đơn biến

	Yếu tố	Kết quả tốt n (%)	Kết quả chưa tốt n (%)	p
Giới	Nam	18 (60,0)	12 (40,0)	> 0,05
	Nữ	15 (65,2)	8 (34,8)	
Nhóm tuổi	< 60 tuổi	18 (75,0)	6 (25,0)	= 0,082
	≥ 60 tuổi	15 (51,7)	14 (48,3)	
Nhóm T	T2, T3	25 (71,4)	10 (28,6)	= 0,055
	T4	8 (44,4)	10 (55,6)	
Nhóm N	N0	19 (73,1)	7 (26,9)	> 0,05
	N1, N2	14 (51,9)	13 (48,1)	
Vị trí	Đại tràng	27 (65,9)	14 (34,1)	> 0,05
	Trực tràng	6 (50)	6 (50)	
Phác đồ hóa trị	Có Irinotecan	11 (61,1)	7 (38,9)	> 0,05
	Không Irinotecan	22 (62,9)	13 (37,1)	
NLR	< 3	27 (73,0)	10 (27,0)	= 0,014
	≥ 3	6 (37,5)	10 (62,5)	
PLR	< 150	16 (69,6)	7 (30,4)	> 0,05
	≥ 150	17 (56,7)	13 (43,3)	
Tiểu cầu	< 300	22 (64,7)	12 (35,3)	> 0,05
	≥ 300	11 (57,9)	8 (42,1)	
CEA	Bình thường	32 (88,9)	4 (11,1)	= 0,001
	Không	1 (5,9)	16 (94,1)	
Albumin	Bình thường	10 (71,4)	4 (28,6)	> 0,05
	Không	23 (59,0)	16 (41,0)	

Nhận xét: Giới tính, tình trạng di căn hạch vùng, vị trí ung thư, phác đồ hóa trị, tỷ số PLR và nồng độ albumin máu không liên quan với kết quả điều trị.

Nhóm BN dưới 60 tuổi, kích thước u sớm (T2, T3) có xu hướng kết quả điều trị tốt hơn.

Các trường hợp có tỷ số NLR dưới 3, nồng độ CEA máu bình thường trước điều trị có kết quả tốt hơn rõ rệt so với nhóm NLR trên 3 cũng như CEA tăng hơn bình thường.

Bảng 5. Một số yếu tố liên quan với kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu qua phân tích đa biến

Chỉ số	Hệ số beta chưa chuẩn hóa	Hệ số beta đã chuẩn hóa	p	Khoảng tin cậy 95%
Hằng số	62,575	22857,909	0,998	
Giới	1,242	1,607	0,440	0,148-80,851
Nhóm tuổi	-1,718	1,655	0,299	0,007-4,601
Nhóm CEA	-42,021	12330,113	0,997	0,000
Nhóm NLR	-1,681	2,145	0,433	0,003-12,486
Số lượng tiểu cầu	-0,085	1,664	0,959	0,035-23,974
Nhóm albumin	-20,141	7619,303	0,998	0,000
Nhóm PLR	1,764	2,245	0,432	0,072-474,106
Nhóm T	19,758	9694,221	0,998	0,000
Nhóm N	,328	2,008	0,870	0,027-71,028
Vị trí ung thư	-,352	1,507	0,815	0,037-13,484
Phác đồ hóa trị	2,229	2,980	0,454	0,027-3196,190

Nhận xét: Phân tích đa biến chưa phát hiện được yếu tố liên quan độc lập nào với kết quả điều trị.

BÀN LUẬN

Kết quả nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ UTĐTT đang có xu hướng gia tăng (đặc biệt nữ giới) và trẻ hóa về tuổi mắc bệnh. Mặc dù chỉ trong 01 năm ghi nhận thông tin, chúng tôi đã có 53 trường hợp UTĐTT với tuổi mắc bệnh trẻ nhất 35 (trung bình 59,3 tuổi), tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1 (Bảng 1). Kết quả này khá tương đồng với công bố của Quách Trọng Đức (2015) qua nghiên cứu 1033 BN UTĐTT với tuổi trung bình 58,6 (thấp nhất 16 tuổi), nhóm tuổi dưới 40 chiếm tới 11,7%, nam giới mắc bệnh bằng nữ giới^[1]. Điều này cho thấy, yếu tố nguy cơ UTĐTT ngoài khía cạnh gia đình, còn một vấn đề hết sức quan trọng khó được kiểm soát là an toàn trong thực phẩm, điều mà không một người dân nào có thể tránh được trong sinh hoạt hàng ngày.

Trong những năm gần đây, ngoài các yếu tố tiên lượng điều trị kinh điển như giai đoạn TNM, phân loại Dukes, thể mô bệnh học, tình trạng di căn hạch vùng... các chỉ số xét nghiệm máu rất đơn giản trước điều trị cũng đã được nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu và công bố. Trong phân tích gộp của Tsai (2016) từ 15 nghiên cứu với 7741 BN UTĐTT cho thấy tỷ lệ NLR đã được khẳng định ban đầu là một chỉ số đáp ứng viêm toàn thân. Bệnh về bạch cầu trung tính xảy ra khi mắc viêm nhiễm toàn thân và giảm bạch cầu lympho là dấu hiệu của giảm sự miễn dịch thuốc. Các tế bào viêm ở các vi môi trường khối u có tác dụng đáng kể tới phát triển khối u. NLR có giá trị tiên lượng trong bệnh ác tính có thể là do cơ chế hình thành khối u cao gây ra bệnh. Bạch cầu trung tính góp phần giúp khối u phát triển, số lượng tế bào lympho liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh khi tế bào sẽ thoát khỏi kiểm soát miễn dịch [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: mặc dù chưa có sự khác biệt có ý nghĩa, nhưng số BN có chỉ số NLR<3 gặp nhiều hơn ở bệnh nhân ung thư được phát hiện sớm (giai đoạn T2, T3) và chưa có di căn hạch vùng (Bảng 3).

Khi gộp tỷ lệ dung nạp cũng như đáp ứng điều trị sau tối thiểu 50% liệu trình hóa trị, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 33 BN (62,3%) có kết quả tốt. Sự dung nạp hóa trị căn cứ chủ yếu từ độc tính của các phác đồ. Các công bố tại Việt Nam cho thấy hóa trị UTĐTT thường có tỷ lệ độc tính thấp, ít gặp độ 3, độ 4, như của Lê Bá Thảo (2013) chủ yếu gặp độc tính dòng bạch cầu^[3], hay của Lê Văn Quảng (2016) mặc dù BN lựa chọn là các trường hợp UTĐTT có di căn và được điều trị đích phổi hợp, song cũng không gặp hạ bạch cầu độ 3, độ 4^[2].

Khi phân tích đơn biến, kết quả cho thấy chỉ số NLR, nồng độ CEA có liên quan ý nghĩa với kết quả điều trị (p < 0,05) (Bảng 4). Nhóm tuổi <60 và giai đoạn T2, T3 có xu hướng kết quả điều trị tốt hơn so với nhóm tuổi ≥60 và giai đoạn T muộn; chưa thấy mối liên quan giữa chỉ số PLR với kết quả điều trị. Kết quả nghiên cứu của tác giả Tsai cho thấy NLR, PLR và số lượng tiểu cầu đều liên quan ý nghĩa với đáp ứng điều trị^[6]. Đồng quan điểm của Tsai, tác giả Malietzis và cộng sự (2014) qua phân tích gộp từ 13 nghiên cứu với thời gian theo dõi 3 năm cho thấy NLR cao dự báo tỷ lệ sống thêm kém hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân có chỉ số NLR thấp. NLR cao là yếu tố dự báo có ý nghĩa về kết quả xấu ở năm thứ hai (không phải trong năm đầu tiên theo dõi). Như vậy, chỉ số NLR trước phẫu thuật cao có liên quan đến tỷ lệ sống thêm thấp hơn ở BN UTĐTT và có vai trò theo dõi, dự báo kết quả điều trị^[5].

Do cỡ mẫu không đủ lớn, chỉ định hóa trị khác nhau về mục đích, vị trí ung thư chưa đồng nhất, thời gian theo dõi ngắn nên khi phân tích đa biến,

kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy được yếu tố nào có liên quan độc lập với kết quả điều trị. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi số BN này để phân tích sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ từ đó sẽ có những kết luận khoa học hơn.

KẾT LUẬN

Tỷ số NLR<3 và nồng độ CEA bình thường trước điều trị có thể là yếu tố dự báo kết quả hóa trị tốt hơn ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quách Trọng Đức, Nguyễn Trường Kỳ (2015), "Đặc điểm nội soi và mô bệnh học của ung thư đại trực tràng: nghiên cứu loạt ca trên 1033 trường hợp", *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 19 (Phụ bản số 1), tr. 114-118.
2. Lê Văn Quảng, Nguyễn Văn Hiếu, Hoàng Bùi Hải và cs (2016), "Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Folfox4 kết hợp Bevacizumab trong ung thư đại trực tràng di căn", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 101 (3), tr. 100-109.
3. Lê Bá Thảo, Huỳnh Văn Nghĩa, Lâm Thành Quốc và cs (2013), "Đánh giá kết quả trung hạn hóa trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định", *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 17 (6), tr. 180-186.
4. Kim IY, You SH, and Kim YW (2014), "Neutrophil-lymphocyte ratio predicts pathologic tumor response and survival after preoperative chemoradiation for rectal cancer", *BMC Surg*, 14, pp. 94.
5. Malietzis G, Giacometti M, Kennedy RH, et al. (2014), "The emerging role of neutrophil to lymphocyte ratio in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis", *Ann Surg Oncol*, 21 (12), pp. 3938-3946.
6. Tsai PL, Su WJ, Leung WH, et al. (2016), "Neutrophil-lymphocyte ratio and CEA level as prognostic and predictive factors in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis", *J Cancer Res Ther*, 12 (2), pp. 582-589.
7. Zhang J, Zhang HY, Li J, et al. (2017), "The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis", *Oncotarget*, 8 (40), pp. 68837-68846.

PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

ĐÀO QUANG MINH¹, NGUYỄN VĂN TRƯỜNG², NGUYỄN MẠNH HIỀN³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng tại Bệnh viện Thanh Nhân từ tháng 01/2017 đến nay.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang.

Kết quả và bàn luận: Nghiên cứu 53 trường hợp ung thư trực tràng được thực hiện phẫu thuật nội soi. Tỷ lệ nam/nữ = 1.12, tuổi trung bình là 63.7 ± 6.2 , hay gặp nhất trong nhóm trên 60 tuổi. Triệu chứng lâm sàng đa dạng, không đặc hiệu. Chất chỉ điểm ung thư CEA chỉ tăng ở 39.6% số trường hợp. Tỷ lệ u sùi và loét chiếm đa số 83%, trên 95% là ung thư biểu mô tuyến. CT và MRI đánh giá mức độ xâm lấn cơ thắt 39.7% và di căn xa 5.6%. Hạch kích thước trên 10mm có nguy cơ di căn trên 70%.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng là khả thi và ưu điểm.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi, trực tràng, vét hạch.

ABSTRACT

Laparoscopic for rectal cancer at Thanh Nhan Hospital

Objective: Evaluation of results of laparoscopic for rectal cancer at the hospital from January 01/2017 to now.

Research method: Descriptive retrospective study.

Results and Discussion: 53 cases of rectal cancer were performed in laparoscopy. Rate of male / female = 1.12, Mean age was 63.7 ± 6.2 , the most common in the group over 60 years old. Various clinical symptoms, not specific. The CEA marker has only increased in 39.6% of cases. The incidence of ulceration and ulceration is 83%, with over 95% of epithelial carcinoma. CT and MRI assessed 39.7% of myocardial infarction and 5.6% metastases. Lice larger than 10mm have a risk of over 70%.

Conclusion: Laparoscopic for rectal cancer is feasible and beneficial.

Keywords: Laparoscopic, rectum, lympho node.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là bệnh lý ác tính thường gặp của ống tiêu hóa, chiếm tỷ lệ trên 30%. Điều trị đa mô thức kết hợp phẫu thuật và điều trị hỗ trợ, có thể hóa trị, xạ trị trước hoặc sau phẫu thuật, nghiệm pháp miễn dịch, nghiệm pháp trúng đích, chăm sóc giảm nhẹ... Chỉ định điều trị ung thư trực tràng phụ thuộc vào vị trí khối u, mức độ xâm lấn cơ thắt và giai đoạn u. Có nhiều phương pháp phẫu thuật như cắt đoạn trực tràng, cắt trước thấp, cắt trực tràng nối đại tràng ống hậu môn bảo tồn cơ thắt hoặc cắt một phần cơ thắt, phẫu thuật Miles... Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng đã được thực hiện tại

nhiều nơi trên thế giới cũng như tại Việt Nam. PTNS đã chứng tỏ nhiều ưu điểm vừa đảm bảo về mặt ung thư, vừa ít xâm lấn giúp nhanh hồi phục sau mổ. Bệnh viện Thanh Nhân đã triển khai phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng cho nhiều trường hợp, đã đạt được kết quả đáng khích lệ. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: "Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng".

¹ PGS.TS. Giám đốc – Chuyên khoa Ung Bướu – Ngoại Tiêu hóa - Bệnh viện Thanh Nhân - Hà Nội

² ThS. Khoa Ngoại Tiêu hóa - Bệnh viện Thanh Nhân - Hà Nội

³ BSKII. Trưởng Khoa cấp cứu ngoại - Bệnh viện Thanh Nhân - Hà Nội

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Gồm tất cả các trường hợp được chẩn đoán ung thư trực tràng, được phẫu thuật nội soi tại Bệnh viện Thanh Nhân - Hà Nội, từ 01/2017 đến 06/2018.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, theo dõi dọc không đối chứng.

Các chỉ số nghiên cứu: đặc điểm chung, triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, các phương pháp phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, biến chứng trong mổ, biến chứng sau mổ, số hạch di lấy được, tỷ lệ di căn hạch, tỷ lệ tái phát...

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Về tuổi giới

Tuổi \ Giới	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
< 40 tuổi	02	3.77	01	1.88
40-60	11	20.75	10	18.8
> 60 tuổi	15	28.28	14	26.52
Σ	28	52.8	25	47.2

Bảng 1. Liên quan tuổi và giới

Trong nghiên cứu này tuổi trung bình 63.7 ± 6.2 , nhóm chiếm tỷ lệ lớn là nhóm trên 60 tuổi. Nhóm dưới 40 tuổi chỉ có 3 trường hợp nhưng cho thấy ung thư trực tràng có xu hướng gặp cả ở người trẻ. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Minh, $57,9 \pm 11,6$. Tỷ lệ nam/nữ khoảng 1.12, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Minh.

Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	n	%
Đau bụng	31	58.5
Gày sút	16	30.2
Táo bón	23	43.4
Phân có nhày, máu	42	79.2
Đi ngoài nhiều lần	37	69.8
Thay đổi khuôn phân	45	84.9
Thay đổi thói quen ĐN	38	71.7

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của ung thư trực tràng rất đa dạng, những thay đổi dù nhỏ trong thói quen đại tiện hay cơn đau bụng không rõ ràng có thể là dấu hiệu của u trực tràng. Theo bảng 2 triệu chứng bất thường về khuôn phân chiếm tới 84.9%, tiếp

theo là triệu chứng đi ngoài phân nhày máu, có thể có nhiều triệu chứng trong cùng một trường hợp. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Minh và Trần Anh Cường.^[1,2]

Xét nghiệm CEA

CEA (ng/ml)	n	%
< 5 ng/ml	32	60.4
> 5 ng/ml	21	39.6
Σ	53	100

Bảng 3. Chất chỉ điểm ung thư CEA

Chất chỉ điểm ung thư CEA có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao, thường dưới 50%. Nghiên cứu của tác giả Trần Anh Cường thì tỷ lệ CEA > 5ng/ml chỉ chiếm 46.6% trong u trực tràng chung và trong nhóm ung thư trực tràng cũng chỉ có 55.6%. Theo tác giả Schiesel.R thì độ nhạy chỉ khoảng 36-45%. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 21 trường hợp CEA > 5ng/ml (39.6%)^[3].

Nội soi đại trực tràng

Thể u	n	%
Thể u sùi	16	30.2
Thể loét	11	20.7
Thể sùi + loét	17	32.1
Thể thâm nhiễm cứng	09	17.0

Bảng 4. Kết quả nội soi đại trực tràng

Có 3 hình thái ung thư trực tràng chính là thể sùi, loét và thâm nhiễm cứng. Thể thâm nhiễm cứng là thể lan tỏa và xâm lấn mạnh nhất. Nghiên cứu của chúng tôi có 44 trường hợp thể u sùi và loét (83%). Nghiên cứu của tác giả Asuka.T qua 213 trường hợp thì tỷ lệ này là 85.2%^[4].

Kết quả CT Scanner và MRI

Tổn thương	n	%
XL vượt qua thành TT	13	24.5
XL tổ chức lân cận	05	9.5
XL cơ thắt trong	16	30.2
XL cơ thắt trong + ngoài	05	9.5
Hạch quanh trực tràng	28	52.8
Hạch dọc động mạch	13	24.5
Di căn tạng (gan, phổi)	03	5.6

Bảng 5. Kết quả CT và MRI

Theo guideline hướng dẫn của Trung tâm Phòng chống Ung thư Pháp (ICARD) và Mỹ (SAGES) với tất cả các trường hợp ung thư trực

tràng đều phải chụp kết hợp CT và MRI. Nhằm mục đích đánh giá mức độ xâm lấn lân cận, đặc biệt là cơ thắt hậu môn và đánh giá di căn xa. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả đều được chụp CT và MRI, có 16 trường hợp có xâm lấn cơ thắt trong (30.2%),

05 trường hợp xâm lấn cơ thắt ngoài và 3 trường hợp di căn gan, phổi. Tác giả Mai Đình Điều tỷ lệ xâm lấn cơ thắt trong đơn thuần khoảng 35% (n=146)^[5].

Vị trí và mức xâm lấn

Chẩn đoán	T1,2		T3		T4a		T4b		Σ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
U trực tràng trên	01	1.9	06	11.3	03	5.7	02	3.8	14	26.4
U trực tràng giữa	03	5.7	07	13.2	03	5.7	02	3.8	16	30.2
U trực tràng thấp	15	28.3	10	18.9	01	1.9	00	00	23	43.4
Σ	19	35.9	23	43.4	07	13.2	04	7.6	53	100

Bảng 6. Vị trí và mức xâm lấn u

Theo nghiên cứu đa trung tâm của tác giả Portier G (n=774) tỷ lệ u trực tràng thấp vào khoảng 40-45%, và mức độ di căn hạch cũng như xâm lấn xung quanh của u trực tràng thấp là ít hơn so với u trực tràng cao. Tác giả Mai Đình Điều, u trực tràng thấp chiếm 43.8%. Nghiên cứu của chúng tôi có 43.4% là u trực tràng thấp, nhưng nhóm u T3,4 lại chủ yếu là u trực tràng cao.^[5,6]

Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp	n	%
PT Cắt u tại chỗ	01	1.9
PT Harmann	01	1.9
PT Cắt trước	11	20.7
PT Cắt trước thấp	10	18.9
PT Miles	05	9.5
PT Schissel.R (ISR)	21	39.6
PT làm HMNT	04	7.5
PT TaTME (MIS)	00	00

Bảng 7. Phương pháp phẫu thuật

Phẫu thuật u trực tràng được chỉ định dựa trên 2 yếu tố chính là mức độ xâm lấn và khoảng cách u đến rìa hậu môn. Được phân làm 2 nhóm chính là phẫu thuật triệt căn và không triệt căn. Phẫu trường là vùng tiểu khung nhỏ hẹp do đó phẫu thuật nội soi đã cho thấy ưu điểm lớn trong việc đánh giá thương tổn và can thiệp.

Tai biến trong mổ

Tai biến	n	%
Chảy máu	02	3.8
Tổn thương niệu quản	01	1.9
Tổn thương bàng quang	00	00
Tím quai ruột	01	1.9

Bảng 8. Tai biến trong mổ

Với phẫu thuật nội soi ung thư trực tràng ngoài các tai biến chung của phẫu thuật nội soi còn có tai biến liên quan tới các tạng trong tiểu khung. Tai biến chủ yếu là chảy máu, tổn thương niệu quản, bàng quang, và thiếu máu nuôi ruột. Hai yếu tố quan trọng liên quan tới tưới máu đại trực tràng là động mạch mạc treo tràng dưới và động mạch bờ đại trực tràng. Thất sát gốc và nạo vét hạch là yêu cầu bắt buộc của phẫu thuật u trực tràng, do đó phải chú ý tới động mạch bờ ruột, khi tổn thương sẽ làm thiếu máu nuôi gây tím ruột. Chúng tôi gặp 1 trường hợp do cặp vào động mạch bờ khi hạ đại tràng góc lách xuống. Tổn thương niệu quản thường xảy ra khi phẫu trường bị chảy máu và mất các mốc giải phẫu, chúng tôi gặp 1 trường hợp phải đặt J và khâu nối niệu quản.^[10]

Biến chứng sau mổ

Biến chứng	n	%
Bán tắc ruột sau mổ	02	3.8
Nhiễm trùng vết mổ	05	9.5
Dịch tồn dư	02	3.8
Rò miệng nối	03	5.7

Bảng 9. Biến chứng sau mổ

Biến chứng đáng ngại nhất sau mổ là xì, bục miệng nối. Vì khi nguy cơ phải làm hậu môn nhân tạo rất cao, đồng nghĩa với phẫu thuật nối xuống thất bại. Tác giả Rullier E nghiên cứu trên 351 trường hợp thì tỷ lệ xì miệng nối vào khoảng 10-12% trong

đó 4.5% là phải mổ làm hậu môn nhân tạo. Tác giả Mai Đình Điều, nghiên cứu 146 trường hợp tỷ lệ biến chứng sau mổ 9.6%^[5,7].

Kết quả mô bệnh học

Thể mô bệnh học	n	%
UTBMT- biệt hóa cao	13	24.8
UTBMT- biệt hóa vừa	33	62.3
UTBMT- biệt hóa thấp	03	5.7
UTBMT- Không BH	02	3.8
UTBM tuyến nhày	01	1.9
UTBM tế bào nhẵn	01	1.9

Bảng 10. Kết quả mô bệnh học

Ung thư trực tràng có nhiều loại như ung thư biểu mô tuyến, tế bào nhẵn, tế bào nhỏ... Trong đó UTBMT chiếm 95-98%, mức độ ác tính phục thuộc vào độ biệt hóa, càng ít biệt hóa càng ác tính. Nghiên cứu của chúng tôi có 96.3% là UTBMT, trong đó nhóm biệt hóa vừa và cao chiếm 87.1%. Nghiên cứu của tác giả Veenhof A. A thì độ biệt hóa vừa và cao chiếm 78.2%, thấp hơn của chúng tôi.^[8,9]

Số hạch lấy được và số hạch di căn

Loại u	Số hạch trung bình	Tỷ lệ có di căn hạch
UTT trên	12.46 ± 3.78	5.86 ± 2.3
UTT giữa	12.57 ± 4.63	5.43 ± 2.6
UTT dưới	12.86 ± 5.42	6.46 ± 3.7
Trung bình	12.58 ± 4.73	5.93 ± 2.9

Bảng 11. Nạo vét hạch

Tiêu chuẩn của phẫu thuật nạo vét hạch trong ung thư đại trực tràng là lấy được ít nhất 12 hạch. Bảng 11 cho thấy số lượng hạch chúng tôi lấy được với từng nhóm u và tỷ lệ hạch di căn trong số hạch lấy được. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Minh (12.34 ± 4.8) và tác giả Trần Anh Cường (12.5 ± 3.9)^[1,2].

Kích thước hạch

Kích thước hạch	Di căn		Hạch không di căn		Σ
	n	%	n	%	
< 5mm	57	12.7	391	87.3	448
5 -10mm	64	37.8	105	62.2	169
> 10mm	27	72.9	10	27.1	37
Σ	148		506		654

Bảng 12. Kích thước hạch

Tác giả Nguyễn Hoàng Minh nghiên cứu 96 trường hợp thì tỷ lệ hạch di căn kích thước trên 10mm là 72.1%, trong khi đó nhóm dưới 5mm chỉ có 12.8% di căn. Kết quả của chúng tôi cho thấy 72.9% hạch trên 10mm có nguy cơ di căn và 19.6% hạch dưới 10mm có di căn.^[2]

Tỷ lệ tái phát

Tái phát	n	%
Tái phát tại chỗ	01	1.9
Di căn vùng	01	1.9
Di căn xa	01	1.9
Σ	03	5.7

Bảng 13. Tỷ lệ tái phát

Các trường hợp trong nghiên cứu được thực hiện theo trình tự: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị và điều trị hỗ trợ. Tuy nhiên vẫn có những trường hợp từ chối điều trị hỗ trợ sau mổ. Tái khám 3 tháng 1 lần, thực hiện xét nghiệm cơ bản, chất chỉ điểm ung thư và chụp MSCT 128 dãy. Chúng tôi có 5.7% tái phát, có 2 trường hợp phải làm hậu môn nhân tạo. Tác giả Mai Đình Điều, tỷ lệ tái phát sau 24 tháng là 5.5%^[5].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 53 trường hợp ung thư trực tràng được thực hiện phẫu thuật nội soi tại Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội, chúng tôi nhận thấy:

Tỷ lệ nam/nữ = 1.12.

Tuổi trung bình là 63.7 ± 6.2, hay gặp nhất trong nhóm trên 60 tuổi.

Triệu chứng lâm sàng đa dạng, không đặc hiệu.

Chất chỉ điểm ung thư CEA chỉ tăng ở 39.6% số trường hợp.

Tỷ lệ u sùi và loét chiếm đa số 83%, trên 95% là ung thư biểu mô tuyến.

CT và MRI đánh giá mức độ xâm lấn cơ thắt 39.7% và di căn xa 5.6%.

Hạch kích thước trên 10mm có nguy cơ di căn trên 70%.

Phẫu thuật nội soi thực hiện trên tất cả các phẫu thuật.

Tỷ lệ tai biến trong mổ thấp.

Tái phát sau mổ và di căn xa khoảng 5.7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hoàng Minh “Di căn hạch trong ung thư trực tràng đối chiếu với mô bệnh học và MRI”, luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội – 2017.

2. Trần Anh Cường “Đặc điểm di căn hạch và kết quả phẫu thuật ung thư trực tràng tại bệnh viện K”, luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội – 2017.
3. Schiessel R, Novi G, Holzer B. Technique and Long-Term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1858-1867.
4. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S. Intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma: Univariate and Multivariate analyses of risk factors for recurrence. *Annals of surgical oncology* 2008; 15(10): 2668-2676.
5. Mai Đình Điểu “ nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng”, luận án tiens sĩ, Đại học Y Huế - 2015.
6. Portier G, Ghouti L, Kirzin S. Oncological outcome of ultra-low coloanal anastomosis with and without intersphincteric resection for low rectal adenocarcinoma. *British journal of surgery* 2007; 94: 341-435.
7. Rullier E, Cunha A. SA, Couderc P. Laparoscopic intersphincteric resection with colooplasty and conoanal anastomosis for mid and low rectal cancer. *British journal of surgery* 2013; 90: 445-451.
8. Tilney H. S and Tekkis P. P. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. *Colorectal disease* 2007; 10: 3-16.
9. Veenhof A. A. F. A, Van der Peet D. L, Sietses C. Pull-through procedure as treatment for coloanal anastomotic dehiscence following laparoscopic total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* (2007) 22: 1413-1414.
10. Yamada K, Ogata S, Saiki Y. Functional results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *British journal of surgery* 2007; 94: 1272-1277.

NGHIÊN CỨU XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA TẠI BỆNH VIỆN BÌNH DÂN (2015-2016)

VĂN TẦN¹, TRẦN VĨNH HƯNG², DƯƠNG THANH HẢI³ VÀ CS

TÓM TẮT

Xuất huyết tiêu hóa (XHTH) thường xảy ra nhiều trong ngoại khoa, nhưng hầu hết được điều trị nội khoa.

Mục tiêu: Tìm xem trong thời gian trên có bao nhiêu bệnh nhân (BN) bị xuất huyết (XH), các phương pháp định bệnh, các phương pháp điều trị và kết quả.

Đối tượng và phương pháp: Là nghiên cứu hồi cứu. Bệnh nhân hầu hết là nam giới, trẻ. XHTH nặng, từ ống thông dạ dày và từ phân, dấu hiệu sinh tồn thay đổi. Đó là những BN nặng, khoảng 1000, trong 2 năm, cần điều trị cấp cứu hay bán cấp cứu. Những BN còn lại mặc dầu xuất huyết, nhưng dấu hiệu sinh tồn ổn, chúng tôi giữ ở cấp cứu, hồi sức trong thời gian ngắn và chuyển khoa.

Nam/nữ = 3/2, tuổi trung bình (TB) 48. BN ở TP HCM 42%. Công chức hay làm ruộng.

Xét nghiệm: Hct < 25%, WBC > 16.000.

Soi thực quản-dạ dày: Thấy máu đỏ và thấy tĩnh mạch giãn đang chảy máu, thấy viêm hay loét dạ dày-tá tràng.

Định bệnh và điều trị: Nội soi là phương tiện đầu để định bệnh và định vị, thứ đến là CT.

Đầu tiên là dẫn vỡ tĩnh mạch thực quản (TMTQ). Có khoảng 100 BN, định bệnh đa số là dễ, lâm sàng kết hợp với nội soi. Điều trị gồm chích xơ, thắt búi trĩ vỡ. Phẫu thuật lớn rất ít.

Tiếp đến là viêm loét dạ dày-tá tràng, có *H.pylori* 65%, hội chứng Mallory-Wess hay do stress, do túi ngách, định bệnh cũng nhờ nội soi. Xuất huyết thường đánh giá theo Forrest. Có hơn 200 BN. Chích xơ cầm máu là biện pháp đầu tiên. Mỏ, khâu mạch máu hay cắt dạ dày, cắt thần kinh X, nếu chích xơ không hết.

XHTH từ khối u, từ ung thư, có trên 500 BN, phải nội soi từ thực quản đến hậu môn, và nếu có tổn thương thì phải mổ, cắt bỏ ruột và khối u, đa số là mổ bán khẩn.

Đặc biệt, là XHTH từ ruột non do nghẹt mạch, do viêm loét ruột non, do rối loạn mạch máu, do polip, do túi ngách, do thoát vị nội, do xoắn..., bệnh này không nhiều nhưng định bệnh khó, thường trễ, có khi không định bệnh được, phải mổ bụng để định bệnh và xử trí, số này có khoảng 50.

Một số lớn XH do biến chứng phẫu thuật, phải mổ lại để cầm máu và khâu tăng cường miêng nối, số này có khoảng 150.

Kết quả: Điều trị tùy theo trường hợp, nội khoa hay ngoại khoa. Biến chứng và tử vong do mổ cấp cứu hơn 15% do sốc mất máu.

Bàn luận: XH do vỡ TMTQ, điều trị chính là chích xơ hay thắt búi trĩ. BN bị xơ gan, sẽ XH lại hay hôn mê do suy gan. Chỉ có ghép gan mới là điều trị trừ căn. TIPs cũng chỉ tạm thời.

Viêm loét dạ dày tá tràng, mổ cắt dạ dày, cắt dây 10. Tuy trừ căn nhưng tỉ lệ tử vong cao.

Trong các khối u xuất huyết thường vừa nên đa số có thể mổ bán cấp cứu. Tỉ lệ trừ căn hay không tùy giai đoạn bệnh.

Trong xuất huyết do bất thường mạch máu, do túi thừa, do nghẹt mạch màng treo, do xoắn ruột, phải mổ cấp cứu, trừ TH cắt ruột quá dài còn tiên lượng nói chung là khá tốt.

Trong XH do biến chứng phẫu thuật, thường phải mổ lại, xử trí tùy nghi, biến chứng và tử vong > 20%.

¹ GS. Khoa Tổng quát 3 - Bệnh viện Bình Dân

² TS.BS. - Bệnh viện Bình Dân

³ BSCKI. - Bệnh viện Bình Dân

Kết luận: Định bệnh đúng và sớm, phẫu thuật sẽ giảm tỉ lệ tử vong, trừ TH dẫn vở TMTQ do xơ gan. Tuy nhiên phẫu thuật cấp cứu sẽ gặp nhiều biến chứng và tử vong thường do sốc mất máu.

Từ khóa: Xuất huyết tiêu hóa tại BV Bình Dân.

ABSTRACT**Study of digestive bleeding at Binh Dan Hospital (2015-2016)**

During the recent 2 years (2015-2016), thousand patients have digestive bleeding, in which there are more 1000 patients operated in emergency or semiurgent. At first, bleeding from dilatation and rupture of varice due to cirrhosis, bleeding from stomach due to ulcer, bleeding from visceral cancer (stomach, small intestine, colon, bile tree, pancreas...), bleeding from complications of surgery...

Objective: How much patients have bleeding, the diagnosis, the treatment and results.

Patients and Method: It is a retrospective study. Male young patients is too much.

Severe bleeding, with vital sign modified, from nasogastric tube, from the feces. It is the severe patients, need an emergency treatment or semiurgent operation. The remainings have blood in NG tube, but no vital sign modified, we reanimate them and transfer to department and operate later.

Epidemiology: Male/female = 3/2, middle age 48. Patients are in HCM city 42%. Occupations: farm work or clergy.

Clinical picture: Bleeding from NG, too much with red blood and in feces, as diarrhea.

Labo data: HCT < 25%, WBC > 16.000.

Endoscopy: Many blood is in stomach. There are duodenal or gastric ulcer and rupture of dilatated varices.

Diagnosis

- Dilatation and rupture of varices: cirrhosis of liver and high blood pressure in portal vein, the number about 100.

- Ulcer of gastroduodenum due to H pylori, or using antiinflammatory drugs, the number about 200.

- Cancer of stomach, of colon, of intestine, or diverticulum, the number about 500...

- Bleeding due to other causes, the number about 50.

- Bleeding due to complications of surgery, the number about 150.

Treatment

- Bleeding due to rupture of varices, drug injection and ligature of varices. In some cases, we operate, especially, bleeding resiste to ligature.

- Bleeding due to gastroduodenal ulcer, we use drugs that temporate, anti H pylori and gastric pansement. Abstinance the antiinflammatory drugs, we injecte the drugs to stop bleeding and ligature of the mucosa...

- Bleeding due to visceral cancer or diverticulum, we operate semiurgently.

- Bleeding from other visceres, specifiquely from small intestine due to obstruction of mesentery, or torsion, we resecte the bowel. From time to time, the resection is almost bowel, having short gut syndrome, the nutrition is very complicated.

- Bleeding due to complications of surgery, we reoperate.

Results

- To stop bleeding due to high blood pressure of portal vein. The treatment is only symptomatic. Rebleeding is often. So we prepare to transplantation.

- To stop bleeding in gastroduodenal ulcer by suture or gastrectomy are dramatic but after operation, we must use drugs anti H. pylori or don't use antiinflammatory drugs.

- The rate of complications is 15%, and death also.

Discussion: Nowadays, help to use anti *H.pylori* drugs and abstinence of using inflammatory drugs decrease the severe bleeding. Bleeding due to dilatation and rupture of varices, treatment only palliative, rebleeding is often. With severe cirrhosis, rebleeding and coma of liver, issue to dead. Only liver transplantation is radical treatment.

In gastroduodenal ulcer, suture of the vessel and vagotomy is also radical treatment, but complications and dead still > 10%.

In the bleeding due to tumors, bleeding is moderate, so the semielective operation is indicated.

In the bleeding due to error vessels, due to diverticulum, due to stenosis of mesenteric vessels, the diagnosis is difficult. In some cases, we must laparotomy and treatment according to the causes.

In the complications of surgery, bleeding must be reoperated, death rate is about 20%.

Conclusion: Endoscopy is the first and necessary to have diagnosis. Bleeding due to rupture of varices or gastroduodenal ulcer, or cancer, even in small bowel or colon... Endoscopy let us to know the site of bleeding. So, we treat them by medical or surgery.

Key word: Digestive bleeding at Binh Dan Hospital.

Trong 2 năm gần đây, có tất cả trên 1 ngàn BN bị XHTH, trong đó có khoảng 1000 BN được mổ. Nặng nhất là dẫn tĩnh mạch thực quản trong xơ gan mất bù, đến viêm loét dạ dày tá tràng rồi đến ung thư các tạng trong ổ bụng như dạ dày, ruột non, đại tràng, đường mật, tụy và đặc biệt là XH do mổ...

MỤC TIÊU

Tìm hiểu có bao nhiêu bệnh nhân bị XH, cách chữa trị và kết quả.

BỆNH NHÂN VÀ PHƯƠNG PHÁP

Là nghiên cứu hồi cứu. Biết được số bệnh nhân bị XHTH. Tìm cách xử trí và kết quả để rút kinh nghiệm.

LÂM SÀNG

Chúng tôi chỉ nghiên cứu chi tiết các bệnh nhân bị XHTH nặng cần can thiệp cấp cứu hay bán cấp cứu, số này là gần 1000 BN. Các BN còn lại XHTH nhẹ và vừa, ổn định, được phẫu thuật hay không, theo kế hoạch.

- Nam/Nữ = 3/2, tuổi trung bình 48. Ở TP. HCM 42%. Đa số làm ruộng hoặc công chức.

- Lâm sàng: XH từ sonde dạ dày, rất nhiều máu đỏ và cả trong phân như đi cầu chảy.

- Xét nghiệm: Hct < 25%, WBC >16.000.

- Nội soi: Máu trong dạ dày rất nhiều. Thỉnh thoảng, thấy được loét tá tràng hay dạ dày hay dẫn vỡ TMTQ.

ĐỊNH BỆNH

- XH do dẫn vỡ TMTQ, hầu hết do xơ gan mất bù và cao áp TM cửa. Số này khoảng 100.

- Loét dạ dày-tá tràng do *H pylori* hay không, do dùng thuốc chống viêm; loét cũ, có bờ rõ hoặc mới, bị nhiều chỗ trên bờ cong nhỏ hoặc khắp nơi trên niêm mạc dạ dày. Hội chứng Mallory-Wess ở gần thực quản. Số này khoảng 200.

- Ung thư các tạng: ung thư dạ dày, ung thư ruột. Số này khoảng 500...

- Một số XH do các nguyên nhân khác như bất thường mạch máu hay túi ngách, đặc biệt túi ngách ở tá tràng hay túi ngách bẩm sinh ở hồi tràng (Meckel). Số này khoảng 50.

- XH do biến chứng phẫu thuật, khá nhiều. Số này khoảng 150.

ĐIỀU TRỊ

XH do dẫn vỡ TMTQ, thì chích xơ kết hợp với buộc các bó trĩ, ít khi phải mổ, đặc biệt là các bó trĩ ở phình vị chích xơ khó, thường kết hợp với xơ gan. Mổ có chỉ định xơ gan Child A hoặc B hay không xơ gan sau khi chích xơ không hiệu quả. Chúng tôi mổ với phẫu thuật Sugiura cải tiến hay làm shunt cửa-chủ.

XH dạ dày tá tràng, chúng tôi dùng thuốc chống *H pylori*, không dùng thuốc chống viêm, chích xơ và chích xơ-buộc niêm mạc đang chảy máu hay mổ tùy TH. Cắt dạ dày, cắt dây X tại thân hay chọn lọc. Nếu cắt dây X siêu chọn lọc thì khỏi cắt dạ dày. Cũng có khi chỉ cắt dây X và mở rộng môn vị và khâu chỗ chảy máu.

XH do ung thư các tạng thì mổ, đa số là mổ kế hoạch: Cắt bỏ phần bị khối u có loét, hay bị ung thư rõ ở dạ dày và cắt đoạn đại tràng phải, trái, ngang, đại tràng sigma và trực tràng.

Một số XH khác, đặc biệt ở ruột non, như tắc mạch màng treo (động và tĩnh mạch), xoắn sau mổ hay tự nhiên, thoát vị nội do mổ hay do thoát vị ngoại, định bệnh khó, nhưng điều trị dễ. Với các kỹ thuật mới, xác định được nơi XH, cắt bỏ khúc ruột bị tổn thương. Khó nhất là nghẹt ĐM màng treo tại gốc, bị hoại tử ruột lan tràn, phải cắt bỏ nhiều ruột, phải mổ lại lần thứ hai cắt thêm ruột, bị hội chứng ruột ngắn, khó điều trị tiếp theo.

KẾT QUẢ

Trong XHTH do dẫn vỡ TMTQ, điều trị chích xơ, thất bại chỉ nhằm triệu chứng. BN có thể bị XH lại hay tử vong vì xơ gan nặng hay ung thư gan. Tỷ lệ biến chứng 35% và tử vong 20%.

Trong XH do viêm loét dạ dày tá tràng nặng thì mổ là cần thiết nhưng sau mổ có dùng thuốc diệt H.pylori. Nếu H.pylori không có thì không xử dụng thuốc chống viêm NSAIDs. TH XH vừa và nhẹ, dùng thuốc diệt H.pylori hay ngưng uống thuốc chống viêm. Tỷ lệ biến chứng rất cao 30% và tử vong 11% là những bệnh nhân có can thiệp cấp cứu.

Trong XH do ung thư các tạng, thường mổ cắt bán phần, tỷ lệ biến chứng là 7% và tử vong là 3%.

Trong XH do nghẹt ruột do xoắn, do dính, do thoát vị, do tắc mạch màng treo..., mổ thường cắt đoạn ruột có tổn thương, tỷ lệ biến chứng 12% và tử vong là 5%.

Trong XH do biến chứng mổ, tất cả phải mổ lại, tỷ lệ biến chứng là 30% và tử vong là 15%.

BÀN LUẬN

Ngày nay, nhờ dùng thuốc diệt H.pylori và không dùng thuốc chống viêm đã giảm viêm loét dạ dày tá tràng xuất huyết nặng phải mổ. Tuy nhiên, có khoảng 5% vẫn còn phải mổ và tử vong không thay đổi^[3,4,5].

Phẫu thuật cắt dạ dày 2/3 hay cắt hang vị, cắt dây X tại thân hay siêu chọn lọc, đạt kết quả khá tốt. Sau mổ phải cho thuốc diệt H.pylori.

TH người cao tuổi dùng thuốc chống viêm, hay bị loét ở bờ cong lớn hay gần thượng vị, thường bị XH rỉ rả nhiều lần gây thiếu máu kinh niên cũng cần phải mổ, cắt phần trên dạ dày hay khoét chỗ viêm loét rồi khâu, ở hậu phẫu cấm dùng thuốc chống viêm.

Trong xuất huyết do dẫn vỡ tĩnh mạch thực quản vì xơ gan, chỉ có điều trị triệu chứng. TH xuất huyết nhiều, đặc biệt là Child C, tái phát cần phẫu thuật nối tắt cửa-chủ trong gan như TIPS (nội soi) hay ngoài gan như nối tắt TM cửa - thận nhưng sau mổ, hôn mê gan thường xảy ra.

Khi tái phát sau các phẫu thuật trên hay hôn mê thì nối tắt cửa-chủ với cầu nối đường kính nhỏ khoảng 1cm^[1,2].

Trong xuất huyết do polyp, do ung thư, do túi ngách, hay do bất thường mạch máu các tạng, vấn đề khó là định vị, đặc biệt là túi ngách hay tắc mạch màng treo ở ruột non. Khi tắc tĩnh mạch màng treo bị tắc thì thường ruột bị hoại tử 1 đoạn ngắn, chỉ cần cắt đoạn ấy là đủ nhưng nếu tắc động mạch màng treo hoàn toàn thì ruột sẽ hoại tử dài, cắt bỏ nhiều sẽ bị ngắn ruột, hậu quả là nuôi dưỡng rất khó, trừ ghép ruột^[6,7,8].

Trong XH do biến chứng sau mổ các tạng, mổ lại khó, tỷ lệ biến chứng và tử vong cao.

Trong mọi trường hợp, nhờ CTA, biết rõ sớm chỗ chảy máu, phẫu thuật rất hiệu quả.

KẾT LUẬN

Khi bị XHTH nặng cần nội soi để xác định là dẫn vỡ TMTQ hay viêm loét dạ dày, có khi là ung thư, túi ngách hay nghẹt mạch... Trong TH nghẹt mạch do cục máu đông, hay xơ vữa, cần chụp hình CTA sớm để biết động mạch hay tĩnh mạch nghẹt, hầu thông lại mạch hay cắt ruột, đặc biệt là biến chứng trong trường hợp cắt ruột quá dài. Trong hầu hết các TH đều cần phẫu thuật cấp cứu hay bán cấp cứu mới mong cứu được BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Ngọc Tuấn: Điều trị thất kết hợp với chích xơ trong XHTH do dẫn vỡ TMTQ tại BV Bình Dân. Y học TP HCM, Tập 6, phụ bản 2, 2002. Tr 79-85.
2. Văn Tàn, Nguyễn Ngọc Tuấn: Cải tiến PT Sugiura, điều trị XHTH do dẫn vỡ TMTQ. Y học TP HCM, Tập 6, phụ bản 2, 2002. Tr 86-93.
3. Nguyễn Ngọc Tuấn, Phạm Xuân Hội: Chích cầm máu ổ loét dạ dày-tá tràng qua nội soi. Y học TP HCM, Tập 6, phụ bản 2, 2002. Tr 297-301.
4. Nguyễn Văn Chùng, Lê Thị Hồng Hoa: Gây mê hồi sức trong mổ XHTH. Y học TP HCM, Tập 6, phụ bản 2, 2002. Tr 473-481.
5. Nguyễn Ngọc Tuấn, Tạ Văn Ngọc Đức, Châu Quốc Sử và CS: Kẹp clip cầm máu trong loét dạ dày-tá tràng. Y học TP HCM, Tập 16, phụ bản 1, 2012. Tr 137-146.
6. Nguyễn Thanh Phong: Nhồi máu mạc nối lớn: đặc điểm lâm sàng và điều trị. Y học TP HCM, Tập 18, phụ bản 1, 2014. PP 161-166.

7. Nguyễn Thanh Phong: Kết quả ĐT thiếu máu màng treo cấp tính. Y học TP HCM, Tập 18, phụ bản 1, 2014. PP 174-180.
8. Văn Tần, Trần Vĩnh Hưng, Hoàng Danh Tấn: Phát hiện sớm tắc mạch màng treo ruột cấp tính. Y học TP HCM, Tập 18, phụ bản 1, 2014. PP 181-189.

YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA SORAFENIB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT CHỨC NĂNG GAN CHILD-PUGH A

NGUYỄN THỊ THU HƯỜNG¹, LÊ VĂN QUẢNG², NGUYỄN VĂN HIẾU², TRẦN ĐỨC TOÀN³

TÓM TẮT

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị ung thư gan nguyên phát (UTGNP) bằng sorafenib trên bệnh nhân chức năng gan Child-Pugh A. Nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến cứu trên 55 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát giai đoạn muộn, tái phát di căn, chức năng gan Child-Pugh A được điều trị sorafenib tại bệnh viện K từ 2010 đến 2017. Kết quả cho thấy các yếu tố tiên lượng xấu là albumin máu giảm (thời gian sống trung bình 3 tháng so với 12,5 tháng, $p < 0,01$), bilirubin máu tăng (OS trung bình 4 tháng so với 12,5 tháng, $p = 0,03$), men gan tăng trên 80 UI/l (OS trung bình 2,2 tháng so với 12,5 tháng, $p = 0,02$), có huyết khối tĩnh mạch cửa (OS trung bình 4 tháng so với 13,5 tháng, $p < 0,01$), nồng độ AFP cao (OS trung bình 6 tháng so với 13 tháng, $p = 0,048$). Hội chứng tay chân khi điều trị dự báo kết quả tốt khi điều trị với sorafenib (OS trung bình 15,5 tháng so với 4 tháng, $p < 0,01$). Như vậy các yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị của sorafenib trên bệnh nhân UTGNP Child-Pugh A khi điều trị sorafenib bao gồm tình trạng huyết khối, albumin, bilirubin, men gan, nồng độ AFP, hội chứng tay chân.

Từ khóa: Ung thư gan nguyên phát, sorafenib, Child-Pugh A, yếu tố ảnh hưởng.

SUMMARY

Several factors affect the outcome of sorafenib in primary liver cancer patients with Child-Pugh liver Function class A

The study was done to evaluate some of the factors that affect the outcome of sorafenib in primary liver cancer patients with Child-Pugh A liver function. The descriptive study in 55 patients with advantage or recurrence metastasis hepatocellular carcinoma and Child-Pugh liver function class A were treated with sorafenib at K hospital from 2010 to 2017. The worse prognostic factors were portal vein thrombosis (OS: 4 months vs 13.5 months, $p < 0.01$), decreased albumin (OS: 3 months vs 12.5 months, $p < 0.01$), increased bilirubin (OS: 4 months vs. 12.5 months, $p = 0.03$), higher pretreatment AFP (OS: 6 months versus 13 months, $p = 0.048$). Patients with hand-foot skin reaction had higher outcome (OS: 15.5 months vs 4 months). Conclusion, the factors affect the outcome of sorafenib in primary liver cancer patients were: portal vein thrombosis, albumin, bilirubin, Aminotransferase, AFP and hand-foot skin reaction.

Key word: Primary liver cancer, sorafenib, Child-Pugh A

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan hay ung thư gan nguyên phát (UTGNP) là ung thư đứng vị trí thứ 6 trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, UTGNP đứng vị trí thứ 3 về tỷ lệ mắc ở nam, đứng thứ 8 ở nữ giới^[1]. Tiên lượng bệnh xấu, tỷ lệ tử vong gần tương đương với tỷ lệ mắc^[2]. Trong những năm gần đây, những hiểu biết về đặc điểm sinh học phân tử của ung thư gan đã có những tiến bộ đáng kể, song các biện pháp điều trị còn mang lại kết quả hạn chế.

Đối với giai đoạn muộn (có xâm lấn mạch, di căn hạch, di căn xa, chức năng gan còn tốt) nếu không điều trị thời gian sống chỉ đạt 3 tháng, các liệu pháp hoá chất toàn thân với giai đoạn này hầu như không chứng minh mang lại lợi ích. Cho đến nay Sorafenib - thuốc ức chế đa tyrosine kinase đường uống là thuốc đầu tiên chứng minh được lợi ích về thời gian sống qua hai nghiên cứu SHARP và AP. Kết quả cho thấy thuốc làm giảm 31% nguy cơ tử vong, cải thiện thời gian bệnh tiến triển trung bình 5,5 tháng so với nhóm chứng là 2,8 tháng, tăng thời

¹ BSNT Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội

² PGS.TS. Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội

³ BSNT Bệnh viện K

gian sống toàn bộ trung bình 10,7 tháng^{[3],[4]}. Chức năng gan là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến lựa chọn phương pháp điều trị. Sorafenib được khuyến cáo điều trị cho những bệnh nhân chức năng gan Child-Pugh A và B; tuy nhiên trong thực tế đa số thuốc được sử dụng cho những bệnh nhân chức năng gan Child-Pugh A ngay cả trong các thử nghiệm lâm sàng. Tại Việt Nam, sorafenib được Bộ Y tế cấp phép sử dụng điều trị ung thư gan nguyên phát từ năm 2009. Kết quả bước đầu của thuốc đã được báo cáo trong một vài nghiên cứu nhỏ và cho thấy có hiệu quả trong điều trị. Tuy nhiên chi phí điều trị sorafenib tương đối lớn; đối với nước đang phát triển như Việt Nam khả năng chi trả của bệnh nhân là vấn đề đáng quan tâm và đôi khi quyết định việc bệnh nhân có chấp thuận điều trị hay không? Ngay cả đối với những bệnh nhân chấp thuận điều trị, không phải bệnh nhân nào cũng mang lại kết quả tốt. Vì lý do trên chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị của sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát chức năng gan Child-Pugh A, với hi vọng tạo thêm cơ sở vững chắc hơn khi quyết định điều trị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm 55 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát chức năng gan Child-Pugh A được điều trị sorafenib tại Bệnh viện K từ 2010 đến 2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan theo tiêu chuẩn của Bộ y tế Việt Nam với 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

Có bằng chứng mô bệnh học là ung thư gan nguyên phát.

Hình ảnh ung thư gan nguyên phát điển hình trên CLVT ổ bụng có cản quang hoặc MRI bụng có cản từ, và AFP lớn hơn 400ng/ml.

Hình ảnh ung thư biểu mô tế bào gan điển hình trên cắt lớp vi tính ổ bụng có cản quang hoặc MRI bụng có cản từ, cùng với lượng AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400ng/ml) và có nhiễm HBV hoặc HCV.

Ung thư gan nguyên phát giai đoạn muộn (giai đoạn C theo BCLC), tái phát di căn, thất bại sau điều trị nút mạch.

Chức năng gan Child-Pugh A.

Được điều trị sorafenib với liều khởi điểm tối thiểu 400mg/ngày.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc ung thư thứ hai, chức năng gan Child-Pugh B.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả, hồi cứu tiến cứu.

Thu thập số liệu dựa trên

- Thăm khám lâm sàng.
- Thông tin trong hồ sơ bệnh án lưu trữ.

Thông tin cần thu thập

• Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu về tuổi, giới, giai đoạn bệnh, số lượng u, kích thước u, nồng độ AFP.

• Đánh giá kết quả điều trị bao gồm: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng (theo tiêu chuẩn RECIST 1.1); thời gian sống toàn bộ (tháng).

• Đánh giá mối liên quan một số yếu tố như nồng độ AFP trước điều trị, tình trạng nhiễm viêm gan virus, có hoặc không có huyết khối tĩnh mạch cửa, giảm albumin, tăng bilirubin trong máu với thời gian sống toàn bộ.

Xử lý và phân tích số liệu trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 18.0. Mối liên quan giữa các biến định tính sử dụng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định chính xác Fisher. Đánh giá thời gian sống thêm theo Kaplan- Meier.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này thực hiện được sự đồng ý của các cấp lãnh đạo Bệnh viện, được sự đồng ý của bệnh nhân. Các thông tin về kết quả nghiên cứu của bệnh nhân được giữ kín. Kết quả nghiên cứu phục vụ cho công tác chăm sóc sức khỏe của nhân dân đồng thời nghiên cứu không ảnh hưởng tới quá trình điều trị của người bệnh nhân.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 55 trường hợp ung thư gan nguyên phát chức năng gan Child-Pugh A chúng tôi thu được kết quả sau:

Kết quả điều trị

Bảng 1. Kết quả điều trị

Tỷ lệ kiểm soát bệnh*	70,9%
Thời gian dùng thuốc trung bình	7,7 ± 2,5 tháng. (Min: 1 tháng- Max: 56 tháng)
Liều thuốc trung bình	502 mg/ngày
OS trung bình	10 ± 3 tháng (Min: 2 tháng, Max: 56 tháng)

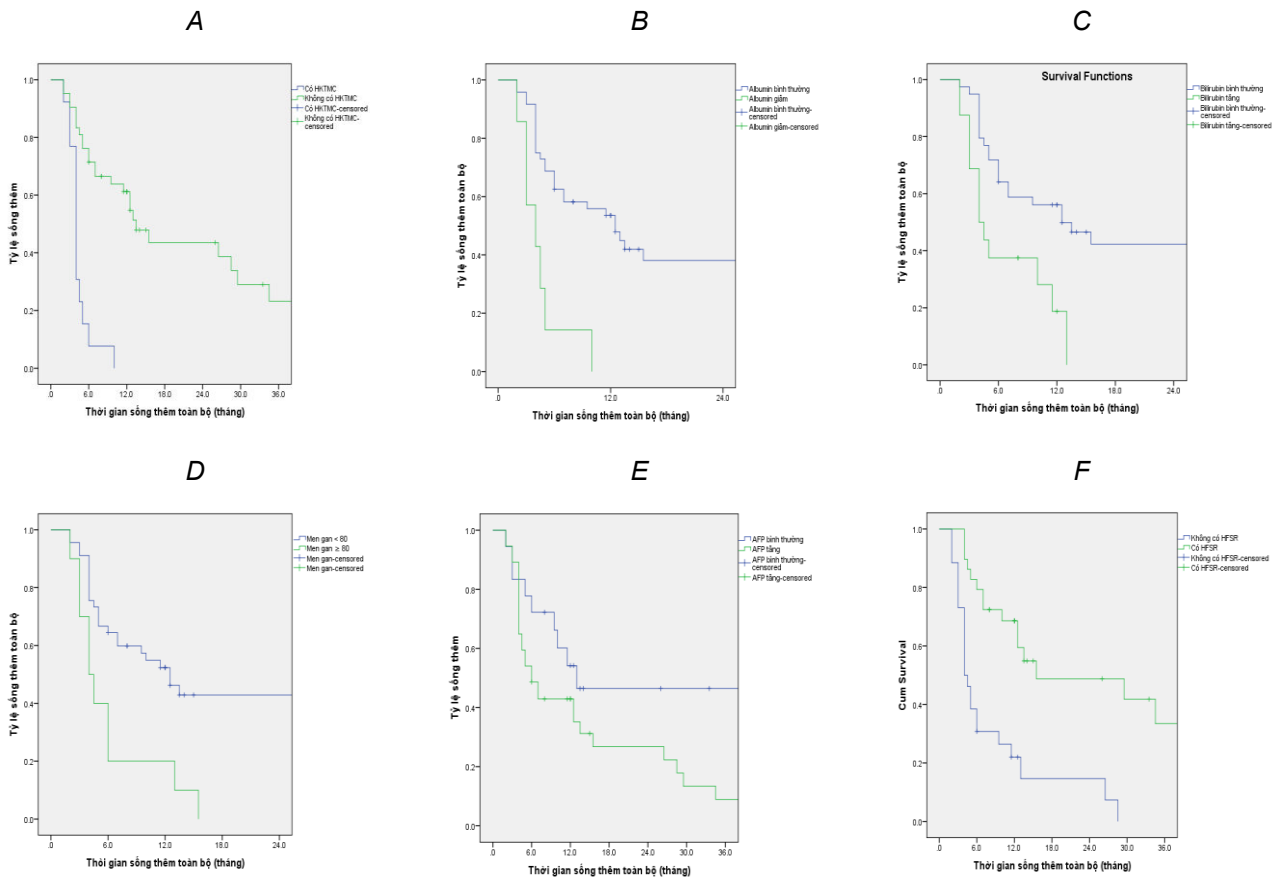
(*Tỷ lệ kiểm soát bệnh = Tỷ lệ đáp ứng 1 phần + tỷ lệ bệnh giữ nguyên)

**Thời gian sống toàn bộ= thời gian từ khi điều trị sorafenib cho tới khi bệnh nhân tử vong vì bất kể nguyên)

Yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống

Bảng 2. Liên quan một số yếu tố với thời gian sống trung bình

	Số bệnh nhân/ Tỷ lệ %	Thời gian sống trung bình (tháng)	p
Huyết khối tĩnh mạch cửa			<0,01
Không	42 (76,4%)	13,5 ± 1,9	
Có	13 (23,6%)	4 ± 0,3	
Albumin (g/l)			p<0,05
Bình thường >35g/l	48 (87,3%)	12,5 ± 2,0	
Giảm ≤ 35g/l	7(12,7%)	3 ± 0,5	
Billirubin			p=0,03
Bình thường	39 (70,9%)	12,5 ± 3,6	
Tăng	26 (29,1%)	4 ± 0,8	
Men gan			p=0,02
< 80 UI/l	45 (81,8%)	12,5 ± 2,2	
≥ 80 UI/l	10 (18,2%)	4 ± 0,8	
AFP tăng trên bình thường			0,048
<20 ng/ml	17 (30,9%)	13	
≥20 ng/ml	38 (69,1%)	6	
Hội chứng tay chân			p<0,01
Có	28 (50,9%)	15,5 ± 1,9	
Không	27 (49,1%)	4 ± 0,6	



Biểu đồ. Biểu đồ sống sót theo một số yếu tố.

A: OS theo tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa. B: OS theo Albumin máu. C: OS theo Bilirubin máu
 D: OS theo men gan. E: OS theo nồng độ AFP. F: OS theo tình trạng hội chứng tay chân

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 55 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát chức năng gan Child-Pugh A điều trị sorafenib với liều thuốc trung bình sử dụng 502 mg/ngày, thời gian dùng thuốc trung bình 7,7 tháng chúng tôi thu được kết quả tỷ lệ kiểm soát bệnh là 70,9%, thời gian sống toàn bộ trung bình 10 tháng.

Huyết khối tĩnh mạch cửa là 1 trong những yếu tố tiên lượng xấu khi điều trị với sorafenib^[5]. Thời gian sống trung bình khi có huyết khối tĩnh mạch cửa thấp chỉ đạt 4 tháng so với 13,5 tháng ở nhóm không có huyết khối tĩnh mạch cửa ($p < 0,005$). Cơ chế hình thành huyết khối tĩnh mạch cửa chưa rõ, phần lớn huyết khối xuất hiện ở quanh u nguyên phát và được cho là do u xâm lấn trực tiếp gây ra. Mức độ lan tràn của huyết khối tĩnh mạch cửa được chia thành 4 type và có giá trị tiên lượng ở bệnh nhân sau nút mạch, type càng cao tiên lượng càng xấu, tuy nhiên chưa có nghiên cứu áp dụng phân độ này ở bệnh nhân điều trị sorafenib.

Tiên lượng ung thư gan nguyên phát phụ thuộc nhiều yếu tố trong đó mức độ lan tràn của bệnh và chức năng gan là 2 yếu tố quan trọng nhất. Chức năng gan thường được đánh giá theo thang điểm Child-Pugh, được đưa ra lần đầu tiên năm 1964 được sử dụng rộng rãi trong đánh giá giai đoạn và tiên lượng các bệnh gan mạn tính. Tuy nhiên 2 chỉ số tình trạng cổ trướng và hội chứng não gan trong thang điểm Child-Pugh khó đánh giá và dễ bị thay đổi khi quan sát. Chỉ có 2 yếu tố khách quan trong thang điểm Child-Pugh là albumin và bilirubin. Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy thời gian sống toàn bộ ở nhóm albumin máu giảm $< 35\text{g/l}$ thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân có albumin máu bình thường $\geq 35\text{g/l}$ (3 tháng so với 12,5 tháng, $p < 0,05$). Albumin máu có thể giảm do nhiều yếu tố như suy giảm chức năng gan, phản ứng viêm hoặc nhiễm trùng, tính thấm thành mạch, do thuốc và đặc biệt do suy mòn ở bệnh nhân ung thư, nồng độ albumin máu trước điều trị là yếu tố tiên lượng có giá trị trong các bệnh ung thư nói chung, nồng độ thấp thường đi

kèm với thời gian sống ngắn. Cũng trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy thời gian sống trung bình ở nhóm bilirubin tăng thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm có bilirubin bình thường ($\leq 17,2\text{mmol/l}$) (4 tháng so với 12,5 tháng, $p=0,03$). Vai trò của albumin và bilirubin trong tiên lượng bệnh được đánh giá trong một số nghiên cứu của Nhật Bản thông qua điểm ALBI, tác giả kết luận điểm ALBI là yếu tố tiên lượng độc lập trong dự báo kết quả điều trị ung thư gan nguyên phát^[6].

Aminotransferase (Men gan AST/ALT) được sử dụng để xác định và theo dõi tổn thương tế bào gan. Chúng tôi nhận thấy trung bình thời gian sống của nhóm bệnh có men gan dưới 80 UI/l là $12,5 \pm 2,2$ tháng, cao hơn của nhóm bệnh nhân men gan tăng từ 80 trở lên là $4 \pm 0,8$ tháng; kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Như vậy men gan tăng trên 80 UI/l là yếu tố tiên lượng xấu với bệnh nhân chức năng gan Child-Pugh A.

AFP huyết thanh là chất chỉ điểm quan trọng đánh giá hoạt động của mô u, AFP có xu hướng tăng nhanh khi u tăng kích thước^[7]. Thời gian sống trung bình ở nhóm AFP bình thường cao hơn nhóm AFP tăng cao trên 20ng/ml (13 tháng so với 6 tháng, $p=0,048$). Trong một nghiên cứu khác tại Ý, các tác giả cũng nhận định AFP là một yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống toàn bộ^[8].

AFP cũng là yếu tố dự báo độc lập kết quả sống thêm của người bệnh trong 1 vài nghiên cứu, nhóm AFP lúc chẩn đoán cao $>10.000\text{ng/ml}$ có thời gian sống thấp hơn đáng kể so với nhóm có AFP $<200\text{ng/ml}$ (7,6% so với 33,9%)^[9].

Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện hội chứng tay chân trong nghiên cứu chiếm 50,9%, và thời gian sống trung bình ở nhóm này là 15,5 tháng cao hơn rất nhiều so với nhóm không có hội chứng tay chân (4 tháng), $p<0,01$. Cơ chế cụ thể của hội chứng tay chân chưa rõ, song sự ức chế đồng thời cả VEGF và PDGRF có thể là nguyên nhân. Các tác giả khác cũng cùng chung nhận định hội chứng tay chân là yếu tố tiên lượng tốt khi điều trị với sorafenib, đặc biệt mức độ tổn thương độ 2 hoặc cao hơn trong 60 ngày đầu điều trị rất có ý nghĩa^{[10],[11]}.

KẾT LUẬN

Các yếu tố dự báo kết quả điều trị kém khi điều trị sorafenib trên nhóm bệnh nhân UTGNP chức năng gan Child-Pugh A là huyết khối tĩnh mạch cửa, albumin giảm, bilirubin tăng cao, AFP cao, tăng men gan $>80\text{UI/l}$ trước điều trị. Yếu tố dự báo kết quả điều trị tốt là sự xuất hiện hội chứng tay chân.

Lời cảm ơn:

Chúng tôi xin bày tỏ sự cảm ơn tới Ban lãnh đạo và phòng kế hoạch tổng hợp bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2010). "Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008-2010". Tạp chí ung thư học Việt Nam, Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ XV, 21-26.
2. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (2012). Liver cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/liver-new.asp>.
3. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al (2009). "Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial". *Lancet Oncol*, 10, 25–34.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al (2008). "SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma". *N Engl J Med*, 359, 378–390.
5. Chow P. H. W., Gandhi M. (2017). Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma: The SIRveNIB study. *Journal of Clinical Oncology*. 35, 15_suppl, 4002–4002.
6. Kuo Y.-H., Wang J.-H., Hung C.-H., et al. (2017). The ALBI grade predicts the prognosis of patients with advanced hepatocellular carcinoma received sorafenib. *Journal of Gastroenterology and Hepatolog*.
7. Tyson GL, Duan Z, Kramer JR, et al (2011). "Level of α -fetoprotein predicts mortality among patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma". *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 989.
8. Di Costanzo G. G., Casadei Gardini A., Marisi G., et al. (2017). Validation of a Simple Scoring System to Predict Sorafenib Effectiveness in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Targeted Oncology*.
9. Nguyễn Thị Thu Hương (2017). Kết quả điều trị ung thư gan nguyên phát bằng sorafenib và một

số yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị. Tạp chí ung thư học Việt Nam, 1, 388-392.

10. Wang P., Tan G., Zhu M., et al. (2017). Hand-foot skin reaction is a beneficial indicator of sorafenib therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systemic review and meta-analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 1–8.
11. Vincenzi B., Santini D., Russo A., et al. (2010). Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *The Oncologist*. 15, 1, 85-92.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ U MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HÓA TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

LA VÂN TRƯỜNG¹, TRIỆU TRIỀU DƯƠNG²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Những phát hiện mới về cơ chế phân tử, tiến triển tự nhiên và các thuốc điều trị đích đã làm thay đổi chiến thuật điều trị GIST.

Mục đích nghiên cứu: Kinh nghiệm điều trị 71 bệnh nhân GIST tại Bệnh viện TƯQĐ 108.

Đối tượng, phương pháp: Hồi cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm 71 bệnh nhân GIST được phẫu thuật mục đích triệt căn tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 6-2010 đến tháng 6-2017.

Kết quả nghiên cứu: Các triệu chứng lâm sàng hay gặp ở bệnh nhân GIST là: đau bụng (63,4%), xuất huyết tiêu hóa (29,6%), sờ thấy u ổ bụng (28,2%), gầy sút cân nhanh (16,9%). Hai vị trí hay gặp GIST là: ruột non (49,3%) và dạ dày (43,7%). Có 4,2% phẫu thuật khẩn cấp, 18,3% phẫu thuật khẩn cấp có tri hoãn và 77,5% phẫu thuật theo kế hoạch. Phẫu thuật mở chiếm 49,3%, phẫu thuật nội soi chiếm 50,7%. Trong số 31 bệnh nhân GIST ở dạ dày có 18 (58,1%) bệnh nhân mổ cắt u hoặc cắt đoạn dạ dày, 13 (41,9%) bệnh nhân cắt gần hoàn toàn hoặc cắt hoàn toàn dạ dày. 100% trong số 29 bệnh nhân GIST ở hồng tràng, hồng tràng được phẫu thuật cắt đoạn. Không thấy tế bào u ở hạch vét được và ở các cơ quan phẫu thuật mở rộng. Thời gian sống thêm toàn thể 5 năm ước tính là 76%.

Kết luận: Không tìm thấy triệu chứng lâm sàng đặc trưng phân biệt GIST với ung thư biểu mô. Ở giai đoạn khu trú, GIST hiếm khi di căn hạch và thâm nhiễm vào các cơ quan lân cận. Chưa điều trị tiền phẫu và chưa nghĩ đến GIST là 2 nguyên nhân chính dẫn đến phẫu thuật cắt bỏ quá mức ở các bệnh nhân GIST dạ dày.

ABSTRACT

Background: New insights into the molecular pathogenesis and the natural process of Gastrointestinal stromal tumors have led to changes in their treatment.

Aim: Getting experience for the treatment of GIST patients at Hospital 108.

Methods and patients: Retrospective research. The clinicopathohistological data, information on surgical and medical therapy and further follow-ups, outcomes and overall survival data of a total of 71 GIST patients who underwent resection in the period from June 2010 to June 2017 at Hospital 108 were reviewed.

Results: The most common clinical presentations were abdominal pain (63.4%), gastrointestinal bleeding (29.6%), abdominal swelling (28.2%), weight loss (16.9%). The two most frequent GIST locations were the small intestine (49.3%) and the stomach (43.7%). Emergency surgery was at 4.2%, urgent surgery at 18.3% and scheduled surgery at 77.5%. Open surgery was at 49.3% and laparoscopic surgery was at 50.7%. In the 31 gastric GISTs patients, 18 (58.1%) used wedge resection or segmental resection and 13 (41.9%) used partial gastrectomy or total gastrectomy. 100% of the 29 patients with small intestinal GIST used segmental resection. Malignant cells were absent in lymphadenectomy nodes and organs that received required visceral resection. The overall 5 years survival rate was 76%.

Conclusion: There were no special clinical presentations to distinguish between GIST and carcinomas. In the location stage, GIST rarely spread to lymph nodes or saturated into adjacent organs. Not taking neoadjuvant therapy and GIST into consideration were the two main causes of over resection in gastric GIST patients.

¹ TS. Phụ trách Khoa Chống đau và Chăm sóc giảm nhẹ - Viện ung thư Quân đội - Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108

² PGS.TS. Viện trưởng Viện Phẫu thuật tiêu hóa Quân đội - Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

U mô đệm đường tiêu hóa (Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST) là u phát sinh, phát triển từ các tế bào Cajal đường tiêu hóa, bệnh đặc trưng bởi nhuộm hóa mô miễn dịch dấu ấn CD117 (+). GIST là bệnh tương đối hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng < 1% u ở đường tiêu hóa, tuy nhiên chiếm khoảng 80% các u trung mô đường tiêu hóa^[1]. Trước đây, GIST thường bị xếp lẫn với các u trung mô khác (u cơ trơn, u tế bào Schwann...). Hiện nay, nhuộm hóa mô miễn dịch và xét nghiệm gene cho phép phân tách GIST ra khỏi các u trung mô. Số bệnh nhân được chẩn đoán xác định GIST những năm gần đây tăng lên rõ rệt.

Cũng như ung thư biểu mô, phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn cơ bản đối với GIST giai đoạn khu trú. Tuy nhiên, những phát hiện mới về cơ chế phân tử, tiến triển tự nhiên và các thuốc điều trị đích đã làm thay đổi chiến thuật điều trị GIST. Khác với ung thư biểu mô, phẫu thuật GIST không khuyến cáo cắt rộng và vét hạch. Các trường hợp phẫu thuật có nguy cơ cắt bỏ nhiều cơ quan được khuyến cáo điều trị đích tiền phẫu.

Thực tế lâm sàng cho thấy có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến phạm vi cắt bỏ của phẫu thuật viên: chẩn đoán trước, trong phẫu thuật; đánh giá mức độ xâm lấn của tổn thương; vị trí tổn thương...

Để rút kinh nghiệm trong quá trình điều trị, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng, đặc điểm phẫu thuật và thời gian sống thêm của các bệnh nhân GIST đã được điều trị phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 6- 2010 đến tháng 6- 2017.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Là các bệnh nhân được chẩn đoán xác định GIST, được phẫu thuật với mục đích triệt căn tại BVTWQĐ 108 từ tháng 6-2010 đến tháng 6 - 2017. Loại ra khỏi nghiên cứu các trường hợp GIST tái phát, GIST di căn xa hoặc không đủ hồ sơ bệnh án nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu

Bệnh nhân nghiên cứu được chẩn đoán xác định GIST dựa trên triệu chứng lâm sàng, hình ảnh mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và xét nghiệm gene. Hóa mô miễn dịch phân biệt GIST và các loại u trung mô khác ở đường tiêu hóa dựa trên các dấu ấn: CD117, CD34, SMA, Desmin, S100 và Keratin (bảng 1). Các trường hợp nhuộm hóa mô miễn dịch còn nghi ngờ, chẩn đoán xác định dựa vào các đột biến đặc trưng của gene c-KIT và gene PDGFRA.

Bảng 1. Hóa mô miễn dịch chẩn đoán phân biệt GIST^[2]

LOẠI U	CD117	SMA	Desmin	S100	CD34	Keratin
GIST	+++	+ (40%)	-	-	+++ (70%)	-
U cơ trơn	-	+++	+++	-	+/-	+/-
Sacrom cơ trơn	-	+++	+ đến +++	-	+ (10%)	+ (25%)
U tế bào Schwan	-	-	-	+++	-	-
U xơ	-	++	-	+	-	-
Ung thư biểu mô	-	+ đến +++	-	-	-	+ đến +++
U hắc tố	+ (50%)	-	-	+++	-	-

Các bệnh nhân nghiên cứu có đầy đủ hồ sơ khám lâm sàng, xét nghiệm chức năng gan thận, siêu âm ổ bụng, chụp X-Q tim phổi, chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, soi dạ dày. Một số trường hợp cụ thể được soi đại tràng, soi ruột non hoặc nội soi siêu âm. Bệnh nhân được phẫu thuật tại BVTWQĐ 108. Tình trạng bệnh nhân khi kết thúc nghiên cứu được xác định thông qua liên lạc với bệnh nhân hoặc người thân của bệnh nhân.

Nội dung nghiên cứu: đặc điểm nhân khẩu học, đặc điểm lâm sàng cơ thể bệnh, đặc điểm phẫu thuật và thời gian sống thêm. Mức nguy cơ tái phát xác định theo AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)^[3].

Xử lý số liệu nghiên cứu bằng phần mềm SPSS 20.0. Thời gian sống thêm ước tính theo phương pháp Kaplan - Mayer.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	43	60,6
	Nữ	28	39,4
Tuổi	Thấp nhất:	26	
	Cao nhất	84	
	Trung bình:	56	
Lý do đi khám bệnh	Tình cờ	7	9,9
	Đau bụng	45	63,4
	Đi cầu phân đen	16	22,5
	Thiếu máu	1	1,4
	Khác	2	2,8
Triệu chứng lâm sàng	Sốt	4	5,6
	Gầy sút cân nhanh	12	16,9
	Xuất huyết tiêu hóa	21	29,6
	Tắc ruột	2	2,8
	Thủng ruột	1	1,4
	Đau bụng đơn thuần	32	45,1
	Khác	2	2,8
	Sờ thấy u ổ bụng	20	28,2
Vị trí	Dạ dày	31	43,7
	Ruột non	35	49,3
	Mạc treo	1	1,4
	Sau phúc mạc	1	1,4
	Túi thừa Merkel	1	1,4
	Không xác định	2	2,8
Kích thước	Nhỏ nhất		2cm
	Lớn nhất		25cm
	≤ 2cm	2	2,8
	>2 – 5cm	27	38,0
	>5 – 10cm	27	38,0
>10cm	15	21,2	
Loại tế bào	Hình thoi	65	91,5
	Dạng biểu mô	2	2,8
	Hỗn hợp	4	5,6
	Khác	0	0
Dấu ấn 117	Dương tính	67	94,4
	Âm tính	04	5,6

Mức nguy cơ	Không	2	2,8
	Rất thấp	8	11,3
	Thấp	13	18,3
	Trung bình	13	18,3
	Cao	35	49,3

Tính chất, chẩn đoán, phương pháp và thời gian phẫu thuật

Bảng 3. Tính chất, chẩn đoán, phương pháp và thời gian phẫu thuật

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tính chất phẫu thuật	Khẩn cấp	3	4,2
	Khẩn cấp có tri hoãn	13	18,3
	Phẫu thuật theo kế hoạch	55	77,5
Chẩn đoán trước phẫu thuật	GIST	1	1,4
	Nghi ngờ GIST	26	36,6
	Không đề cập đến GIST	44	62,0
Chẩn đoán sau phẫu thuật	GIST	45	63,4
	Không đề cập đến GIST	26	36,6
Phương pháp phẫu thuật	Phẫu thuật mở	35	49,3
	Phẫu thuật nội soi hỗ trợ	36	50,7
	Chuyển mổ mở	5	13,9
Thời gian phẫu thuật	Không có thông tin	4	5,6
	Ngắn nhất	30 phút	
	Dài nhất	180 phút	
	Trung bình	85,5 phút	

Kỹ thuật phẫu thuật

GIST ở dạ dày

Bảng 4. Phẫu thuật GIST ở dạ dày

KỸ THUẬT	CHẨN ĐOÁN		GIST (n=19)	K biểu mô (n=5)	U dưới niêm mạc (n=3)	Khác (n=4)	Tổng (%)
Cắt u			11	0	3	3	17 (55)
Cắt đoạn			1	0	0	0	1 (3,2)
Cắt gần hoàn toàn dạ dày			5	3	0	1	9 (29,1)
Cắt toàn bộ dạ dày			2	2	0	0	4 (12,7)
Vết hạch (n=9)	Âm tính		0	0	0	0	0 (0)
	Dương tính		3	5	0	1	9 (100)
Cắt nhiều cơ quan (n=4)	Âm tính		0	0	0	0	0 (0)
	Dương tính		1	3	0	0	4 (100)

GIST ở tá tràng

Bảng 5. Phẫu thuật GIST ở tá tràng

KỸ THUẬT	CHẨN ĐOÁN		GIST (n=3)	U tá tràng (n=3)	Tổng (%)
Cắt đoạn			2	2	4 (66,8)
Cắt khối tá tụy			0	1	1 (16,6)
Không phẫu thuật được			1	0	1 (16,6)
Vết hạch (n=1)	Âm tính		0	1	1 (100)
	Dương tính		0	0	0 (0)
Cắt nhiều CQ (n=1)	Âm tính		0	1	1 (100)
	Dương tính		0	0	0 (0)

GIST ruột non

Bảng 6. Phẫu thuật GIST ở ruột non

KỸ THUẬT	CHẨN ĐOÁN		GIST (n = 21)	U ruột non (n = 4)	K biểu mô (n = 1)	U thần kinh (n = 3)	Tổng (%)
Cắt đoạn			21	4	1	3	29 (100)
Vết hạch (n = 6)	Âm tính		4	0	1	1	6 (100)
	Dương tính		0	0	0	0	0
Cắt nhiều cơ quan (n = 5)	Âm tính		4	0	0	1	5 (100)
	Dương tính		0	0	0	0	0

GIST ở vị trí khác

Bảng 7. Phẫu thuật GIST ở vị trí khác

KỸ THUẬT	CHẨN ĐOÁN		Mặc treo (n = 1)	Sau phúc mạc (n = 1)	Túi thừa Merkel (n = 1)	U thượng vị (n = 1)	U hố chậu bé (n = 1)	Tổng (%)
K. phẫu thuật được			0	1	0	1	1	3 (60%)
Cắt nhiều cơ quan	Âm tính		1	0	1	0	0	2 (40%)
	Dương tính		0	0	0	0	0	0
Vết hạch (n=1)	Âm tính		0	0	1	0	0	1 (100)
	Dương tính		0	0	0	0	0	0

Tai biến biến chứng trong và sau phẫu thuật

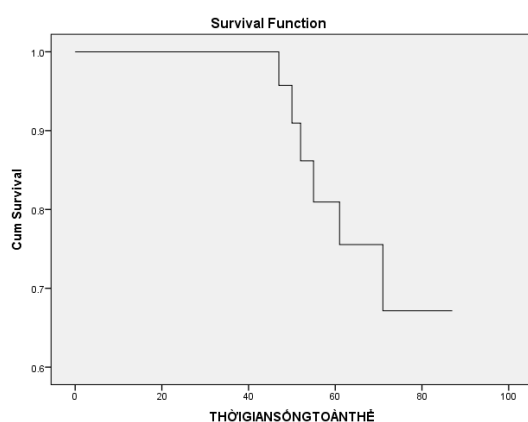
Bảng 8. Tai biến biến chứng trong phẫu thuật và thời gian hậu phẫu

Tai biến	Sơ lượng	Tỷ lệ (%)
Trong phẫu thuật	Chảy máu	1,4
	Tổn thương tạng	1,4
	Vỡ khối u	4,2
	Không phẫu thuật được	2,8
	Tử vong	00

	Nhiễm trùng vết mổ	3	4,2
Trong thời gian hậu phẫu	Chảy máu sau mổ	00	00
	Bục miệng nối	1	1,4
	Tử vong	00	00
	Thời gian nằm viện sau mổ		
Thời gian nằm viện	Ngắn nhất: 5 ngày		
	Dài nhất: 20 ngày		
	Trung bình: 10,15 ngày		
Tổng thời gian nằm viện	Ngắn nhất: 5 ngày		
	Dài nhất: 52 ngày		
	Trung bình: 17,3 ngày		

Thời gian sống thêm

Tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, 7 (9,9%) trường hợp mất dấu, 64 (90,1%) trường hợp đánh giá được tình trạng bệnh nhân. Chỉ 39 trong 51 bệnh nhân có chỉ định được điều trị hỗ trợ Glivec. Thời gian theo dõi trung bình là 38,4 tháng (6 – 86 tháng), thời gian sống thêm toàn thể 5 năm ước tính là 76% (biểu đồ 1).



Sơ đồ 1. Thời gian sống thêm toàn thể

BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi, giới: GIST là bệnh tương đối hiếm gặp, hầu hết các nghiên cứu lâm sàng đã công bố là các nghiên cứu hồi cứu, cỡ mẫu nghiên cứu không lớn. Kjetil Søreide và cộng sự tổng kết 29 nghiên cứu từ 19 quốc gia cho thấy: tuổi mắc bệnh trung bình ở các nghiên cứu từ 56,3 đến 69 (từ 10 đến 100), tỷ lệ nam/nữ từ 0,75 đến 1,6^[4]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân nam nhiều hơn số bệnh nhân nữ (nam/nữ = 43/28 = 1,54), tuổi mắc bệnh trung bình là 56 (từ 26 đến 84).

Lý do đi khám bệnh: lý do đi khám bệnh là những triệu chứng sớm, nổi bật làm bệnh nhân lo lắng và đi khám bệnh. Ở nghiên cứu của chúng tôi, lý do bệnh nhân đi khám bệnh hay gặp là đau bụng (63,4%), đi cầu phân đen (22,5%). Có 7 (9,9%) trường hợp tình cờ phát hiện GIST. Bệnh nhân đi khám sức khỏe định kỳ, đi khám hoặc vào viện vì bệnh khác được phát hiện GIST. Có 1 trường hợp phẫu thuật ung thư biểu mô đại tràng, kiểm tra tình cờ phát hiện GIST ở túi Merkel. Đỗ Hùng Kiên nghiên cứu ở 188 bệnh nhân GIST đi căn thấy các lý do nhập viện hay gặp là đau bụng (54,8%), sờ khối u ở bụng (29,3%), nôn máu đi cầu phân đen (13,8%)^[5]. Chúng tôi không gặp bệnh nhân nào đi khám bệnh do tự sờ thấy khối u ở bụng có thể do chúng tôi nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân giai đoạn khu trú, còn chỉ định phẫu thuật.

Đặc điểm lâm sàng, cơ thể bệnh học: u mô đệm đường tiêu hóa thường phát triển từ lớp cơ hoặc lớp cơ niêm của ống tiêu hóa. U có vỏ giả, to dần. U chèn ép, đè đẩy gây đau, làm hoại tử - loét lớp niêm mạc gây chảy máu tiêu hóa, làm tổn thương thanh mạc - vỡ u vào ổ bụng và có thể cản trở lưu thông đường tiêu hóa gây tắc ruột. U có thể phá vỡ vỏ giả, xâm lấn các mô, cơ quan lân cận hoặc di căn xa. Trong số 45 (63,4%) bệnh nhân đi khám bệnh do đau bụng, có đến 32 (45,1%) bệnh nhân lâm sàng chỉ có triệu chứng đau bụng. Các triệu chứng lâm sàng hay gặp khác là: xuất huyết tiêu hóa (29,6%), sờ thấy u ổ bụng (28,2%) và gầy sút cân nhanh (16,9%). Mohamedl. Kassem và cộng sự nghiên cứu ở 102 bệnh nhân GIST thấy: chảy máu tiêu hóa 42 (41,18%), đau bụng + sờ thấy u 25 (25%), thiếu máu 24 (24,51%), tắc ruột 5 (4,9%) và đau bụng cấp (viêm phúc mạc) 8 (7,84%)^[6].

U mô đệm đường tiêu hóa có thể gặp ở bất cứ vị trí nào ở ống tiêu hóa. Các vị trí hay gặp nhất là dạ dày (khoảng 60%) và ruột non (khoảng 30%). GIST ngoài ống tiêu hóa (mạc treo, mạc nối, sau

phúc mạc) hiếm gặp. 3 loại tế bào u thường gặp nhất bao gồm tế bào hình thoi (khoảng 70%), tế bào dạng biểu mô (khoảng 20%) và hỗn hợp tế bào (khoảng 10%). Các tế bào u hầu hết dương tính với dấu ấn CD117 (khoảng 95%)^[7].

Ở nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân GIST nguyên phát ở ruột non nhiều hơn ở GIST dạ dày (49,3% và 43,7%). Điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ. Kjetil Søreide tổng kết 19 nghiên cứu thấy các vị trí GIST nguyên phát hay gặp lần lượt là dạ dày (55,6%), ruột non (31,8%), đại trực tràng (6,0%), thực quản (0,7%), các vị trí khác 5,5% và không xác định (0,2%). Tuy nhiên, ở một trong 19 nghiên cứu trên, nghiên cứu của P. Brabec và cộng sự (2009) tỷ lệ gặp ở ruột non cũng cao hơn ở dạ dày (37% và 34,2%). Tỷ lệ loại tế bào hình thoi ở nghiên cứu của chúng tôi chiếm đến 91,5% có thể liên quan đến tỷ lệ GIST ruột non cao. Một số nghiên cứu cho thấy GIST ruột non hầu hết là loại tế bào hình thoi^[4]; ^[8].

Nguy cơ tái phát, di căn phân mức theo vị trí, kích thước và tỷ lệ phân bào. Kích thước u GIST nguyên phát có thể rất nhỏ (vài mm) đến rất lớn (35cm)^[7]. Chúng tôi nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân giai đoạn có chỉ định phẫu thuật. Chỉ có 2 (2,8%) trường hợp u kích thước 2cm, u lớn nhất kích thước 25cm. Có gần 70% bệnh nhân nghiên cứu nguy cơ tái phát di căn mức trung bình và cao. Vicente Artigas Racentos và cộng sự nghiên cứu ở 144 bệnh nhân GIST được phẫu thuật triệt căn có phân mức nguy cơ là: không xác định 9,7%; nguy cơ không 14,6%; nguy cơ rất thấp 17,4%; nguy cơ trung bình 12,5% và nguy cơ cao là 22,9%. Ở nghiên cứu này có đến 15,3% u kích thước $\leq 2\text{cm}$ ^[9].

Đặc điểm phẫu thuật

Loại phẫu thuật: các bệnh nhân phẫu thuật khẩn cấp và phẫu thuật khẩn cấp có tri hoãn không được chuẩn bị đầy đủ như bệnh nhân mổ phiên, do đó ảnh hưởng đến chẩn đoán, lựa chọn phương pháp phẫu thuật, kỹ thuật phẫu thuật cũng như các biến chứng sau mổ. Trong số 71 bệnh nhân nghiên cứu có 3 (4,2%) bệnh nhân mổ cấp cứu (phẫu thuật khẩn cấp) gồm 01 bệnh nhân vỡ khối u vào ổ bụng, 02 bệnh nhân tắc ruột. Trong 21 (29,6%) bệnh nhân có xuất huyết tiêu hóa, có 13 (18,3%) bệnh nhân điều trị nội khoa không ổn định phải can thiệp ngoại khoa (phẫu thuật khẩn cấp có tri hoãn). Ở nghiên cứu GRISK, trong 144 bệnh nhân GIST chưa di căn được phẫu thuật triệt căn, có 14 bệnh nhân (9,7%) phẫu thuật cấp cứu^[9].

Chẩn đoán trước và sau phẫu thuật: để chẩn đoán xác định GIST cần xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Bệnh phẩm có thể thu được bằng sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt u. Sinh thiết u trước

phẫu thuật có thể thực hiện qua nội soi, nội soi siêu âm, qua da dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính. U GIST có vỏ giả, mềm, dễ vỡ. Sinh thiết có nguy cơ cao vỡ u, xuất huyết, thâm nhiễm tế bào ác tính ra ổ bụng và thành bụng. NCCN khuyến cáo chỉ bắt buộc sinh thiết trước điều trị với các trường hợp điều trị đích tiền phẫu. Sinh thiết qua da dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính chỉ khuyến cáo cho các trường hợp di căn.

Trong số 71 bệnh nhân nghiên cứu, không bệnh nhân nào sinh thiết qua da. Có 30 bệnh nhân nội soi hoặc nội soi siêu âm phát hiện thấy u, 13 bệnh nhân có sinh thiết, 8 bệnh nhân phẫu thuật khi chưa có kết quả mô học nhuộm HE, 2 bệnh nhân mô học nhuộm HE là tế bào hình thoi nghi ngờ GIST, 1 bệnh nhân bệnh phẩm sinh thiết không có tế bào u, 1 bệnh nhân nghi ngờ ung thư biểu mô, chỉ có 1 bệnh nhân có kết quả mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch xác chẩn GIST. Do vậy, trước phẫu thuật chỉ có 1 (1,4%) trường hợp xác chẩn GIST, 26 (36,6%) trường hợp chẩn đoán hình ảnh hoặc mô thường nghi ngờ GIST, 44 (62,0%) trường hợp không đề cập đến GIST. Tuy nhiên, khi kết hợp với quan sát trực tiếp tổn thương trong phẫu thuật, có 45 (63,4%) trường hợp chẩn đoán trong mổ là GIST. Ở nghiên cứu của Katrin Schwameis và cộng sự, 78 (49,1%) bệnh nhân sinh thiết tiền phẫu, trong đó 52 (32,7%) bệnh nhân xác chẩn GIST, 10 (0,63%) bệnh nhân đã xác định là một loại trung mô, số còn lại là không kết luận, không có tế bào hoặc loại trừ GIST^[10]. Tỷ lệ chẩn đoán xác định GIST trước phẫu thuật của chúng tôi thấp có thể do 4 nguyên nhân: (1) có 16 (22,5%) bệnh nhân ở nghiên cứu của chúng tôi phẫu thuật khẩn cấp hoặc phẫu thuật khẩn cấp có tri hoãn nên chưa sinh thiết được hoặc chưa có kết quả mô học và hóa mô miễn dịch; (2) Chúng tôi chỉ mới nội soi siêu âm thấy u được ở 7 trường hợp, trong đó chỉ mới chọc hút tế bào qua nội soi siêu âm được 2 trường hợp, cả 2 trường hợp này điều không thấy tế bào u; (3) Có 29 trường hợp u ở hồng, hồi tràng tuy nhiên chỉ mới nội soi ruột non được 4 trường hợp, cả 4 trường hợp không sinh thiết qua nội soi; (4) Do chưa điều trị đích tiền phẫu được nên các trường hợp nghi ngờ xâm lấn tại chỗ các phẫu thuật viên không sinh thiết trước điều trị mà lựa chọn phẫu thuật cắt u xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

Phương pháp phẫu thuật: phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản đối với GIST khu trú trong khi điều trị đích là lựa chọn cơ bản đối với GIST di căn. Có thể lựa chọn phẫu thuật nội soi hoặc phẫu thuật với sự hỗ trợ của nội soi đối với những trường hợp tổn thương ở vị trí thuận lợi^[7]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, phẫu thuật mở chiếm 49,3%, phẫu thuật nội soi hỗ trợ chiếm 50,7% trong đó có 13,9%

chuyển mổ mở. Thời gian phẫu thuật ngắn nhất là 30 phút, dài nhất là 180 phút, thời gian phẫu thuật trung bình là 85,5 phút. Katrin Schwamei và cộng sự hồi cứu 159 bệnh nhân GIST được phẫu thuật triệt căn từ năm 1994 đến năm 2011 cho thấy có 71,1% phẫu thuật mở, 25,2% phẫu thuật nội soi trong đó 3,8% chuyển mổ mở. Thời gian phẫu thuật ngắn nhất 35 phút, dài nhất 510 phút, trung bình 150 phút. So với nghiên cứu của Katrin Schwamei, tỷ lệ phẫu thuật nội soi hỗ trợ của chúng tôi cao có thể do hiện nay xu thế phẫu thuật nội soi ngày càng được mở rộng. Thời gian phẫu thuật trung bình của chúng tôi ngắn hơn có thể do chúng tôi sử dụng nội soi hỗ trợ^[10].

Kỹ thuật phẫu thuật

GIST ở dạ dày: trong nghiên cứu của chúng tôi có 31 trường hợp GIST ở dạ dày. 17 (55%) trường hợp phẫu thuật cắt u, 1 (3,2%) trường hợp cắt đoạn, 9 (29,1%) trường hợp cắt gần hoàn toàn dạ dày, 4 (12,7%) trường hợp cắt toàn bộ dạ dày. Hồi cứu 104 bệnh nhân GIST ở dạ dày được phẫu thuật triệt căn giai đoạn 1998-2011, Ki-Han Kim và cộng sự thấy có 90 (86,5%) trường hợp cắt u, 9 (8,7%) trường hợp cắt bán phần dạ dày, 5 (4,8%) cắt toàn bộ dạ dày^[11].

Mạng lưới hướng dẫn thực hành điều trị ung thư Mỹ (NCCN) và châu Âu (ESMO) khuyến cáo cắt u đảm bảo diện cắt âm tính. Các u có vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn thuận lợi có thể phẫu thuật cắt u hình chêm, cắt đoạn. Không khuyến cáo vét hạch. Các hạch kích thước lớn khuyến cáo cắt hạch xét nghiệm mô bệnh học. Không khuyến cáo cắt rộng, cắt bỏ nhiều cơ quan. Các trường hợp cần cắt rộng, cắt bỏ nhiều cơ quan khuyến cáo điều trị đích tiền phẫu^[7]:^[12]. Trong 31 bệnh nhân GIST ở dạ dày chúng tôi nghiên cứu, có 18 (58,2%) trường hợp cắt u hình chêm hoặc cắt đoạn, 13 (41,8%) trường hợp cắt gần hoàn toàn hoặc cắt toàn bộ dạ dày. Có 7/13 (53,8%) trường hợp cắt rộng do kích thước u lớn, xâm lấn rộng (trong phẫu thuật phẫu thuật viên đã chẩn đoán GIST), trong đó có 3 trường hợp vét hạch, 1 trường hợp cắt bỏ nhiều cơ quan. Chúng tôi cho rằng đây là những trường hợp phù hợp với điều trị đích tiền phẫu. Có 6/13 (47,2%) trường hợp cắt rộng, trong đó cả 6 trường hợp vét hạch và 3 trường hợp cắt nhiều cơ quan do trong phẫu thuật phẫu thuật viên chưa nghĩ đến GIST.

Có 9 trường hợp vét hạch đều không có tế bào u ở hạch vét được cho thấy GIST hiếm khi di căn hạch. Có 4 trường hợp cắt bỏ nhiều cơ quan (gan, ruột non, đại tràng, lách) đều không thấy tế bào u ở các cơ quan cắt bỏ. Chúng tôi cho rằng ở giai đoạn tại chỗ GIST chủ yếu phát triển trong vỏ giả, trong

phẫu thuật GIST cần tránh làm vỡ vỏ giả để tránh nguy cơ reo rắc tế bào ác tính.

GIST tá tràng: ở nghiên cứu của chúng tôi có 6 trường hợp GIST ở tá tràng, 4 (66,8%) trường hợp cắt đoạn, 1 (16,6%) cắt khối tá tụy và 1 (16,6%) không phẫu thuật được. Jens Hoepfner và cộng sự hồi cứu 9 trường hợp GIST ở tá tràng được phẫu thuật triệt căn, có 5 trường hợp cắt u hình chêm, 1 trường hợp cắt đoạn, 1 trường hợp cắt u hình chêm + cắt tá tràng + cắt hồng tràng, 1 trường hợp cắt khối tá tụy, 1 trường hợp chỉ cắt u (R1)^[13]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, 1 trường hợp vét hạch không có tế bào u ở hạch vét được, 01 trường hợp cắt khối tá tụy không có tế bào u ở tụy.

GIST ở hồng, hồi tràng: cắt đoạn và cắt u hình chêm là những phẫu thuật chính đối với GIST ở hồng, hồi tràng. Cả 29 trường hợp GIST ở hồng, hồi tràng trong nghiên cứu của chúng tôi đều được cắt đoạn, 6 trường hợp vét hạch đều không có tế bào u ở hạch vét được, 5 trường hợp cắt nhiều cơ quan (buồng trứng, thành bụng, bàng quang...) đều không thấy tế bào u ở các cơ quan cắt bỏ.

GIST ở vị trí khác: trong 71 bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu, có 1 trường hợp ở mạc treo được cắt u + cắt ruột non, 1 trường hợp sau phúc mạc nghi ngờ GIST nhưng không phẫu thuật được, 1 trường hợp ở túi thừa Markel tình cờ phát hiện sau phẫu thuật cắt ung thư đại tràng, 1 trường hợp u vùng thượng vị không xác định được từ dạ dày hay ruột non được sinh thiết chẩn đoán và 1 trường hợp u hố chậu bé được sinh thiết chẩn đoán. Đáng chú ý là ở cả 2 trường hợp phẫu thuật được, ngoài u các cơ quan khác và hạch vét được đều không có tế bào u.

Tai biến, biến chứng trong và sau phẫu thuật

Các biến chứng trong phẫu thuật bao gồm vỡ khối u (4,2%), tổn thương tạng (1,4%), chảy máu (1,4%) và không phẫu thuật được (2,8%). Các biến chứng trong thời gian hậu phẫu bao gồm nhiễm trùng vết mổ (4,2%) và bục miệng nối (1,4%). Katrin Schwameis và cộng sự hồi cứu 159 bệnh nhân GIST được phẫu thuật triệt căn các biến chứng hay gặp là: chảy máu (5%), nhiễm trùng vết mổ (3,8%), không phẫu thuật được (1,3%), bục miệng nối (1,3%)^[10]. Chúng tôi cho rằng phẫu thuật GIST ít xâm lấn hơn phẫu thuật ung thư biểu mô nên có thể các tai biến, biến chứng ít hơn so với phẫu thuật ung thư biểu mô.

Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm ở các nghiên cứu rất khác nhau phụ thuộc vào tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu, các biện pháp điều trị. Ở nghiên cứu của J.A. Crosby và cộng sự (2001), sống thêm toàn thể 5 năm sau phẫu thuật là 42% và giảm xuống còn

8% nếu không cắt u hoàn toàn^[14]. Ở nghiên cứu của Joensuu H và cộng sự (2013), điều trị đa mô thức thời gian sống thêm toàn thể 10 năm của các bệnh nhân GIST nguy cơ thấp, trung bình và cao lần lượt là 89,7%, 86,9% và 36,2%. Ở nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm toàn thể 5 năm ước tính là 76%. So với nghiên cứu Joensuu H và cộng sự, thời gian sống thêm của chúng tôi thấp có thể một phần do một số bệnh nhân không được điều trị bổ trợ.

KẾT LUẬN

Không tìm thấy triệu chứng lâm sàng đặc trưng phân biệt GIST với ung thư biểu mô.

Ở giai đoạn khu trú, GIST hiếm khi di căn hạch và thâm nhiễm vào các cơ quan lân cận.

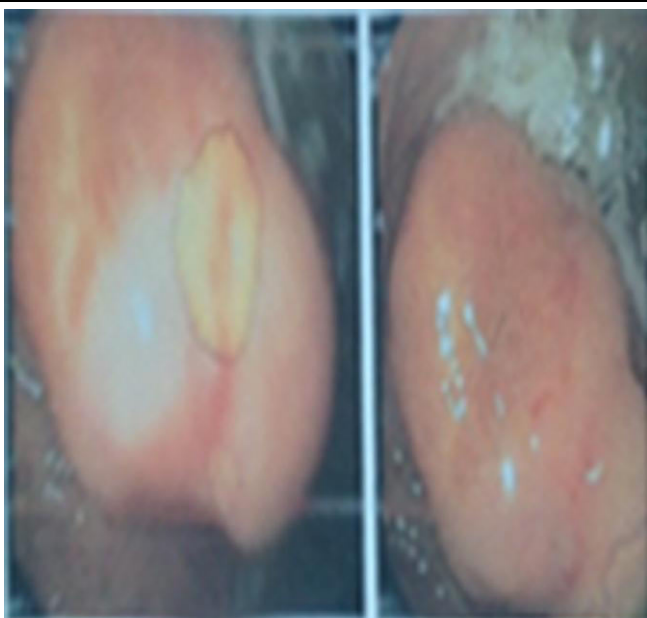
Chưa điều trị tiền phẫu và chưa nghĩ đến GIST là 2 nguyên nhân chính dẫn đến phẫu thuật cắt bỏ quá mức ở các bệnh nhân GIST dạ dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

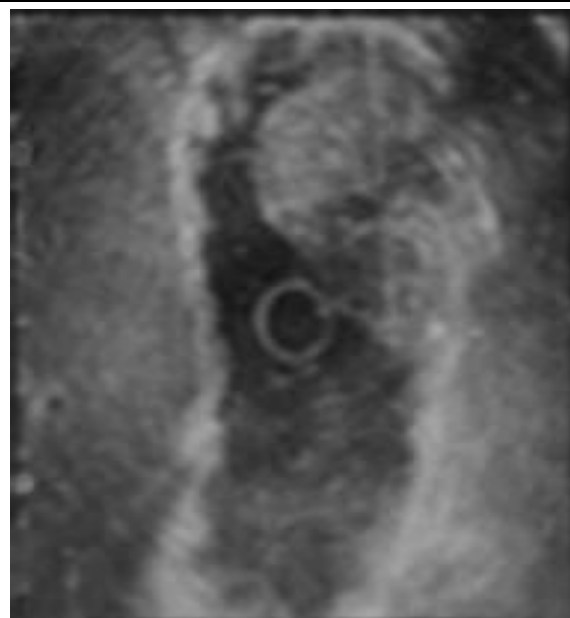
1. Eric C.H. Lai, Stephanie H.Y. Lau, Wan Yee Lau (2012), Current management of gastrointestinal stromal tumors e A comprehensive review, *International Journal of Surgery* 10 , 334 - 340.
2. Markku Miettinen, Jerzy Lasota, *Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): Definition, Occurrence, Pathology, Differential Diagnosis and Molecular Genetics*, *Pol J Pathol* 2003, 54, 1, 3-24.
3. Jones. R. L, Practical Aspects of Risk Assessment in Gastrointestinal Stromal Tumors, *J Gastrointest Canc* (2014) 45:262–267.
4. Kjetil Søreide, Oddvar M. Sandvik, Jon Arne Søreide et al., Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies, *Cancer Epidemiology* 40 (2016) 39–46.
5. Đỗ Hùng Kiên (2017), Nghiên cứu kết quả điều trị u mô đệm đường tiêu hóa (GISTs) giai đoạn muộn bằng IMATINIB tại Bệnh viện K. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Mohamedl. Kassem, Maher M. Elzeiny, Hany M. Elhaddad. Management of gastrointestinal stromal tumors: a prospective and retrospective study. *Egyptian J Surgery* 35:11–19.

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2018). *Soft Tissue Sarcoma*.Version 1.2018.
8. P. Brabec, J. suflirsky, Z. Linke. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. *NEOPLASMA* 56, 5, 2009.
9. Vicente Artigas Ravento's, Antonio Lo'pez Pousa, Luis Ortega Medina, A'lvoro Di'az de Lian' o Argu' elles, Juan A'ngel Fern'andez Hern'andez, Jose' Luis Lucena de la Poza, Primary, Non-metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Surgery: Results of the GRISK Study, *CIR ESP*. 2 0 1 3; 9 1 (2): 9 6 – 1 02.
10. Katrin Schwameis, Alexandra Fochtmann, Michael Schwameis et al, Surgical treatment of GIST - An institutional experience of a high-volume center, *International Journal of Surgery* 11 (2013) 801-806.
11. Ki-Han Kim, Min-Chan Kim, Ghap-Joong Jung, Su-Jin Kim, Jin-Seok Jang and Hyuk-Chan Kwon, Long term survival results for gastric GIST: is laparoscopic surgery for large gastric GIST feasible? *World Journal of Surgical Oncology* 2012, 10:230.
12. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Clinical practice guidelines Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* (supplement 25).
13. Jens Hoepfner, Birte Kulemann, Goran Marjanovic, Peter Bronsert, Ulrich Theodor Hopt, Limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors: Surgical management and clinical outcome, *World J Gastrointest Surg* 2013 February 27; 5(2): 16-21.
14. Crosby JA, Catton CN et al (2001), "Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors of the Small Intestine: A Review of 50 Cases from a Prospective Database", *Ann Surg Oncol*, Vol. 8, No. 1, pp. 50-59.
15. Joensuu H, Hohenberger P and Corless CL (2013). "Gastrointestinal stromal tumour". *Lancet*, Vol. 382, pp. 973-983.

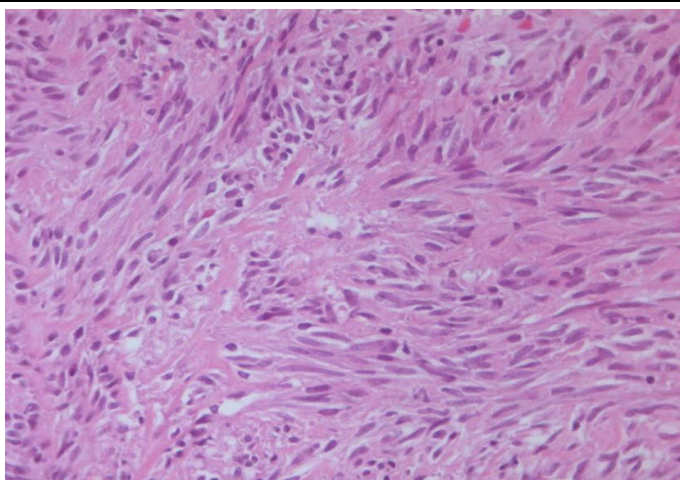
PHỤ LỤC



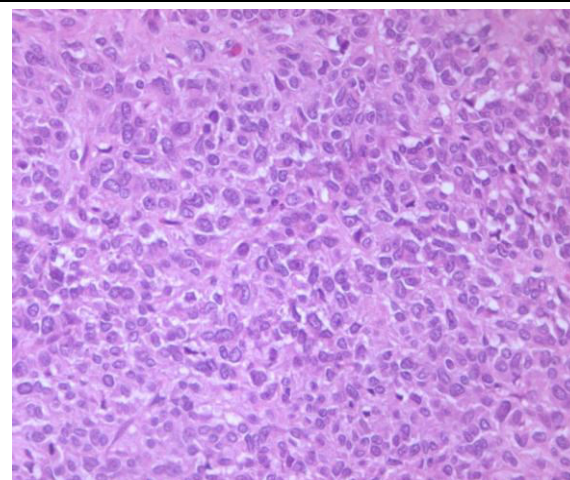
Soi dạ dày



Siêu âm nội soi



Tế bào hình thoi



Tế bào dạng biểu mô

VÚ

NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC CỦA PHỤ NỮ THAM DỰ CHƯƠNG TRÌNH SÀNG LỌC BỆNH UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

PHẠM CẨM PHƯƠNG¹, MAI TRỌNG KHOA²,
NGUYỄN THỊ HOA MAI³, NGUYỄN THÀNH TRUNG⁴ VÀ CS

Mục tiêu nghiên cứu: Nhận xét đặc điểm dịch tễ học, đánh giá kết quả khám sàng lọc bệnh ung thư vú cho phụ nữ trên 30 tuổi tại bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên trên 4250 phụ nữ độ tuổi >30 tuổi tham gia khám sàng lọc ung thư vú từ năm 2015 đến năm 2017 tại Bệnh viện Bạch Mai.

Kết quả: 65,1% phụ nữ tham gia khám sàng lọc nằm trong độ tuổi từ 40-59. 50,2% đối tượng tham gia khám sàng lọc đến từ Hà Nội; 70,7% đối tượng có trình độ văn hóa học từ cấp 3 trở lên; 30,5% làm trong khối sự nghiệp hành chính và 89,6% hiện đang có chồng. Số lượng phụ nữ có tiền sử bản thân cũng như tiền sử gia đình mắc ung thư vú tham gia khám sàng lọc ít, đều chỉ chiếm lần lượt 4,7% và 5,5% tổng số phụ nữ tham gia khám sàng lọc. Trong hai năm 2016 và 2017, có 1775 phụ nữ được phỏng vấn về việc đã tham gia khám sàng lọc những năm trước đó. Số lượng phụ nữ tái tham gia khám sàng lọc năm 2016 và 2017 vẫn ở mức hạn chế với 142 người, chiếm 8% trong tổng số phụ nữ tham gia khám sàng lọc năm 2016 và 2017. 19,1% phụ nữ phát hiện thấy bất thường ở vú trong đó số ca ung thư vú phát hiện năm 2015, 2016, 2017 lần lượt là 6, 5, 3 ca, tương ứng. Tỷ lệ phát hiện bất thường có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm khác nhau về tuổi, tiền sử ung thư bản thân, nghề nghiệp, BMI, mãn kinh và tình trạng nạo hút thai.

Kết luận: Khám sàng lọc có vai trò tuyên truyền ý thức khám vú cho phụ nữ cũng như phát hiện sớm các tổn thương lành tính và ác tính tại vú.

Từ khóa: Ung thư vú, Khám sàng lọc, Bệnh viện Bạch Mai

ABSTRACT

Epidemiological characteristics of women participating in breast cancer screening at Bach Mai Hospital

Objective: Identifying the epidemiological characteristics and breast cancer screening results for women over 30 years old at Bach Mai Hospital.

Patients and Methods: A cross-sectional study was conducted among 4250 women at the age of 30 years and older who participated in the breast cancer screening from 2015 to 2017 at Bach Mai Hospital.

Results: 65.1% of women who attended the screening were between the ages of 40 to 59. 50.2% of participants were from Hanoi. The education level of high school or higher was recorded among 70.7% of women; 30.5% of women worked in administrative careers and 89.6% of them was currently married. The percentage of women with a history of breast cancer and a family history of breast cancer were 4.7%

¹ PGS.TS. Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu-Bệnh viện Bạch Mai

² GS.TS. Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu-Bệnh viện Bạch Mai

³ BSNT. Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu-Bệnh viện Bạch Mai

⁴ ThS. Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu-Bệnh viện Bạch Mai

and 5.5%, respectively. In 2016 and 2017, 1,775 women were interviewed for whether they had participated in previous years' screening program. The number of women re-screened in 2016 and 2017 is still limited, with the total of 142 people, accounting for 8% of all women in the screening program of 2016 and 2017. 19.1% of women were recorded with breast abnormalities in which the number of breast cancer cases were detected in 2015, 2016, 2017 was 6, 5 and 3 cases, respectively. The incidence of abnormalities was found with statistically significant differences among groups of age, family history of cancer, occupation, BMI, menopause, and abortion.

Conclusion: Screening plays an important role in propagating breast cancer awareness for women as well as early detection of benign and malignant lesions in the breast.

Keyword: Breast cancer, Screening, Bach Mai Hospital.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong hàng đầu ở nữ giới. Theo GLOBOCAN 2012, tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư vú đứng thứ nhất và đứng thứ ba nguyên nhân gây tử vong ở nữ giới sau ung thư gan và ung thư phổi. Ung thư vú thường gặp ở độ tuổi trên 40; 6-19% bệnh nhân ung thư vú có tính chất di truyền. Các gen liên quan đến bệnh ung thư vú được phát hiện bao gồm BRCA1/2; PTEN; PT53... Ngoài ra, các yếu tố không di truyền khác như: Tuổi, giới, tiền sử sinh sản, tuổi mãn kinh, tuổi hành kinh, sử dụng liệu pháp hormone thay thế, béo phì, hút thuốc lá, ít vận động, các bệnh lành tính tuyến vú là các yếu tố nguy cơ cao gây bệnh ung thư vú^[1,2].

Ung thư vú là bệnh có thể điều trị khỏi nếu phát hiện ở giai đoạn sớm và có chiến lược điều trị tích cực. Vì vậy khám sàng lọc phát hiện sớm ung thư vú có vai trò quan trọng trong việc tăng tỷ lệ điều trị khỏi, nâng cao chất lượng sống của người bệnh cũng như giảm tỷ lệ tử vong do bệnh gây ra.

Tại Việt Nam, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu đã tham gia 3 chương trình sàng lọc ung thư vú của Bộ Y tế phối hợp với Quỹ Ngày mai tươi sáng và 01 chương trình sàng lọc ung thư vú phối hợp với Bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Tĩnh tiến hành khám sàng lọc ung thư vú cho đối tượng phụ nữ độ tuổi >30 tuổi. Qua chương trình này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với 2 mục tiêu:

Nhận xét đặc điểm dịch tễ học của phụ nữ tham dự chương trình khám sàng lọc bệnh ung thư vú tại Bệnh viện Bạch Mai.

Đánh giá kết quả chương trình khám sàng lọc ung thư vú.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2015 đến năm 2017.

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 4250 phụ nữ độ tuổi >30 tuổi tham gia khám sàng lọc ung thư vú.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Nội dung nghiên cứu

Bệnh nhân được thu thập các thông tin dịch tễ học, kết quả khám sàng lọc.

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục đích khoa học, các thông tin của đối tượng tham gia khám sàng lọc đều được bảo mật.

KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Địa phương	Hà Nội	2133	50,2
	Hà Tĩnh	883	20,8
	Các tỉnh khác	1234	29,0
	Tổng	4250	100
Trình độ văn hóa	Không biết chữ	6	0,1
	Cấp I	121	2,8
	Cấp II	1047	24,6
	Cấp III	1285	30,2
	Trung cấp, cao đẳng	524	12,4
	Đại học, sau đại học	1191	28,1
	Không rõ	76	1,8
	Tổng	4250	100
Nghề nghiệp	Nông, lâm, ngư nghiệp	886	20,8

Công nhân	501	11,8
Buôn bán	438	10,3
Sự nghiệp hành chính	1297	30,5
Khác	1128	26,6
Tổng	4250	100
Tình trạng hôn nhân		
Không chồng	104	2,5
Đang có chồng	3811	89,6
Chồng mất	242	5,7
Ly thân, ly dị	93	2,2
Tổng	4250	100

Nhận xét: Trong tổng số 4250 đối tượng tham gia khám sàng lọc, các đối tượng chủ yếu đến từ Hà Nội (chiếm 50,2%). Bên cạnh đó, đa phần các đối tượng có trình độ văn hóa học từ cấp 3 trở lên (70,7%), phần lớn làm trong khối sự nghiệp hành chính (30,5%) và hiện đang có chồng (chiếm 89,6%).

Bảng 2. Tiền sử ung thư của đối tượng nghiên cứu

Tiền sử ung thư	N	Tỷ lệ (%)
Tiền sử bản thân bị ung thư vú/ung thư buồng trứng		
Có	200	4,7
Không	4050	95,3

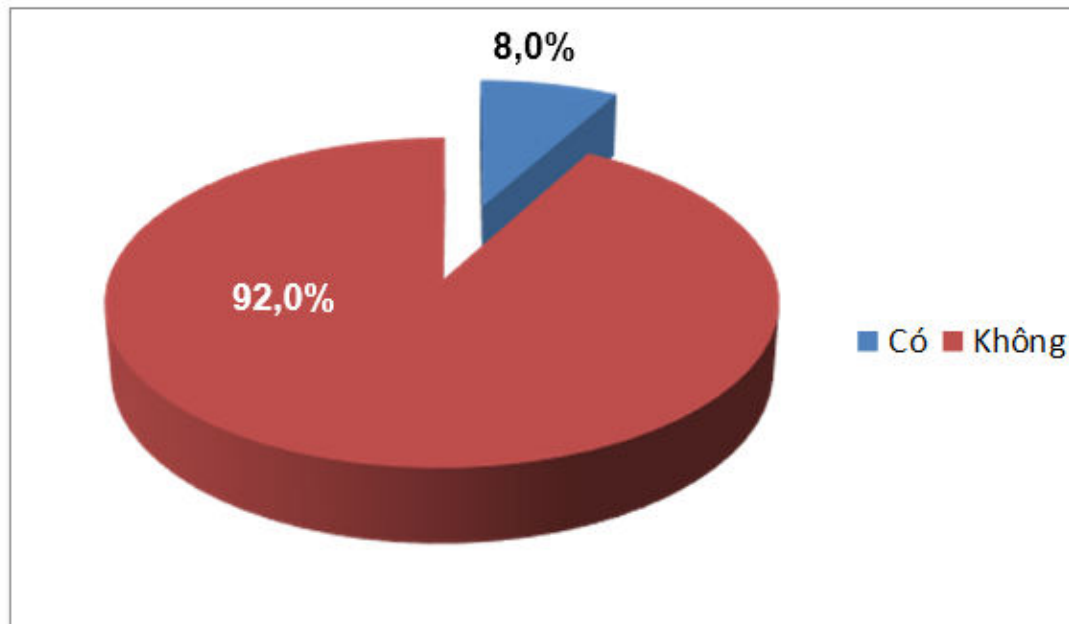
Tiền sử có mẹ hoặc chị em gái bị ung thư vú	Có	232	5,5
	Không	4018	94,5
Tổng		4250	100

Nhận xét: Số lượng phụ nữ có tiền sử bản thân cũng như tiền sử gia đình mắc ung thư vú tham gia khám sàng lọc ít, đều chỉ chiếm lần lượt 4,7% và 5,5% tổng số phụ nữ tham gia khám sàng lọc.

Bảng 3. Nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	n	Tỷ lệ (%)
Dưới 40 tuổi	730	17,2
40-49 tuổi	1884	44,3
50-59 tuổi	1267	29,8
≥ 60 tuổi	369	8,7
Tổng	4250	100

Nhận xét: Nhóm tuổi tham gia nhiều nhất là từ 40 – 49 tuổi với 1884 phụ nữ, chiếm 44,3%, tiếp đó là độ tuổi từ 50-59 tuổi, chiếm 29,8% với 1267 đối tượng tham gia. Thấp nhất là nhóm trên 60 tuổi, với 369 phụ nữ tham gia sàng lọc, chiếm 8,7%.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ phụ nữ tái khám sau khi đã tham gia các lần khám sàng lọc năm trước đó

Nhận xét: Trong hai năm 2016 và 2017, có 1775 phụ nữ được phỏng vấn về việc đã tham gia khám sàng lọc những năm trước đó. Số lượng phụ nữ tái tham gia khám sàng lọc năm 2016 và 2017 vẫn ở mức hạn chế với 142 người, chiếm 8% trong tổng số phụ nữ tham gia trong năm 2016 và 2017.

Bảng 4. Tỷ lệ phụ nữ tái tham gia khám sàng lọc sau khi đã tham gia các lần khám sàng lọc trước đó theo năm tổ chức

Đặc điểm	Tham gia		OR (95%CI) (p)
	Không n (%)	Có n (%)	
Năm tổ chức *			
2016	731 (94,1)	46 (5,9)	1,69 (1,17 - 2,44)
2017	902 (90,4)	96 (9,6)	
Nghề nghiệp (n=1775) *			
Nông lâm ngư nghiệp	357 (95,7)	16 (4,3)	
Công nhân	169 (90,4)	18 (9,6)	
Buôn bán	180 (92,8)	14 (7,2)	
Sự nghiệp hành chính	427 (91,6)	39 (8,4)	
Khác	500 (90,1)	55 (9,9)	
Trình độ học vấn * (n=1775)			
Dưới cấp 3	494 (95)	26 (5)	1,94 (1,24-3)
Từ cấp 3 trở lên	1139 (90,8)	116 (9,2)	
Tiền sử ung thư của bản thân * (n=1775)			
Không	1543 (92,3)	128 (7,7)	1,88 (1,03-3,39)
Có	90 (86,5)	14 (13,5)	
Tiền sử ung thư của gia đình * (n=1775)			
Không	1553 (92,4)	128 (7,6)	2,12 (1,17-3,86)
Có	80 (85,1)	14 (14,9)	

* $p < 0,05$

Nhận xét: Sau đợt khám sàng lọc 2015, tỷ lệ phụ nữ tái tham gia khám sàng lọc năm 2017 cao gấp 1,69 lần so với năm 2016 ($p < 0,05$). Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có sự khác biệt giữa tỷ lệ tái khám ở các nghề nghiệp, trình độ học vấn và tiền sử ung thư khác nhau. Tỷ lệ tái khám sàng lọc ở những phụ nữ có trình độ từ Trung học phổ thông trở lên cao gấp 1,96 lần so với những phụ nữ có trình độ học vấn thấp hơn. Những phụ nữ đã từng mắc ung thư hoặc có người thân trong gia đình mắc ung thư có tỷ lệ tái khám sàng lọc cao gấp lần lượt là 1,88 và 2,12 lần so với những phụ nữ không có tiền sử này.

Bảng 5. Tỷ lệ phát hiện bất thường

Phát hiện bất thường	n	Tỷ lệ (%)
Có	811	19,1
Không	3439	80,9
Tổng	4250	100

Số lượng bệnh nhân ung thư vú phát hiện được qua 03 năm: 14 trường hợp

Nhận xét: Qua 3 năm tổ chức khám sàng lọc trên 4250 phụ nữ, kết quả sàng lọc cho thấy có 811 phụ nữ được phát hiện với các bất thường ở vú, chiếm 19,1%. Trong đó, năm 2015, 2016 và 2017 phát hiện lần lượt 6 ca, 5 ca và 3 ca ung thư vú.

Bảng 6. Tỷ lệ phát hiện bất thường theo một số yếu tố

Đặc điểm	Phát hiện bất thường		OR (95%CI)
	Không n (%)	Có n (%)	
Nhóm tuổi * (n= 4250)			
0-39 tuổi	617 (84,5)	113 (15,5)	
40-49 tuổi	1446 (76,8)	438 (23,2)	
50-59 tuổi	1057 (83,4)	210 (16,6)	
Trên 60 tuổi	319 (86,4)	50 (13,6)	
Tiền sử ung thư bản thân * (n= 4250)			
Không	3311 (81,8)	739 (18,2)	2,5 (1,86-3,4)
Có	128 (64)	72 (36)	
Nghề nghiệp * (n=4250)			
Nông lâm ngư nghiệp	734 (82,8)	152 (17,2)	
Công nhân	421 (84)	80 (16)	
Buôn bán	330 (75,3)	108 (24,7)	
Sự nghiệp hành chính	1037 (80)	260 (20)	
Khác	917 (81,3)	211 (18,7)	
BMI * (n=4250)			
Giới hạn bình thường	2296 (81,9)	508 (18,1)	1,2 (1,05-1,45)
Ngoài giới hạn bình thường	1135 (78,5)	311 (21,5)	
Mãn kinh * (n=4250)			
Không	2208 (78,9)	591 (21,1)	0,7 (0,56-0,8)
Có	1231 (84,8)	220 (15,2)	
Nạo hút thai *(n=4250)			
Không	1721 (83,1)	351 (16,9)	1,3 (1,12-1,53)
Có ít nhất 1 lần	1718 (78,9)	460 (21,1)	

* $p < 0,05$

Nhận xét: Tỷ lệ phát hiện bất thường có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm khác nhau về tuổi, tiền sử ung thư bản thân, nghề nghiệp, BMI, mãn kinh và tình trạng nạo hút thai.

Trong 4250 phụ nữ tham gia chương trình chỉ có 4151 phụ nữ đồng ý trả lời câu hỏi về việc tự khám vú hàng tháng.

Bảng 7. Tỷ lệ phụ nữ tự khám vú

Tự khám vú	n	Tỷ lệ (%)
Có	3080	74,2
Không	1071	25,8
Tổng	4151	100

Nhận xét: Trong số 4151 phụ nữ khám và trả lời câu hỏi về việc tự khám vú của bản thân, tỷ lệ phụ nữ thực hiện tự khám vú đạt mức 25,8%.

Bảng 8. Tỷ lệ phụ nữ tự khám vú theo một số yếu tố

Đặc điểm	Tự khám vú		OR (95%CI)
	Không n (%)	Có n (%)	
Năm tổ chức * (n=4151)			
2015	1912 (80,5)	464 (19,5)	
2016	559 (71,9)	218 (28,1)	
2017	609 (61)	389 (39)	
Nhóm tuổi * (n=4151)			
Dưới 40 tuổi	560 (82)	123 (18)	
40-49 tuổi	1339 (72,1)	518 (27,9)	
50-59 tuổi	918 (73,7)	328 (26,3)	
≥ 60 tuổi	263 (72,1)	102 (27,9)	
Tiền sử ung thư bản thân * (n=4151)			
Không	2948 (74,5)	1007 (25,5)	1,4 (1,04-1,91)
Có	132 (67,3)	64 (32,7)	
Nghề nghiệp * (n=4151)			
Nông lâm ngư nghiệp	718 (83)	147 (17)	
Công nhân	400 (80,3)	98 (19,7)	
Buôn bán	325 (75,4)	106 (24,6)	
Sự nghiệp hành chính	855 (69,1)	383 (30,9)	
Khác	767 (68,6)	352 (31,4)	
Trình độ học vấn * (n=4151)			
Dưới cấp 3	954 (82,5)	202 (17,5)	2 (1,64-2,33)
Từ cấp 3 trở lên	2064 (70,7)	855 (29,3)	

* $p < 0,05$

Nhận xét: Kết quả bảng trên cho thấy tỷ lệ phụ nữ tự khám vú tăng dần theo các năm, nhóm tuổi và nghề nghiệp của họ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 9. Tỷ lệ phụ nữ tự khám vú theo nhóm tái tham gia khám sàng lọc

Đặc điểm	Tự khám vú		OR (95%CI)
	Không n (%)	Có n (%)	
Tham gia * (n=1775)			
Không	1100 (67,4)	533 (32,6)	2,25 (1,59-3,18)
Có	68 (47,9)	74 (52,1)	

* $p < 0,05$

Nhận xét: Kết quả bảng trên có thấy tỷ lệ tự khám vú trong nhóm có tái khám sàng lọc vào những năm sau cao hơn gần 20% so với nhóm tới khám lần đầu. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Sàng lọc ung thư vú tại Việt Nam là một trong những chiến lược của Bộ Y tế trong phòng chống

bệnh ung thư. Việc sàng lọc ung thư vú bằng khám lâm sàng, siêu âm tuyến vú, chụp X- quang tuyến vú giúp chẩn đoán sớm bệnh và đem lại hiệu quả điều trị khỏi bệnh. Trong 3 năm từ 2015-2017, Trung tâm

Y học hạt nhân và Ung bướu đã tham gia 3 chương trình sàng lọc ung thư vú của Bộ Y tế phối hợp với Quỹ Ngày mai tươi sáng và 01 chương trình sàng lọc ung thư vú phối hợp với Bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Tĩnh. Trong tổng số 4250 đối tượng tham gia khám sàng lọc, các đối tượng chủ yếu đến từ Hà Nội (chiếm 50,2%). Bên cạnh đó, đa phần các đối tượng có trình độ văn hóa học từ cấp 3 trở lên (70,7%), phần lớn làm trong khối sự nghiệp hành chính (30,5%) và hiện đang có chồng (chiếm 89,6%). Điều này cho thấy, các chương trình sàng lọc đã tiếp cận được nhiều phụ nữ từ 40 tuổi trở lên, với các trình độ khác nhau, tuy nhiên nhóm có trình độ văn hóa từ cấp 3 trở lên là những đối tượng tiếp cận được thông tin chương trình khám sàng lọc miễn phí và họ cũng quan tâm đến sức khỏe để đi khám bệnh, đồng thời với việc nhà nước ta đang phổ cập các cấp học nên số lượng người không biết chữ và chỉ có trình độ học hết cấp 1, cấp 2 ngày càng giảm.

Các nghiên cứu cho thấy khoảng 6 - 19% bệnh nhân ung thư vú có tiền sử gia đình. Các trường hợp này bệnh thường khởi phát ở tuổi trẻ, tỷ lệ mắc ung thư vú 2 bên cao, trong gia đình có nhiều người mắc bệnh ung thư. Dựa trên dữ liệu tỷ lệ mắc ung thư vú ở Anh cho thấy xác suất mắc ung thư vú của một người không có tiền sử gia đình là 7,8%; có một người mắc ung thư vú trong gia đình là 13,3%; có hai người trong gia đình mắc ung thư vú là 21,1%. Hiện nay, các gen liên quan đến bệnh ung thư vú, ung thư buồng trứng mang tính chất gia đình được phát hiện như gen BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53; CDH1^[2,3]. Do đó chúng tôi cũng tập trung truyền thông và động viên các phụ nữ trong gia đình có người mắc bệnh ung thư vú nên đến khám sàng lọc và khám định kỳ hàng năm. Đồng thời các bệnh nhân đã điều trị đạt ổn định bệnh cũng cần đi khám định kỳ theo hẹn để phát hiện các trường hợp ung thư vú đối bên. Trong số 4250 phụ nữ đi khám sàng lọc, số lượng phụ nữ có tiền sử bản thân cũng như tiền sử gia đình mắc ung thư vú ít, chỉ chiếm lần lượt 4,7% và 5,5% tổng số phụ nữ tham gia khám sàng lọc.

Ngoài các nguyên nhân di truyền, một số yếu tố khác có liên quan đến phát triển ung thư vú như: tuổi, giới, tiền sử sinh sản, tuổi hành kinh, tuổi mãn kinh, các bệnh lành tính tuyến vú. Ung thư vú thường gặp ở độ tuổi 50 - 69 tuổi^[3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi tham gia sàng lọc nhiều nhất là từ 40 - 49 tuổi với 1884 phụ nữ, chiếm 44,3%, tiếp đó là độ tuổi từ 50-59 tuổi, chiếm 29,8% với 1267 đối tượng tham gia. Thấp nhất là nhóm trên 60 tuổi, với 369 phụ nữ tham gia sàng lọc, chiếm 8,7%. Mặc dù chương trình ưu tiên khám sàng lọc cho phụ nữ vừa qua tuổi 40 nhưng trong quá trình sàng lọc cũng có 17,2% phụ nữ dưới 40 tuổi tham

gia khám sàng lọc, những phụ nữ này đa số là người xuất hiện đau tại vú hoặc tự sờ thấy tổn thương tại vú, hoặc đã từng siêu âm thấy có khối u nang, viêm xơ, u xơ tại vú nên khi biết đến chương trình này họ chủ động đăng kí đi khám bệnh.

Chương trình khám sàng lọc bệnh ung thư vú của Bộ Y tế phối hợp với Quỹ Ngày mai tươi sáng luôn mong muốn các phụ nữ có nguy cơ cao mắc bệnh ung thư vú, đã từng đi khám thì nên được khám lại vào các năm sau đó (đây là một hình thức khám sàng lọc ung thư vú định kì). Sau đợt khám sàng lọc 2015, số lượng phụ nữ tái tham gia khám sàng lọc năm 2016 và 2017 vẫn ở mức hạn chế với 142 người, chiếm 8% trong tổng số phụ nữ tham gia trong năm 2016 và 2017. Điều này cho thấy có thể do ý thức khám định kì của các phụ nữ hạn chế hoặc do lần trước khám các phụ nữ thấy kết quả bình thường và hiện tại không thấy có biểu hiện gì khác nên cũng ngại đi khám lại, cũng có thể do nguyên nhân họ không thể vào đăng kí khám được khi đăng kí trên mạng hoặc đến đúng Bệnh viện Bạch Mai đăng kí. Trên thực tế, khi triển khai chương trình khám sàng lọc ung thư vú này, số lượng người có nhu cầu đăng kí khám miễn phí khá cao. Rất nhiều người truy cập internet để đăng kí cũng như đến tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu để đăng kí tại các bàn quầy. Tuy nhiên, số lượng có hạn nên nhiều người không thể đăng kí vào chương trình khám miễn phí được.

Sau đợt khám sàng lọc 2015, 2016 tỷ lệ phụ nữ tái tham gia khám sàng lọc năm 2017 cao gấp 1,69 lần so với năm 2016 ($p < 0,05$). Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có sự khác biệt giữa tỷ lệ tái khám ở các nghề nghiệp, trình độ học vấn và tiền sử ung thư khác nhau. Tỷ lệ tái khám sàng lọc ở những phụ nữ có trình độ từ Trung học phổ thông trở lên cao gấp 1,96 lần so với những phụ nữ có trình độ học vấn thấp hơn. Những phụ nữ đã từng mắc ung thư hoặc có người thân trong gia đình mắc ung thư có tỷ lệ tái khám sàng lọc cao gấp lần lượt là 1,88 và 2,12 lần so với những phụ nữ không có tiền sử này. Điều này cho thấy ý thức đi tái khám định kì của các phụ nữ có nguy cơ cao cao hơn hẳn so với các phụ nữ ít có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú.

Qua 3 năm tổ chức khám sàng lọc trên 4250 phụ nữ, kết quả sàng lọc cho thấy có 811 phụ nữ được phát hiện với các bất thường ở vú, chiếm 19,1% với các tổn thương u nang, u xơ, viêm xơ, abces.... Trong đó, năm 2015, 2016 và 2017 phát hiện lần lượt 6 ca, 5 ca và 3 ca ung thư vú, tất cả các trường hợp này đều là ung thư vú giai đoạn sớm và hiện nay đã được điều trị ổn định bệnh. Đây là một trong những mục tiêu quan trọng của chương trình, đó là phát hiện sớm bệnh, đồng thời

nâng cao ý thức của phụ nữ trong công tác sàng lọc phát hiện sớm bệnh ung thư nói chung và bệnh ung thư vú nói riêng.

Những bệnh nhân có tiền sử bị ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phúc mạc có nguy cơ cao mắc bệnh ung thư vú^[1]. Chỉ số khối cơ thể (BMI) là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh ung thư vú đặc biệt là ở phụ nữ da trắng. Một số nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa chỉ số BMI cao làm tăng nguy cơ ung thư vú sau mãn kinh. Sự gia tăng nguy cơ này là do tăng nồng độ Estrogen nội sinh được sản xuất từ mô mỡ^[1, 4]. Kết quả sàng lọc cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm khác nhau trong nhóm tuổi, tiền sử ung thư bản thân, nghề nghiệp, BMI, mãn kinh và tình trạng nạo hút thai. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy việc bản thân có tiền sử mắc ung thư làm tăng khả năng xuất hiện các bất thường ở vú lên 2,5 lần so với nhóm không có tiền sử mắc ung thư. Chúng tôi cũng nhận thấy những phụ nữ có chỉ số BMI ở mức bất thường (quá gầy hoặc béo phì) có khả năng xuất hiện các bất thường ở vú cao gấp 1,2 lần so với những phụ nữ có BMI ở mức độ bình thường. Bên cạnh đó, những phụ nữ đã từng phải nạo hút thai có nguy cơ xuất hiện các bất thường gấp 1,3 lần so với nhóm phụ nữ không phải trải qua việc nạo hút thai. Ngoài ra, mãn kinh cũng là yếu tố bảo vệ phụ nữ trước nguy cơ xuất hiện các bất thường ở vú.

Tỷ lệ phụ nữ tự khám vú tăng dần theo các năm, nhóm tuổi và nghề nghiệp của họ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bên cạnh đó, những phụ nữ có tiền sử mắc ung thư và có trình độ học vấn cao thực hiện tự khám vú cao gấp lần lượt là 1,4 và 2 lần so với nhóm có không có tiền sử mắc ung thư và có trình độ học vấn thấp hơn ($p < 0,05$).

Tỷ lệ tự khám vú trong nhóm có tái khám sàng lọc vào những năm sau cao hơn gần 20% so với nhóm tới khám lần đầu. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này cho thấy nhờ vào chương trình sàng lọc, sau khi được khám, tư vấn các phụ nữ đã có ý thức để tự sờ nắn, theo dõi các biến đổi tại vú hàng tháng. Đây cũng là một trong những mục tiêu của chương trình khám tư vấn sàng lọc phát hiện sớm ung thư vú của Bộ y tế phối hợp với Quỹ ngày mai tươi sáng.

KẾT LUẬN

Đặc điểm dịch tễ học của phụ nữ tham dự chương trình sàng lọc bệnh ung thư vú

Có 4250 phụ nữ tham gia khám sàng lọc, trong đó 70,7% đối tượng có trình độ từ cấp 3 trở lên. 25,8% phụ nữ có ý thức tự khám vú.

4,7% phụ nữ có tiền sử mắc u vú, 5,5% phụ nữ có tiền sử gia đình có người mắc ung thư vú.

65,1% phụ nữ tham gia khám sàng lọc nằm trong độ tuổi từ 40-59. 8% phụ nữ đã từng tham gia khám sàng lọc trước đó.

Phụ nữ có trình độ học vấn cao, có tiền sử bị ung thư hoặc có người trong gia đình bị ung thư có ý thức khám sàng lọc cao hơn đối tượng khác.

Kết quả chương trình khám sàng lọc ung thư vú

Ý thức tự khám vú ở nhóm đối tượng tái khám sàng lọc cao hơn nhóm khám sàng lọc lần đầu.

19,1% phụ nữ phát hiện thấy bất thường ở vú trong đó số ca ung thư phát hiện năm 2015, 2016, 2017 lần lượt là 6, 5, 3 ca ung thư vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. National Comprehensive Cancer Network (2018). Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 2.2018.
2. Janet M. Gray, Sharima Rasanayagam, Connie Engel, Jeanne Rizzo. (2017). State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environ Health. 2017; 16: 94.
3. Familial Breast Cancer: Classification and Care of People at Risk of Familial Breast Cancer and Management of Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer. NICE Clinical Guidelines, No. 164.
4. Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, et al. (2011). Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status--the Japan public health center- based prospective study. Int J Cancer; 129: 1214-1224.

SINH THIẾT VÚ CÓ HỖ TRỢ HÚT CHÂN KHÔNG (VABB) DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG VÚ

TRẦN VIỆT THẾ PHƯƠNG¹, LÊ HỒNG CÚC², PHẠM THIÊN HƯƠNG³,
PHAN HOÀNG TÚ⁴, NGUYỄN HOÀNG THÂN⁵

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: VABB là một phương pháp hiệu quả để sinh thiết trọn các tổn thương của vú.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Các trường hợp tổn thương vú được sinh thiết trọn bằng VABB dưới hướng dẫn của siêu âm, gây tê tại chỗ tại Bệnh viện Ung bướu TP.HCM.

Kết quả: Từ 2/2017 đến 10/2018, có 119 bệnh nhân với 229 tổn thương vú được sinh thiết trọn bằng VABB dưới hướng dẫn của siêu âm. Tuổi trung bình là 38,6 (11-63). Kích thước trung bình của bướu là 15,2mm (4-50mm). Đa số có 1-2 bướu (75,8%), số lượng bướu lấy ra nhiều nhất trên một bệnh nhân là 6. Kết quả giải phẫu bệnh đa số là lành tính với phần lớn là bướu sợi tuyến. Có 8 (3,5%) trường hợp là carcinôm. Không có biến chứng nặng, có 46 (38,3%) trường hợp có bầm máu ở da và 1 trường hợp có máu tụ phải chọc hút. Có 2 trường hợp chảy máu nhiều khi đang làm thủ thuật phải truyền dịch. Có 10 (8,3%) trường hợp ghi nhận có đau nhẹ (trung bình 3.5/10) trong 3 ngày sau thủ thuật.

Kết luận: VABB là một phương tiện hiệu quả để sinh thiết trọn các trường hợp tổn thương của vú. Trong trường hợp các tổn thương lành tính thì đây cũng là phương tiện vừa chẩn đoán vừa điều trị.

ABSTRACT

Ultrasound-guided vacuum assisted breast biopsy (VABB) for diagnosis and treatment of breast lesions

Introduction: VABB is effective for complete removal of lesions of the breast.

Method: breast lesions which are completely removed by ultrasound guided VABB and local anesthesia at HCMC Oncology Hospital.

Result: 119 patients with 229 lesions are removed with ultrasound guided VABB since 2/2017 to 10/2018. Mean age is 38.6 (11-63), mean size is 15.2mm (4-50mm). Most patients have 1-2 lesions, the highest number of lesion removed in one patient is 6. Most histology is benign with the majority is fibroadenoma. Eight cases (3.5%) are carcinoma. There is no severe complication, 46 (38.3%) cases with skin echymosis and 1 case with hematoma. Two cases have moderate bleeding in the procedure and need IV saline transfusion. There are 10 (8.3%) cases report of mild pain (mean score 3.5/10) in the first 3 days after the procedure.

Conclusion: VABB is effective for breast lesions biopsy. This is also a diagnosis and treatment method for benign breast lesions.

¹ TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSCKII. Phó Trưởng Khoa Chẩn đoán Hình ảnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ BSCKII. Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ BS. Khoa Chẩn đoán Hình ảnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ BS Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Để chẩn đoán chính xác bệnh lý tuyến vú, bên cạnh khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, sinh thiết bướu là một phương tiện quan trọng. Để sinh thiết bướu, chúng ta có thể dùng kỹ thuật chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) để lấy tế bào và chẩn đoán hay lấy mẫu mô để có giải phẫu bệnh. Kỹ thuật FNA đơn giản, nhanh chóng, rẻ tiền và có kết quả tương đối chính xác đối với ê-kíp có kinh nghiệm. Tuy nhiên FNA cũng có hạn chế là có tỉ lệ dương tính giả và âm tính giả, không phân biệt được carcinôm tại chỗ hay xâm lấn, không thể xác định được hóa mô miễn dịch. Hiện nay không có nhiều trung tâm lớn trên thế giới sử dụng FNA để chẩn đoán bướu vú, thay vào đó người ta cần kết quả mô học.

Để có kết quả mô học thì chúng ta có thể sinh thiết mở, sinh thiết lõi kim hay sử dụng Sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không (Vacuum assisted breast biopsy-VABB). Sinh thiết mở là kỹ thuật lâu đời, cung cấp mẫu mô lớn nhưng có nhược điểm là gây tổn thương khá nhiều, để lại sẹo to, phải chăm sóc sau mổ. Sinh thiết lõi kim khắc phục được nhược điểm của sinh thiết mở: ít xâm lấn hơn, sẹo tối thiểu, ít đau đớn. Nhưng sinh thiết lõi kim có hạn chế là không sử dụng được cho bướu rất nhỏ (<5mm), mẫu mô nhỏ nên tỉ lệ chẩn đoán thấp hơn thực tế cao, chỉ có thể dùng để chẩn đoán chứ không thể điều trị cho tổn thương lành, hầu như không thể sử dụng dưới hướng dẫn của nhũ ảnh hay MRI.

VABB bù đắp được những nhược điểm của sinh thiết mở và sinh thiết lõi kim. Đây là kỹ thuật đã được áp dụng trên thế giới từ năm 1995. Thiết bị này sử dụng kim lớn (7G đến 11G) nên có thể cắt được mẫu lớn và có thể lấy trọn những tổn thương vú lành tính không quá to ($\leq 5\text{cm}$), vừa giúp cung cấp mô để chẩn đoán bệnh học vừa giúp điều trị các tổn thương lành. Phương pháp này đã được FDA (Mỹ) và NICE (Anh quốc) cũng như các cơ quan y tế của nhiều nước trên thế giới chấp thuận cho sử dụng để sinh thiết tổn thương vú và điều trị các bướu lành.

Theo ghi nhận của chúng tôi thì VABB chưa từng được áp dụng và báo cáo ở Việt nam cho đến năm 2017. Trong thời gian gần đây, chúng tôi đã có bài viết về sử dụng VABB để điều trị bướu sợi tuyến. Trong bài viết này chúng tôi tổng kết lại những trường hợp điều trị các trường hợp bướu vú được siêu âm chẩn đoán là bướu lành và được sinh thiết bằng VABB đã được thực hiện tại Bệnh viện Ung bướu TPHCM từ đầu năm 2017.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi chọn các trường hợp bướu vú được sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm tại Bệnh viện Ung bướu TPHCM từ 2/2017 đến 10/2018.

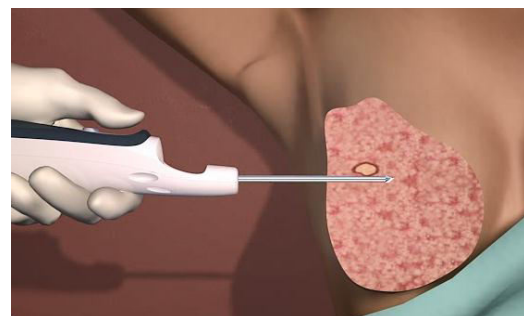
Bệnh nhân sau khi được chẩn đoán có tổn thương vú cần được sinh thiết trọn thì được giải thích kỹ về chọn lựa mổ hở lấy bướu hay lấy bướu bằng VABB. Bệnh nhân được cung cấp thông tin về ưu nhược điểm của từng phương pháp.

Sau khi đã được giải thích và đồng ý, bệnh nhân được bác sĩ chẩn đoán hình ảnh trong ê-kíp dùng siêu âm kiểm tra lại tình trạng bướu, số lượng, kích thước bướu. Bệnh nhân sẽ được tư vấn về số lượng bướu được lấy ra. Số lượng bướu lấy ra tùy thuộc vào ý muốn của bệnh nhân và đánh giá của bác sĩ.

Thủ thuật lấy bướu được tiến hành tại khoa Chẩn đoán hình ảnh. Bệnh nhân được siêu âm một lần nữa để quyết định đường vào của kim. Bệnh nhân được gây tê tại chỗ bằng 20ml Lidocain 1% có pha Adrenalin bằng kim 25G và sau đó là kim 18G. Gây tê được tiến hành phía sau bướu và phía trước bướu. Mục đích của gây tê là vô cảm, cầm máu và tách mô vú để dọn đường để đưa kim VABB vào dễ dàng hơn.



Hình 1. Kỹ thuật sinh thiết bướu vú bằng VABB



Hình 2. Mô hình nguyên tắc hoạt động của VABB



Hình 3. Mẫu mô sinh thiết

Thủ thuật được thực hiện bởi bác sĩ chẩn đoán hay phẫu thuật viên tuyến vú (đã được đào tạo và nắm vững kỹ năng siêu âm vú và siêu âm can thiệp). Sau khi gây tê thì người thực hiện sẽ dùng dao để rạch một lỗ nhỏ, rồi đưa kim VABB vào. Kích thước kim được chọn là 8G hay 11G tùy thuộc vào kích thước của bướu to hay nhỏ và có nằm gần da hay không. Kim được đặt vào phía sau của bướu, vị trí 6 giờ. Khi xác định được kim ở đúng vị trí, máy Legacy (Mammotome, Devicor Medical Products, Inc-USA) được vận hành để tiến hành hút và cắt bướu dưới hướng dẫn của siêu âm cho đến khi hết bướu. Phẫu thuật viên sẽ kiểm tra bằng cách đặt đầu siêu âm với mặt cắt dọc và ngang.

Sau khi kim được rút ra thì băng ép. Bệnh nhân được theo dõi tại bệnh viện trong 30 phút trước khi ra về và được hướng dẫn tự bỏ băng vào ngày hôm sau, không cần thay băng. Bệnh nhân dùng thuốc giảm đau nếu có đau, không dùng kháng sinh. Bệnh nhân sẽ được hẹn tái khám sau 10 ngày để xem kết quả giải phẫu bệnh, bác sĩ khám lâm sàng và siêu âm kiểm tra lại tình trạng bướu.

Bệnh nhân được đánh giá mức độ đau theo thang điểm từ 1-10. Thời điểm đánh giá đau là trong lúc làm thủ thuật, ngay sau khi làm thủ thuật, và 1 tuần sau khi làm thủ thuật.

KẾT QUẢ

Có 119 bệnh nhân được thực hiện lấy bướu bằng kỹ thuật VABB với 229 bướu. Tuổi trung bình là 38,6 (11-63). Kích thước trung bình của bướu là 15,2mm (4-50mm). Đa số trường hợp có 1-2 bướu, số lượng bướu được hút nhiều nhất cho 1 bệnh nhân là 6 (Bảng 1).

Số lượng bướu	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
1	54	45,8
2	36	30
3	17	13,3
4	10	7,5

6	2	0,8
Tổng	119	100

Bảng 1. Số lượng bướu trên 1 bệnh nhân

Tất cả các trường hợp đều được siêu âm, có 67 trường hợp được chụp nhũ ảnh, 94 trường hợp được làm FNA. (Bảng 2, 3, 4).

Kết quả siêu âm	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Bướu sợi tuyến	57	47,9
Đa bướu nhú	17	14,3
Thay đổi sợi bọc	4	3,4
Nang không điển hình	1	0,7
Viêm-áp xe	8	6,7
Không điển hình lành	25	21
Nghi ung thư	2	1,7
Không rõ bản chất	5	4,2
Tổng cộng	119	100

Bảng 2. Kết quả siêu âm

BIRADS	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
I	17	25,4
II	7	10,4
III	19	28,4
IVA	8	11,9
IVB	7	10,4
IVC	9	13,4
Tổng cộng	67	100

Bảng 3. Kết quả nhũ ảnh

Kết quả FNA	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Bướu sợi tuyến	22	23,4
Tổn thương dạng nhú	28	29,8
Thay đổi sợi bọc	17	18,1
Tổn thương lành tính	6	6,4
Bọc sữa	1	1,1
Chất dịch và tế bào viêm	5	5,3
Viêm dạng hạt	2	2,1
Tăng sản không điển hình	12	12,8
Carcinôm vú	1	1,1
Tổng cộng	94	100

Bảng 4. Kết quả FNA

Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy đại đa số là lành tính, chỉ có 8 trường hợp là ung thư (3 trường hợp là carcinôm tại chỗ và 5 trường hợp là carcinôm

xâm nhiễm). Trong các trường hợp bướu lành tính thì đa số là bướu sợi tuyến. Các dạng giải phẫu bệnh còn lại là bướu diệp thể, thay đổi sợi bọc, bướu nhú, viêm vú dạng hạt, mô thừa dạng bướu (hamartoma), bọc sữa, tăng sản ống tuyến vú không điển hình. (Bảng 5)

GPB	Số bướu	Tỉ lệ %
Bướu sợi tuyến	107	46,7
Bướu diệp thể giáp biên ác	1	0,4
Bướu diệp thể lành	1	0,4
Thay đổi sợi bọc	58	25,3
Tăng sản OTV không điển hình	1	0,4
Bướu nhú	24	10,5
Viêm-áp xe	5	2,2
Viêm tuyến vú dạng hạt	16	7
Bọc sữa	1	0,4
Mô thừa dạng bướu	1	0,4
Carcinôm tại chỗ	6	2,6
Carcinôm xâm lấn	8	3,5
Tổng cộng	229	100

Bảng 5. Các dạng giải phẫu bệnh

Không có trường hợp nào có biến chứng nghiêm trọng. Biến chứng thường gặp nhất là bầm máu ở da (46 trường hợp). Có 1 trường hợp có máu tụ phải chọc hút. Không có trường hợp nào bị nhiễm trùng, chảy máu phải mổ cầm máu hay tổn thương thành ngực. Có 2 trường hợp bị chảy máu nhiều khi đang thực hiện thủ thuật, phải xử trí là băng ép và truyền dịch. Bệnh nhân ổn ngay trong ngày và được xuất viện. Có 1 trường hợp bị rách da, đây là trường hợp viêm vú, tổn thương viêm có đường dò ra đến sát da nên da bị rách (2mm) trong quá trình thao tác và được may lại bằng 1 mũi chỉ nylon. (Bảng 6)

Kết quả đánh giá đau cho thấy có 10 bệnh nhân khai có đau trong 3 ngày đầu (mức độ đau 3,5/10).

Các trường hợp đều được kiểm tra bằng siêu âm ngay sau làm thủ thuật và 10 ngày sau đó. Có một trường hợp bọc sữa khi kiểm tra thì còn lại một ít bọc sữa thấy dưới siêu âm. Các trường hợp còn lại không có trường hợp nào ghi nhận còn sót bướu.

Biến chứng	Số ca	Tỉ lệ %
Bầm máu ở da	46	38,3
Máu tụ (có chọc hút)	1	0,8
Máu tụ (không cần chọc hút)	4	3,3
Chảy máu nhiều khi đang làm thủ thuật	2	1,7
Tụ dịch tại giường bướu	45	39,1

Rách da	1	0,8
Nhiễm trùng	0	0
Tổn thương thành ngực	0	0

Bảng 6. Các loại biến chứng

BÀN LUẬN

Trong thực tế chẩn đoán và điều trị bệnh lý tuyến vú, số lượng tổn thương lành tính cao gấp nhiều lần so với ung thư. Các tổn thương lành tính này được chẩn đoán dựa vào sự kết hợp của lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và bệnh học. Trong nhiều tình huống thì các tổn thương được chẩn đoán là lành tính này cần được lấy trọn để có được kết quả giải phẫu bệnh chính xác và cũng để điều trị cho bệnh nhân. Để lấy trọn tổn thương thì trước kia người bệnh phải chịu một cuộc mổ hở, tổn thương nhiều, để lại sẹo. Với VABB, người bệnh có thêm một chọn lựa là kỹ thuật xâm lấn tối thiểu, ít đau, không để lại sẹo mà vẫn có thể lấy trọn tổn thương. VABB còn được sử dụng để sinh thiết những tổn thương nghi ngờ ung thư, đặc biệt là những tổn thương rất nhỏ không sờ thấy mà chỉ có thể phát hiện dưới siêu âm. Nếu mổ hở, những tổn thương này cần được phải định vị bằng kim móc trước mổ để phẫu thuật viên có thể theo dõi sinh thiết trọn tổn thương. Trong trường hợp này, người bệnh phải chịu thêm một lần đau khi định vị bằng kim, phẫu thuật viên phải có kinh nghiệm trong việc mổ sinh thiết với định vị kim. Với VABB, tổn thương được lấy trọn nhanh chóng trong một thủ thuật duy nhất. Nếu có nghi ngờ ung thư trước hay trong khi làm thủ thuật thì bác sĩ có thể đặt đánh dấu (marker) vào giường bướu để sau này có thể phẫu thuật bảo tồn nếu cần thiết.

Trong 119 trường hợp của nghiên cứu này, có 8 (3,5%) trường hợp có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm. Cả 8 trường hợp này đều có kích thước nhỏ (1-1,5cm), kết quả FNA của 7/8 trường hợp là tổn thương dạng nhú hay tăng sản không điển hình, chỉ có một trường hợp là carcinôm nhưng vì bướu nhỏ (4mm) nên phải sinh thiết để có giải phẫu bệnh trước khi điều trị. Về nhũ ảnh, có 1 trường hợp BIRADS I, 3 trường hợp BIRADS III, 4 trường hợp BIRADS IV. Cả 8 trường hợp này sau đó đều được điều trị theo phác đồ điều trị ung thư vú.

Trong nghiên cứu của Park với 8748 bệnh nhân và 11221 bướu thì bướu sợi tuyến cũng chiếm đa số với 46,6%; ung thư chiếm tỉ lệ 3,7%, tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của Karol với 196 trường hợp được chẩn đoán là bướu sợi tuyến bằng siêu âm thì có 2 trường hợp là carcinôm.

Có 2 trường hợp có kết quả giải phẫu bệnh là bướu diệp thể. Sau khi được giải thích về các chọn lựa thì bệnh nhân quyết định theo dõi. Một trường hợp bướu diệp thể ác (1,5cm) tái phát sau 1 năm và được mổ cắt rộng, một trường hợp bướu diệp thể lành (2cm) thì vẫn ổn. Park báo cáo 26 trường hợp bướu diệp thể được lấy đi bằng VABB và được theo dõi trong thời gian 33,2 tháng thì chỉ có 1 trường hợp tái phát (3,3%). Tác giả khuyến cáo là đối với bướu diệp thể nhỏ hơn 3cm và đã lấy trọn bướu thì nên theo dõi và không cần cắt rộng lại ngay. Tuy nhiên còn cần nhiều nghiên cứu hơn về vấn đề này.

Trong thời gian đầu, chúng tôi chỉ dùng VABB cho những bướu nhỏ hơn 3cm. Sau đó, chúng tôi tăng dần kích thước bướu được chọn và bướu lớn nhất trong loạt nghiên cứu này là 5cm. Trong nghiên cứu của Park thì đa số bướu có kích thước từ 0,6-1cm, và lớn nhất là 7,9cm. Giống như Lui, chúng tôi sử dụng kim 11 cho tổn thương nhỏ hơn 1cm và kim 8 cho những tổn thương lớn hơn 1cm. Việc chọn lựa kim còn tùy thuộc vào vị trí tương đối của bướu với da và thành ngực. Nếu bướu quá gần da thì chúng tôi sẽ tránh dùng kim 8 để tránh tổn thương da.

Tương tự các tác giả khác, các biến chứng của chúng tôi không nhiều và thường được kiểm soát dễ dàng. Trong 2477 ca của Lee, chỉ có 3 trường hợp chảy máu nhiều và được giải quyết bằng băng ép. Thurley có 19% trường hợp bị bầm máu. Tỷ lệ bầm máu của chúng tôi là 38,3%. Tuy nhiên, tình trạng bầm máu này đã được giải thích cho bệnh nhân và sẽ tự tan trong vòng vài tuần.

Trong nghiên cứu của Hentl, bệnh nhân được siêu âm vú lại sau 1 tuần và 3 tuần, có 94% trường hợp có tụ máu sau 1 tuần và sau 3 tuần thì chỉ còn 55%.

Trong 8748 ca làm VABB của mình, Park ghi nhận có 1 trường hợp bướu lành nằm ở mô tuyến vú phụ gần nách, đầu kim làm rách tĩnh mạch nách và chảy máu nặng. Bệnh nhân được gây mê để mổ cầm máu và phải truyền 1000ml máu.

Để giải quyết những trường hợp chảy máu, Fu đề xuất dùng ống sonde Foley đặt vào giương bướu và bơm nước vào sonde để cầm máu. Tác giả cho thấy sử dụng sonde Foley sẽ cầm máu tốt hơn băng ép khi có hút nhiều bướu, bướu >1,5cm, và bướu ở vị trí ¼ trên ngoài vú.

Trong nghiên cứu này có hai trường hợp bệnh nhân đã đặt túi ngực từ trước và được thực hiện thành công. Việc thực hiện VABB trên bệnh nhân đã đặt túi khó khăn hơn nhiều do mô vú thường bị nén chặt, việc bóc tách khó khăn, và có rủi ro của thủng

túi. Trong nghiên cứu của mình, Park báo cáo có 258 trường hợp đã đặt túi và 1 trường hợp bị vỡ túi khi làm VABB.

Bên cạnh những ưu điểm đã nêu, VABB cũng có một vài bất tiện. Trước hết là chi phí ở Việt Nam cao hơn nhiều so với mổ hở (ngược lại với những nước phát triển). Kế đến là kỹ thuật này tương đối khó, đòi hỏi người làm (bác sĩ chẩn đoán hình ảnh hay phẫu thuật viên tuyến vú) cần phải có thời gian tập luyện để thuần thục.

KẾT LUẬN

VABB là một kỹ thuật mới mẻ và đầy triển vọng để chẩn đoán và điều trị tổn thương vú, và Bệnh viện Ung bướu TPHCM là nơi đầu tiên tại Việt Nam thực hiện kỹ thuật này. Kỹ thuật này nên được phát triển và mở rộng để bệnh nhân bệnh lý tuyến vú có thêm một chọn lựa bên cạnh mổ hở. Trong tương lai, VABB cần được áp dụng để sinh thiết các tổn thương vú dưới định vị của nhũ ảnh và MRI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fu SM, Wang XM, Yin CY, Song Hui, "Effectiveness of hemostasis with Foley catheter after vacuum- assisted breast biopsy", *Journal of Thoracic Disease*, 2015,7(7),1213-1220.
2. Hentl K, Marolt-Music M, "Hematomas after percutaneous Vacuum-Assisted Breast Biopsy", *Ultraschall in Med*, 2009, 30, 33-36.
3. Karol P, Dawid M, Piotr N, "Vacuum-assisted core-needle biopsy as a diagnostic and therapeutic method in lesions radiologically suspicious of breast fibroadenoma", *Reports of practical oncology and radiotherapy*. 2011 (16), 32-35.
4. Lee SH, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH, "Vacuum-assisted breast biopsy under ultrasonographic guidance: analysis of a 10-year experience", *Ultrasonography*, 2014 (33), 259-266.
5. Lui CY, Lam HS, "Review of Ultrasound-guided Vacuum-assisted Breast Biopsy: Techniques and Applications", *J Med Ultrasound*, 2010, 18(1):1-10.
6. NICE, Image-guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesion, www.nice.org.uk/guidance/ipg156.
7. Park HL, Kang SS, Kim DY, et al. "Is surgical excision necessary for a benign phyllodes tumor of the breast diagnosed and excised by ultrasound-guided vacuum assisted biopsy

- device (mammotome)?" J Korean Surg Soc 2007; 73: 198-203.
8. Park HL, Kim KY and al, "Clinicopathological Analysis of Ultrasound-guided Vacuum-assisted Breast Biopsy for the Diagnosis and Treatment of Breast Disease", Anticancer Research, 2018, 38: 2455-2462.
 9. Povoski SP, "The utilization of an ultrasound-guided 8-gauge vacuum-assisted breast biopsy system as an innovative approach to accomplishing complete eradication of multiple bilateral breast fibroadenomas", World Journal of Surgical, 2007, (124), 1-7.
 10. Sperber F, MD; Blank A," Diagnosis and Treatment of Breast Fibroadenomas by Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy", Arch Surg. 2003;138(7), 796-800.
 11. Thurley P, Evans A, Hamilton L, James J, Wilson R, "Patient satisfaction and efficacy of vacuum assisted excision of fibroadenomas", Clinical Radiology, 2009 (64), 381-385.

KẾT QUẢ TẠO HÌNH VÚ TỨC THÌ BẰNG IMPLANT TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ

TRỊNH MINH TRANH¹, VŨ QUANG VIỆT², TRẦN HỮU PHƯỚC³, HOÀNG ĐÌNH DƯƠNG⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả tạo hình vú tức thì bằng implant trong phẫu thuật điều trị ung thư vú giai đoạn sớm.

Phương pháp nghiên cứu: Khảo sát tiến cứu 36 trường hợp (TH) ung thư vú được phẫu thuật (PT) đoạn nhũ (giữ lại quầng và núm vú); nạo hạch và tạo hình vú tức thì bằng túi Gel Silicon từ tháng 08/2009 – 07/2018 tại BV Nhân Dân Gia Định.

Kết quả: Trong 36 TH ung thư vú được PT đoạn nhũ nạo hạch và tạo hình vú tức thì bằng túi Gel Silicon chỉ có 02 TH phải mổ lại. Thời gian mổ trung bình 3 giờ 30 phút; thời gian hậu phẫu trung bình 10 ngày; BN đau vừa và ít đau sau mổ (75 %); có 03 TH tái phát tại vùng (8,33%); 01 TH phát tại chỗ (2,77%) và 01 TH di căn xa (2,77%);. Về mặt thẩm mỹ và tâm lý, có 33 BN thoải mái hoặc rất thoải mái với sẹo mổ của mình (91,67%); 34 BN cảm thấy tự tin khi giao tiếp (94,44%).

Kết luận: PT đoạn nhũ (giữ lại quầng và núm vú); nạo hạch và tạo hình vú tức thì bằng túi Gel Silicon trong điều trị ung thư vú là một phẫu thuật không xâm lấn nhiều, có hiệu quả thẩm mỹ và tâm lý cao mà vẫn bảo đảm kết quả điều trị (ít tái phát tại chỗ, tại vùng) đối với những BN ung thư vú giai đoạn sớm.

Từ khóa: Tạo hình vú tức thì; túi silicon; đoạn nhũ giữ lại quầng, núm vú và nạo hạch; kết hợp với tạo hình vú bằng túi silicon.

SUMMARY

Immediate reconstruction by silicone gel-filled implant after mastectomy due to breast cancer

Purpose: Evaluating the outcomes of immediate reconstruction by silicone gel-filled implant after mastectomy due to breast cancer.

Methods: A prospective study of 36 cases treated with nipple-sparing mastectomy and axillary node dissection, associated with immediate silicone implant, were performed in Nhan dan Gia Dinh hospital from 08/2009 to 07/2018

Results: Only two of 36 cases above is reoperated. The mean duration of operation is 3 hrs 30 min. The mean postoperative stay is 10 days. Postoperative minor pain (75%). Three with loco-regional recurrence (8,33%). One with local recurrence (2,77%). One with metastatic recurrence (2,77%). Regarding cosmetics and emotion, 33 patients are pleased or very pleased with incisional scar (91,67%). 34 patients feel confident in social contact (94,44%).

Conclusion: Despite the operation (nipple-sparing mastectomy and axillary node dissection, associated with immediate silicone implant) is minimally invasive, cosmetic, and pleasing, it still guarantees the appropriate outcome in treatment of breast cancer.

English keys: Immediate reconstruction, silicone implant, nipple-sparing mastectomy and axillary node dissection, associated with immediate silicone implant.

¹ TS.BS. Giảng viên Bộ môn Ngoại - Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

² BSKII. Khoa Ngoại Lồng ngực - Mạch máu - Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

³ BS. Khoa Ngoại Lồng ngực - Mạch máu - Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

⁴ ThS.BS. Giảng viên Bộ môn Ngoại - ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (K) vú là bệnh ung thư chiếm tỷ lệ cao ở phụ nữ. Ở phương Tây có 130/100.000 dân/năm bị K. vú. Ở Việt Nam K. vú là ung thư hàng đầu ở nữ giới^[7]. Phẫu thuật (PT) chuẩn (triệt để) điều trị (ĐT) K. vú là đoạn nhũ, nạo hạch. Thập niên 1990, PT tái tạo vú sau đoạn nhũ được đề ra nhằm khắc phục các di chứng biến dạng sau mổ và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân (BN). Có hai thời điểm để tạo hình vú là tạo hình tri hoãn và tạo hình vú tức thì (THVTT). Tuy nhiên kết quả thẩm mỹ của tạo hình vú tri hoãn không cao. Tạo hình vú tức thì giúp cho BN giảm bớt **ngay** được những sang chấn về tinh thần và mặc cảm tự ti do những biến dạng của PT đoạn nhũ gây ra. Năm 1991, Toth và Lappert là những người đầu tiên đưa ra kỹ thuật đoạn nhũ tiết kiệm da và tạo hình vú tức thì (ĐNTKD – THVTT). Ngày nay, khuynh hướng thực hành ĐNTKD – THVTT ngày càng gia tăng^[5].

Tạo hình vú bằng mô tự thân là một kỹ thuật phức tạp, khu vực can thiệp rộng, thời gian mổ phải kéo dài, có những biến chứng khó khắc phục. Trong khi đó THVTT bằng túi gel silicon, kỹ thuật đơn giản phạm vi can thiệp không rộng, thể tích túi hoàn toàn chủ động và nếu đoạn nhũ còn giữ lại quầng và núm vú thì vú được tái tạo sẽ tự nhiên hơn... Ở Việt Nam, năm 2015 chúng tôi đã có báo cáo bước đầu về PT đoạn nhũ giữ lại quầng, núm vú và THVTT bằng túi gel silicon. Nay chúng tôi tiếp tục thực hiện đề tài này nhằm mục đích đánh giá kết quả lâu dài của việc tạo hình vú tức thì bằng túi Gel Silicon trong PT điều trị K.vú giai đoạn sớm.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Khảo sát tiền cứu

36 TH ung thư vú được PT đoạn nhũ (giữ lại quầng và núm vú); nạo hạch và tạo hình vú tức thì bằng túi Gel Silicon từ tháng 08/2009 – 07/2018 tại BV Nhân Dân Gia Định.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

BN ung thư vú được chẩn đoán xác định bằng sinh thiết lạnh hoặc sinh thiết thường và:

Bướu: T có đường kính (d) \leq 3,0cm; không dính da, cơ; không nằm sát rìa vú, cách tâm (núm vú) $>$ 2cm.

Hạch nách: N₀, N₁.

Di căn: M₀.

Đồng ý được tạo hình bằng túi Gel Silicon.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN không hóa trị hỗ trợ và điều trị nội tiết (nếu có chỉ định).

GPB qua sinh thiết lạnh hoặc sinh thiết thường mép da, rìa mô lấy đi còn mô bướu.

Kỹ thuật mổ

BN được đoạn nhũ, giữ lại quầng và núm vú.

Nạo vét hạch nách bằng một đường rạch da theo nếp nách.

Túi Gel silicon được đặt giữa hai cơ ngực.

Theo dõi và điều trị hậu phẫu

BN được chăm sóc hậu phẫu cho tới ngày cắt chỉ mới xuất viện.

Hóa trị hỗ trợ 6 chu kỳ, sau đó điều trị nội tiết ... nếu có chỉ định.

Theo dõi và làm các xét nghiệm CLS định kỳ sau mỗi 3, 6 tháng, năm...

KẾT QUẢ

Tuổi TB 42,8 tuổi (Lớn nhất 57 tuổi, nhỏ nhất 28 tuổi).

T: T₁ có 17 TH, T₂ có 19TH. Kích thước bướu (siêu âm) TB, 19mm (Lớn nhất 30mm, nhỏ nhất 6mm).

N: N₀ có 24 TH, N₁ có 12 TH. Kích thước hạch (siêu âm): Lớn nhất 10mm, nhỏ nhất 4mm.

Vị trí bướu ¼ trên trong 10 TH, ¼ trên ngoài 11 TH, ¼ dưới trong 07 TH, ¼ dưới ngoài 08 TH.

Tất cả đều có kết quả GPB là carcinoma ống tuyến vú xâm lấn (10 TH sinh thiết thường trước và 26 TH sinh thiết lạnh).

Thời gian mổ TB 3giờ 30 phút (ngắn nhất 2 giờ, dài nhất 4 giờ 20 phút).

Thời gian hậu phẫu TB 10 ngày (ngắn nhất 7 ngày, dài nhất 14 ngày).

BN đau vừa và ít đau sau mổ 27 TH (75%).

Đặt 2 túi hai bên ngực do vú nhỏ bẩm sinh 02 TH.

Phải đặt lại túi sau 4 tuần và 3 tháng có 02 TH; lấy túi ra 02 TH (01 TH 4 năm sau, khi bị chấn thương vùng vú, 01 TH do tái phát tại chỗ).

GPB có di căn hạch nách 10 TH và tỷ lệ số hạch bị di căn $<$ 20% trong tổng số hạch tìm thấy; không di căn 26 TH.

Tái phát hạch vùng nách 03 TH (8,33%) sau 1 năm, sau 3 năm và một TH sau 4 năm, các BN được xạ trị, hạch xẹp mất.

Có 01 TH tái phát tại chỗ (2,77%) phát hiện sau 2 năm.

Di căn xa sau 3 năm có 01 TH (5%).

Có 33 BN thoải mái hoặc rất thoải mái với sẹo mổ của mình (91,67%); 34 BN cảm thấy tự tin khi giao tiếp (94,44%).

Chi phí:

Tăng thêm so với chỉ đoạn nhũ nạo hạch: 5-6 triệu tiền túi ngực và 4 triệu chi phí khác.

BÀN LUẬN

Về mặt bệnh học

BN đều ở giai đoạn sớm (GD I, II) được PT triệt để là đoạn nhũ và nạo hạch. Theo nghiên cứu Vai trò của xạ trị bổ túc sau đoạn nhũ nạo hạch^[1], chỉ định xạ trị bổ túc sau đoạn nhũ và nạo hạch khi bước T2 > 4cm, T3, T4; Vị trí sát thành ngực vùng rìa vú; Diện cắt cân cơ (+); N (+) > 20% tổng số hạch được nạo, N(+) > 2cm. Theo hướng dẫn của NCCN 2014, nếu N (+) > 4, có chỉ định xạ bổ túc, còn khi N (+) từ 1-3 thì cân nhắc thêm với các yếu tố khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN có bước nhỏ (dmax 30mm), không gần rìa vú, N(+) < 20%, nên không có chỉ định xạ trị bổ túc bắt buộc.

Theo Đồng thuận St. Gallen 2015, Vienna/Austria thì đối với K vú xâm lấn, được PT bảo tồn nếu sau đó tiếp tục xạ trị theo tiêu chuẩn và hóa trị toàn thân thì rìa tối thiểu an toàn được đồng thuận (chấp nhận) là 91,9% khi không có mực (tức tương đương không có tế bào bước) và còn lại 8,1% đồng thuận (chấp nhận) rìa 1- 2mm sạch sẽ. Nghiên cứu của Gerber^[6] so sánh kết quả 112 BN có bước cách núm vú 2 cm được đoạn nhũ chứa núm vú với 134 BN được đoạn nhũ qui ước. Tái phát trong nhóm đoạn nhũ chứa núm vú là 5,4%, chỉ có 1 TH tái phát ở núm vú được điều trị cắt rộng và sống không bệnh 52 tháng. Tái phát trong nhóm đoạn nhũ qui ước là 8,2% sau trung vị thời gian theo dõi 59 tháng. BN của chúng tôi có bước cách núm vú >2cm, GPB qua sinh thiết lạnh hoặc sinh thiết thường mép da, rìa mô lấy đi không còn mô bước. Do đó việc đoạn nhũ chứa lại quầng, núm vú và đặt túi Silicon vẫn có thể đảm bảo được rìa an toàn. Kết quả thực tế cho thấy có 01 TH tái phát tại chỗ (2,77%), nhưng không phải ở quầng và núm vú. Ba TH tái phát vùng nách (8.33%), sau đó xạ trị được (không ảnh hưởng lên túi ngực) và hạch biến mất. Nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thiệp^[3] và nghiên cứu của Gerber^[6] cho thấy tỉ lệ tái phát này ở 2 nhóm đoạn nhũ tiết kiệm da và đoạn nhũ chứa núm

vú tương tự nhau. Điều này cũng cố thêm: sự bảo tồn quầng núm vú không ảnh hưởng đến tái phát tại chỗ^[3].

Sau mổ 3 - 4 tuần, BN đều được hóa trị hỗ trợ và điều trị nội tiết (nếu có chỉ định). Như vậy, BN trong lô nghiên cứu đều đã được đảm bảo các tiêu chuẩn điều trị chuẩn đối với ung thư vú.

Ba TH tái phát vùng nách nói trên, và 01 TH có di căn xa sau 3 năm là những diễn biến có thể có của ung thư vú chứ không phải do hậu quả của PT không đủ rộng và tỷ lệ cũng nhỏ (chỉ có 8,33%). Theo tác giả Carison tái phát không phải là biến cố độc lập do nguyên nhân PT không đủ rộng mà tái phát có thể chỉ là một thành phần của sự lan tràn chung trong diễn tiến của ung thư vú^[4].

Thời gian mổ TB 3 giờ 30 phút (210 phút), rút ngắn nhiều so với các PP tạo hình bằng vật da cơ. Trong nghiên cứu 2003 của chúng tôi là 5 giờ (300 phút) cho PT đoạn nhũ, nạo hạch và tạo hình vú tức thì bằng vật da cơ thẳng bụng^[2]. Tác giả Thiệp có thời gian trung bình PT đoạn nhũ tiết kiệm da và tái tạo vú tức thì là 6 giờ 53 phút (413,7 phút)^[3].

Thời gian hậu phẫu TB 10 ngày, không khác nhiều thời gian PT K.vú không có tạo hình. BN bớt đau sau mổ: đa số đau vừa và ít đau sau mổ (75 %).

Về thẩm mỹ, tâm lý BN

BN còn khá trẻ, tuổi TB 42,8 tuổi và có những TH còn rất trẻ chỉ mới 28 tuổi, do đó nhu cầu về thẩm mỹ là cần thiết, nhu cầu về sinh lý là có thật và rất đáng quan tâm vì nó còn ảnh hưởng tới đời sống vợ chồng. Trong lô nghiên cứu có 91,67% BN thoải mái hoặc rất thoải mái với sẹo mổ của mình; 94,44% BN cảm thấy tự tin khi giao tiếp. Đó là kết quả thấy rất rõ và đáng khích lệ vì nó giúp BN dễ dàng trở lại với công việc và góp phần giữ gìn hạnh phúc vợ chồng.

Chỉ với chi phí thêm khoảng 10 triệu đồng, BN sau mổ có cảm giác gần như bình thường không bị mặc cảm, hụt hẫng như khi bị đoạn nhũ không tạo hình và khi có sự cố như TH chấn thương, TH tái phát tại chỗ trong lô nghiên cứu, việc lấy túi ra cũng rất dễ dàng và nhanh chóng. Điều đó cho thấy PP tạo hình vú tức thì bằng túi Gel Silicon trong phẫu thuật điều trị ung thư vú giai đoạn sớm của chúng tôi đã đạt hiệu quả cao.

KẾT LUẬN

PT đoạn nhũ (chứa lại quầng, núm vú); nạo hạch và tạo hình vú tức thì bằng túi Gel Silicon trong điều trị K.vú là một PT không xâm lấn nhiều, thời gian PT không kéo dài, không đòi hỏi cao về kỹ thuật, ít tai biến và biến chứng, dễ dàng xử lý khi có sự cố. Sau mổ BN có thể sớm hòa nhập trở lại với cộng

đồng, công việc và đời sống vợ chồng nhờ ưu thế về thẩm mỹ và tâm lý. Về mặt ung bướu học, nên lựa chọn những BN K.vú ở giai đoạn sớm, bướu nhỏ, không sát rìa hay quầng vú, hạch nách không có hay còn nhỏ nếu không có điều kiện xạ trị bổ túc. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi dựa trên một số lượng BN nghiên cứu chưa nhiều và thời gian theo dõi chưa đủ lâu dài, nên cần phải có thêm những nghiên cứu tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cung Thị Tuyết Anh (BV Ung Bướu TP. HCM). Vai trò của xạ trị bổ túc sau đoạn nhũ nạo hạch. Hội thảo khoa học: Bước tiến mới trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm. Đà Nẵng 4/2015.
2. Trịnh Minh Tranh, Nguyễn Việt Thành (2003). Tạo hình vú tức thì bằng vật da cơ thẳng bụng: Hội cứu 12 trường hợp thực hiện tại BV Nhân Dân Gia Định từ 6/2002 đến 6/ 2003. Y Học TP. HCM* Tập 7* Phụ bản của số 2* 2003, trang 101-107.
3. Trần Văn Thiệp (2009). Đoạn nhũ tiết kiệm da – tái tạo vú tức thì trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm. Luận án tiến sĩ.
4. Carlson G.W. et al (1998), “Skin-sparing mastectomy” in Surgery of the Breast: Principle and Art edited by Scott S. S., Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, pp.249-259.
5. Cheung P.S.Y. (2003), “Evolution of surgery in the treatment of breast cancer”, Ann Coll Surg H.K, Vol 7, pp.24-29.
6. Gerber B et al (2003), “Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure”, Ann Surg, Vol 238, pp.120-127.
7. IARC, Globocan 2002.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TẠO HÌNH VÚ THÌ 2 BẰNG TÚI ĐỘN SILICON TRONG UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN I, II ĐÃ ĐIỀU TRỊ ỔN ĐỊNH

VŨ KIÊN¹, NGUYỄN HOÀNG LONG², ĐẶNG BÁ HIỆP³, NGUYỄN ĐỨC LONG⁴

TÓM TẮT

Căn cứ vào kết quả điều trị UTV đáng khích lệ về tỷ lệ khỏi bệnh và thời gian sống thêm, về nhu cầu thẩm mỹ ngày càng cao của bệnh nhân đặc biệt ở phụ nữ trẻ tuổi. Từ 01/2017 đến 12/2017 chúng tôi đã thực hiện phẫu thuật tạo hình thì 2 Bệnh nhân được lựa chọn là UTV giai đoạn I, II đã được đặt túi ngực thì 1 sau điều trị 12th. BN có nhu cầu làm đẹp và được theo dõi sau 12th điều trị bệnh ổn định.

Kết quả: 26 bệnh nhân UTV giai đoạn I, II độ tuổi trung bình 43 tuổi, có 78,9% và 84,6% bệnh nhân đạt kết quả tốt tương ứng ở thời điểm đánh giá 1 tháng và 6 tháng. 69,4% và 84,7% bệnh nhân cảm thấy hài lòng ở thời điểm 1 tháng và 6 tháng tương ứng. Có 7,6% bệnh nhân có biến chứng sau mổ là chảy máu và tụ dịch, tuy nhiên không phải phẫu thuật lại.

Kết luận: Phẫu thuật tạo hình bằng túi độun Silicon trong UTV là phương pháp phẫu thuật an toàn, mang lại lợi ích to lớn cho bệnh nhân UTV.

SUMMARY

Assess the 2nd phrase silicone implants breast reconstruction surgery result in early stage stable treated breast cancer patients

According to encouraging survival rate and disease-free survival rate, to respond to the increasing aesthetic needs, especially in young women, from 01/2016 to 12/2017 we has performed silicone implants breast reconstruction surgery to 26 breast cancer patients. Stage I-II breast cancer patients who has been through 1st phrase implant surgery after 12 months was selected. The patients with aesthetic needs was screened after 12 months of stable treatment.

Results: In 26 breast cancer patients with stage I-II diagnosis, average age of 43, there were 78,9% and 84.6% with good outcome at the 1st and 3rd month appraisal. 69.4% and 84.7% patients feel satisfy with the results in the corresponding 1st and 3rd month time. There was only 7.6% of patients has the complication of bleeding and prolonged fluid retention. However, there is no re-surgery needed. No recurring was detected after 3 months of the surgery.

Conclusion: Silicone implants breast reconstruction is a reliable surgery method, and brings valueable cosmetic benefit to breast cancer patients.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là một trong hai loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, năm 2012 có khoảng 1,67 triệu phụ nữ mới mắc UTV trên toàn cầu, trong đó có 458.000 người tử vong^[1]. Theo ghi nhận tình hình mắc ung thư tại Việt Nam năm 2010 thì tỉ lệ mắc UTV đã tăng lên, ở thành phố Hồ Chí Minh là 21,0/100000 dân còn ở Hà Nội là 39,4/100000 dân, đứng hàng đầu trong các

ung thư ở phụ nữ. Bệnh gặp ở các lứa tuổi, gặp cao nhất ở độ tuổi từ 40 đến 49^[2].

Đối với UTV giai đoạn sớm phẫu thuật có nhiều thay đổi để làm giảm thiểu các biến chứng không cần thiết của các phương pháp phẫu thuật kinh điển như ứng dụng xác định hạch gác trong UTV. Cùng với giảm biến chứng về mặt chức năng ứng dụng thẩm mỹ tái tạo vú cũng được ứng dụng rộng rãi và mang lại những kết quả khả quan góp phần quan

¹ TS. Phó Giám đốc-Trưởng Khoa Ngoại Vú - Phụ khoa - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

² ThS.BS. Khoa Ngoại Vú - Phụ khoa - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

³ ThS. BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại Vú - Phụ khoa - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

⁴ ThS. BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại Vú - Phụ khoa - Phụ trách đơn nguyên ngoại theo yêu cầu
- Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

trọng nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân. Các kỹ thuật tạo hình đều không ảnh hưởng tới thời gian sống thêm, không tăng nguy cơ tái phát, di căn của ung thư vú. Kết quả phẫu thuật thẩm mỹ còn mang lại cho người bệnh tim lại được sự hoàn chỉnh của cơ thể mình, giảm tới đa những tổn thất về tinh thần và thể chất^{[4][5]}.

Dùng túi độn Silicon tạo hình lại 2 vú sau điều trị 12th đối với những bệnh nhân thì 1 được đặt túi nước biển hoặc silicon giãn cơ, da. Ưu điểm chính của kỹ thuật này là phẫu thuật khá đơn giản và nhanh gọn, bệnh nhân không phải chịu một cuộc phẫu thuật quá lớn, kết quả về mặt thẩm mỹ rất khả quan so với các phương pháp khác. Hiện tại ở Việt Nam còn ít nghiên cứu về phương pháp tạo hình vú bằng túi độn Silicon trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm nên chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm hai mục tiêu:

Xây dựng qui trình kỹ thuật phẫu thuật tạo hình vú bằng túi độn Silicon trong ung thư vú giai đoạn sớm.

Đánh giá kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật tạo hình thi 2 bằng túi độn.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân nữ mắc UTV nguyên phát tại BV Ung Bướu Hà Nội.

Giai đoạn I, II theo phân loại của UICC 2012, kích thước u: T < 5cm.

Chỉ định bảo tồn quầng núm vú với bệnh nhân có u cách núm vú > 3cm.

GPB là ung thư biểu mô tuyến vú.

Có đầy đủ hồ sơ lưu trữ và thông tin tái khám.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân > 50 tuổi.

UTV thời kỳ mang thai, đang cho con bú.

UTV tái phát sau ĐT bảo tồn, hoặc đã điều trị hóa chất tiền phẫu.

Mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu được lấy theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện.

Bệnh nhân thực tế trong nghiên cứu 26 bệnh nhân.

Thời gian thực hiện

Từ 1/2017 đến 11/2017 tại khoa Ngoại Vú – phụ khoa Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Quy trình thực hiện

Đánh giá trước mổ về toàn thân và ung thư.

Tính thể tích 2 vú hiện tại.

Dự kiến thể tích túi đặt 2 vú và trao đổi với BN.

Tiến hành phẫu thuật đặt túi 2 bên vú cho BN.

Theo dõi hậu phẫu 7 ngày.

Theo dõi định kỳ 1th, 3th, 6th.

Ghi nhận kết quả về thẩm mỹ và các biến chứng.

Đánh giá sự hài lòng của bệnh nhân.

Theo dõi về mặt ung thư học.

Đánh giá kết quả thẩm mỹ dựa theo bảng điểm của Gergay.

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

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS 18.0.

Sử dụng thuật toán Chi square test để so sánh tỷ lệ với độ tin cậy 95%.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi

	Độ tuổi	Số lượng (người)	Tỉ lệ (%)
Tuổi	< 40	8	30,7
	40 – 49	18	69,3

Nhận xét: Trong nghiên cứu độ tuổi từ 40- 49 là phổ biến nhất chiếm 69,3%. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu 43 tuổi.

Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	n	Tỷ lệ %
Khối u nguyên phát	T1	8 30,7
	T2	18 69,3
Hạch nách	N0	19 73,1
	N1	7 26,9
Giai đoạn bệnh	GĐ I	6 23,1
	GĐ II	20 76,9

Nhận xét: BN có u T2 chiếm đa số với 69,3% (18 BN). Hạch nách không có trên khám lâm sàng chiếm đa số với 73,1% (19 BN). Đa số BN ở giai đoạn IIA (76,9%).

Đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm mô bệnh học	n	Tỷ lệ %
Loại tế bào		
UTBM thể ống xâm lấn	20	76,9
UTBM tiểu thùy xâm lấn	2	7,7
Các loại khác	4	15,4
Độ mô học		
Độ 1	2	10
Độ 2	17	85
Độ 3	1	5
Số hạch nách di căn		
0 hạch	19	73,1
1-3 hạch	5	19,2
4-9 hạch	2	7,7

Nhận xét: MBH với ung thư thể ống xâm lấn chiếm đa số (76,9%). Trong các bệnh nhân ung thư thể ống xâm lấn tỷ lệ ĐMH 2 chiếm 85%. Đa số BN không có di căn hạch sau mổ với tỷ lệ 7%.

Biến chứng sau mổ

Biến chứng	n	%
Chảy máu sau mổ	1	3,8
Nhiễm trùng vết mổ	0	0
Tụ dịch kéo dài	1	3,8
Cộng		7,6

Nhận xét: Biến chứng sau mổ chiếm tỷ lệ thấp. Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng sau mổ là 7,6%. Có 01 trường hợp có tụ dịch kéo dài, 01 trường hợp có chảy máu sau mổ tương ứng với 3,8%.

Đánh giá kết quả thẩm mỹ chung sau mổ 01 tháng và 06 tháng

	01 tháng		03 tháng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Xuất sắc	6	23,1	8	30,8
Tốt	14	53,8	14	53,8
Trung bình	6	23,1	4	15,4
Kém	0	0	0	0

Nhận xét: Kết quả thẩm mỹ được đánh giá sau mổ 01 tháng với kết quả xuất sắc chiếm 23,1%, kết quả tốt chiếm 53,8%. Sau 3 tháng 30,8% được đánh giá xuất sắc, và 15,4% được đánh giá trung bình.

Sự hài lòng của bệnh nhân sau tạo hình vú 01 tháng và 06 tháng

	01 tháng		03 tháng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Rất hài lòng	8	30,7	10	38,5
Khá hài lòng	10	38,4	12	46,2
Hài lòng	8	30,7	4	15,3
Ít hài lòng	0	0	0	0

Nhận xét: Sau 01 tháng và 03 tháng đều không có bệnh nhân nào ít hài lòng về kết quả sau phẫu thuật. tỷ lệ rất hài lòng và khá hài lòng về kết quả phẫu thuật chiếm tỷ lệ cao 69,4% và 84,7% sau 01 và 03 tháng.

Kết quả điều trị sau 6 tháng theo dõi

	n	Tỷ lệ %
Tái phát tại chỗ	0	0
Tái phát tại hạch nách	0	0
Di căn xa	0	0
Tử vong	0	0

Nhận xét: Trong 03 tháng theo dõi, chúng tôi chưa phát hiện trường hợp nào có tái phát hay di căn xa.

BÀN LUẬN**Tuổi trong nghiên cứu**

Trong nghiên cứu này, độ tuổi trung bình là 43 tuổi, thấp hơn các nghiên cứu về ung thư vú khác, do đối tượng nghiên cứu nhằm mục đích tạo hình tuyến vú. Những bệnh nhân có nhu cầu về thẩm mỹ sau phẫu thuật thường là những bệnh nhân trẻ tuổi khoảng 40. Trong một số nghiên cứu trong và ngoài nước độ tuổi trung bình từ 49 - 55 tuổi^{[2],[3],[4]}.

Đặc điểm lâm sàng

76,9% BN ở giai đoạn IIA chiếm đa số, chỉ có 23,1% BN giai đoạn I. BN tái tạo vú tức thì và sau đó làm tạo hình thì 2 thì vẫn tuân thủ quy trình điều trị ung thư nói chung. Tái tạo vú tức thì tuyến vú và khối u được cắt bỏ hoàn toàn sau đó có sinh thiết quầng vú nếu bảo tồn quầng và núm vú. Hiện nay một số tác giả có thể tái tạo vú cho những BN có khối u vú kích thước trên 5cm sau khi điều trị hỗ trợ trước mổ làm giảm kích thước khối u^{[2],[3]}.

Đặc điểm bệnh học

Phần lớn BN có MBH là ung thư thể ống xâm lấn tỷ lệ chiếm 76,9% cao hơn không nhiều so với nghiên cứu của Lê Minh Quang (2011) là 68%^[2].

Trong 20 BN ung thư thể ống xâm lấn chiếm đa số có độ mô học 2 gồm 17 BN (85%), độ mô học 1 chiếm 10% (02BN). Kết quả này gần tương tự các nghiên cứu trong và ngoài nước^{[2],[5]}.

Biến chứng sau mổ

Có 02 BN trong số 26 BN nghiên cứu có biến chứng sau mổ chiếm tỷ lệ 7,6%. Trong đó có 1 BN chảy máu sau mổ mức độ nhẹ sau mổ 15 ngày có chọc hút kim lớn dưới hướng dẫn siêu âm và 01 BN tụ dịch hố nách cũng chọc hút 3 lần đều ổn định.

Kết quả thẩm mỹ sau mổ 01 tháng và 06 tháng

8 BN trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 30,8% có kết quả xuất sắc sau mổ 06 tháng. 14 BN chiếm tỷ lệ 53,8% cho kết quả tốt. Kết quả trung bình chỉ có 04 BN chiếm tỷ lệ 15,4%. Tỷ lệ này cao hơn so với thời điểm đánh giá 01 tháng. Kết quả của nghiên cứu vẫn còn hạn chế do số lượng bệnh nhân chưa nhiều. Tuy nhiên bước đầu cho thấy đây là một kỹ thuật không quá khó khăn, rất ít biến chứng, các biến chứng nhẹ nhàng dễ xử trí kết quả về mặt thẩm mỹ rất khả quan.

Sự hài lòng của người bệnh sau phẫu thuật 06 tháng

10 /26 trường hợp tạo hình vú thì 2 bằng túi độn được đánh giá chất lượng sống và sự hài lòng của người bệnh sau phẫu thuật 6 tháng với kết quả rất hài lòng chiếm 38,5%; 12/26 khá hài lòng chiếm đa số với 46,2%; 04/26 BN hài lòng chiếm 15,3%; không có BN ít hài lòng về kết quả phẫu thuật. Tại thời điểm 06 tháng tỷ lệ hài lòng của bệnh nhân cao hơn, điều này do sau 06 tháng sẹo vết mổ liền tốt, cơ ngực dần theo thời gian thích nghi hơn BN quen với cảm giác căng tức ngay sau mổ, bệnh nhân thoải mái về mặt tinh thần. Về khía cạnh quan tâm

gia đình và thiên chức phụ nữ 100% các trường hợp cho kết quả tốt và rất tốt.

Kết quả điều trị ung thư

Theo dõi 18th không có BN nào phát hiện tái phát thành ngực hay di căn xa. Không có BN có tái phát tại da, cơ thành ngực bên phẫu thuật như vậy kỹ thuật này đảm bảo sạch về ung thư tại chỗ, việc cắt toàn bộ tuyến vú tiết kiệm vật da bảo tồn quầng-núm vú là an toàn và không gây nguy cơ tái phát tại chỗ. Do số lượng BN và thời gian nghiên cứu còn hạn chế nên kết quả của nghiên cứu chỉ là đánh giá bước đầu, cần có nghiên cứu với số lượng BN lớn và thời gian dài hơn.

KẾT LUẬN

Biến chứng sau mổ chiếm tỷ lệ thấp 7,6%. Với chảy máu sau mổ chiếm 3,8%; tụ dịch chiếm 3,8%. Kết quả thẩm mỹ được đánh giá sau mổ 06 tháng với kết quả xuất sắc và tốt chiếm đa số (84,6%). Không có BN đạt kết quả kém. BN xếp vào nhóm rất hài lòng và khá hài lòng chiếm đa số 84,4%.

Phẫu thuật tạo hình lại 2 vú thì 2 bằng túi độn silicon sau phẫu thuật cắt vú tiết kiệm da tạo hình 1 thì có thể được áp dụng rộng rãi, đây là một phẫu thuật có thể thực hiện ở cơ sở chuyên khoa, phẫu thuật mang lại kết quả về mặt thẩm mỹ cao, an toàn về mặt ung thư học nâng cao chất lượng sống cho BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ZGLOBOCAN 2012, <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/br-east-new.asp>
2. Lê Minh Quang (2011), "Nghiên cứu phẫu thuật tái tạo vú bằng vật da cơ lưng trọng sau mổ cắt tuyến vú do ung thư giai đoạn II", Luận án tiến sĩ y học.
3. Nguyễn Văn Hiếu (2010), Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư, NXB Y học, tr 317-345
4. Nguyễn Đại Bình, Đoàn Hữu Nghị (2002), "Tạo hình vú một thì trong phẫu thuật ung thư vú nữ tại bệnh viện K", Tạp chí y học thực hành, 413 pp 223-227.
5. Nguyễn Minh Khánh (2004), Đánh giá kết quả phẫu thuật bảo tồn trong điều trị ung thư vú nữ giai đoạn I-II tại Bệnh Viện K. Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN SỚM BẰNG LIỆU PHÁP BẢO TỒN

TRẦN VIỆT THẾ PHƯƠNG¹, NGUYỄN ANH LUÂN², NGUYỄN ĐỖ THÙY GIANG³, THẠCH XUÂN HOÀNG⁴

TÓM TẮT

Giới thiệu: Bảo tồn vú là một trong những phương pháp phẫu thuật tiêu chuẩn cho bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn sớm và cho kết quả sống còn tương đương đoạn nhũ và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân tốt hơn.

Phương pháp: Từ tháng 01/2008 đến tháng 12/2017, có 146 bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn sớm được điều trị bảo tồn đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Trong điều trị bảo tồn, phẫu thuật cắt rộng quanh bướu với rìa diện cắt cách bờ bướu tối thiểu 1cm và không còn tế bào bướu trên vi thể, nạo hạch nách nhóm I – II nếu có chỉ định. Sau phẫu thuật, bệnh nhân được chỉ định xạ trị toàn bộ tuyến vú ± xạ khu trú nền bướu, hạch nách hay đỉnh nách - trên đòn. Điều trị hỗ trợ với hóa trị nếu có chỉ định, phối hợp với điều trị nội tiết khi có thụ thể nội tiết ER/PR dương tính, hoặc với liệu pháp nhắm trúng đích nếu HER2 dương tính.

Kết quả: Tuổi trung bình 45,0 tuổi, kích thước bướu trung bình 1,8cm. Tỷ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng là 4,1%, tình trạng di căn hạch làm tăng tỷ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ tái phát xa là 3,4%, yếu tố như tuổi trẻ, tình trạng di căn hạch làm tăng tỷ lệ di căn xa có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ sống còn toàn bộ (SCTB) và sống còn không bệnh (SCKB) 5 năm lần lượt là 97,3% và 92,0%. Các yếu tố tiên lượng độc lập đối với SCTB và SCKB 5 năm gồm tuổi, tình trạng di căn hạch và thụ thể nội tiết ER/PR.

Kết luận: Bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn sớm được điều trị bảo tồn có kết quả sống còn cao, phương pháp này nên được tiếp tục triển khai trong tương lai nhằm tăng cường khả năng bảo tồn tuyến vú cũng như nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

ABSTRACT

Treatment of early breast cancer by breast conserving therapy

Introduction: Breast conserving therapy is a standard method for early breast cancer, with similar OS and better cosmetic outcome compared to mastectomy.

Method: 146 patients with early breast cancer treated with conserving therapy from January 2008 to December 2017. Lumpectomy with negative margins and sentinel node biopsy or axillary lymph node dissection at level I – II, followed by radiotherapy. Hormonal therapy is indicated for positive ER/PR and/or targeted therapy for positive HER2.

Results: Mean age: 45.0 years, mean tumor size: 1.8cm, follow-up median time: 85.1 months. Locoregional recurrence rate: 4.1%, distant recurrence rate is 3.4%. Metastatic lymph node status statistically increases the rate of recurrence. Young age, positive lymph node are the prognostic factors. Five-year OS and 5-year DFS rates are 97.3% and 92.0%, respectively. Age, metastatic lymph node and endocrine status are independent factors of OS and DFS.

Conclusion: Breast cancer patients treated with breast conserving therapy have good OS and DFS and should be a standard option for early breast cancer treatment.

¹ TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ Học viên cao học - Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là ung thư thường gặp và gây tử vong nhiều nhất ở phụ nữ. Trước đây, UTV được xem là bệnh lý tại chỗ - tại vùng nên việc đoạn nhũ tận gốc được xem là phẫu thuật tiêu chuẩn. Phẫu thuật Halsted hay Patey với việc cắt bỏ toàn bộ tuyến vú cùng với các cơ ngực kèm nạo hạch nách nhóm I, II và III. Phương pháp này đã để lại nhiều di chứng khó phục hồi và có nhiều nhược điểm về mặt thẩm mỹ do tồn tại khuyết hồng tổ chức khó bù đắp^[30].

Từ những năm 1970, nhờ vào tiến bộ về sinh học phân tử cùng với thành tựu nghiên cứu khoa học trên nhiều lĩnh vực, UTV được xem là bệnh toàn thân. Việc điều trị là sự phối hợp đa mô thức, bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, liệu pháp nội tiết và sinh học. Các nghiên cứu ban đầu của Veronesi và Fisher về liệu pháp bảo tồn vú đã ghi nhận kết quả sống còn lâu dài tương đương với đoạn nhũ tận gốc biến đổi^[13].

Từ năm 1991, nhằm hạn chế tối đa ảnh hưởng của các phương pháp đoạn nhũ đem lại, nhưng vẫn đảm bảo kết quả sống còn và mang lại kết quả thẩm mỹ tốt hơn cho người bệnh, phẫu thuật bảo tồn vú được áp dụng để điều trị những bệnh nhân carcinôm vú ở giai đoạn còn sớm^[27].

Nhiều nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên đã chứng minh không có sự khác biệt về kết quả sống còn giữa phẫu thuật đoạn nhũ và phẫu thuật bảo tồn vú sau 10 - 20 năm theo dõi, và cũng không có sự khác biệt về tỉ lệ tái phát carcinôm vú đối bên, di căn xa và xuất hiện ung thư thứ hai^[36].

Tại Bệnh viện (BV) Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 9/2002, phương pháp bảo tồn vú đã được triển khai áp dụng trong điều trị carcinôm vú giai đoạn sớm. Nghiên cứu tại bệnh viện Ung bướu TPHCM vào năm 2008 trên 102 bệnh nhân được theo dõi từ tháng 9/2002 đến tháng 12/2007 cho thấy tỉ lệ sống còn không bệnh (SCKB) sau 4 năm và 5 năm lần lượt 91,8% và 89,9% và tỉ lệ sống còn toàn bộ (SCTB) sau 4 năm và 5 năm lần lượt 97,9% và 93,8%^[1]. Nhìn chung, tiên lượng của bệnh nhân carcinôm vú ở các giai đoạn này khá tốt. Tuy nhiên, vì trung vị thời gian theo dõi tương đối ngắn (45,1 tháng), nên chưa khẳng định được mối liên quan có ý nghĩa của một số yếu tố tiên lượng lên kết quả sống còn và tái phát.

Nhằm đóng góp thêm kinh nghiệm trong việc chọn lựa điều trị, tiên lượng và theo dõi bệnh nhân carcinôm vú được điều trị với liệu pháp bảo tồn trong tương lai đạt kết quả tốt hơn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu nhằm "Đánh giá sống còn bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn sớm được điều trị bảo

tồn" qua thời gian theo dõi 10 năm (từ năm 2008 đến 2017). Mục tiêu của chúng tôi là đánh giá kết quả sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh và khảo sát các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến kết quả sống còn của bệnh nhân, cũng như đánh giá tỉ lệ tái phát và khảo sát các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến khả năng tái phát ở nhóm bệnh nhân này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng đưa vào nghiên cứu là tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán carcinôm vú giai đoạn 0, I, II (Tis, T1-2 với T2 ≤ 4cm, N0-1, M0) theo bảng xếp hạng TNM của AJCC năm 2010. Được điều trị bảo tồn tại khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ năm 2008 đến 2017.

Phẫu thuật bảo tồn theo phương pháp cắt rộng với diện cắt cách bờ bướu ≥ 1cm, có thể phối hợp sinh thiết hạch lách nách, nạo hạch nách nhóm I - II khi có chỉ định. Diện cắt được đánh giá bằng phương pháp cắt lạnh trong lúc phẫu thuật và cắt thường sau đó. Hóa trị tân hỗ trợ hoặc hỗ trợ nếu có chỉ định. Điều trị với liệu pháp nội tiết nếu thụ thể nội tiết dương tính. Điều trị với liệu pháp nhắm trúng đích nếu HER2 dương tính. Xạ trị toàn bộ tuyến vú 50 Gy/25 lần ± khu trú vào nền bướu 10 - 16Gy/5 - 8 lần, xạ vào hạch nách, đỉnh nách - trên đòn 46 - 50 Gy/23 - 25 lần. Hoạch phác đồ giảm phân liều với liều xạ toàn bộ tuyến vú 41,6 Gy/16 lần ± tăng cường vào nền bướu 10,4 Gy/4 lần, hạch nách hay đỉnh nách - trên đòn nếu có chỉ định.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20. Phân tích mối tương quan giữa các biến số bằng phép kiểm Chi bình phương và Test chính xác Fisher, với độ tin cậy 95% và p<0,05 có ý nghĩa thống kê. Khảo sát thời gian sống còn không bệnh và thời gian sống còn toàn bộ 5 năm bằng phương pháp Kaplan - Meier. Dùng phép kiểm Log - rank, hồi qui Cox để so sánh các kiểu phân bố thời gian sống còn theo từng biến số, với độ tin cậy 95% và p<0,05 có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ

Chúng tôi khảo sát được 146 trường hợp carcinôm vú giai đoạn sớm được điều trị bảo tồn trong thời gian từ năm 2008 đến 2017 tại BV Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh.

Tuổi trung bình là 45,0 tuổi. Có 24 trường hợp ≤35 tuổi (16,4%), và 122 trường hợp >35 tuổi (83,6%). Số trường hợp có BMI <23 chiếm tỉ lệ cao hơn so với BMI ≥23 (62,3% so với 37,7%). Có 36 trường hợp đã mãn kinh trước khi điều trị (24,7%). Tuổi mãn kinh trung bình là 50,1 tuổi.

Kích thước bướu trung bình 1,8cm, có 125 trường hợp có kích thước ≤2 cm (85,6%). Tỉ lệ UTV

bên phải tương đối thấp hơn so với bên trái (45,9% và 54,1%). Vị trí phần tư trên ngoài chiếm tỉ lệ cao nhất (49,3%), tiếp đến là vị trí 12 giờ (26,7%) và vị trí phần tư trên trong (13%), ít gặp hơn là các vị trí phần tư dưới ngoài (4,8%), phần tư dưới trong, trung tâm và 6 giờ (đều chiếm 2,1%). Giai đoạn I chiếm tỉ lệ 65,8%, cao hơn các giai đoạn còn lại là giai đoạn 0, IIA và IIB (lần lượt 5,5%, 20,5% và 8,2%).

Có 76 trường hợp thuộc nhóm Luminal A, chiếm tỉ lệ cao nhất (57,1%), 16 trường hợp là luminal B (chiếm 12,1%), gồm 3 trường hợp có HER2 âm tính và 13 trường hợp có HER2 dương tính. Nhóm HER2 dương không thuộc nhóm luminal là 9 trường hợp (6,8%). Nhóm tam âm hay dạng đáy có 32 trường hợp (24,0%). Carcinôm tại chỗ (Tis) có 8 trường hợp (5,5%), và carcinôm xâm lấn là 138 trường hợp (94,5%).

Trong phân loại mô học, dạng NOS chiếm đa số, có đến 122 trường hợp (87,8%), các dạng khác có số lượng ít hơn: 11 trường hợp dạng nhày (7,9%), 3 trường hợp dạng ống nhỏ (7,9%), 2 trường hợp dạng nhú (1,4%), và 1 trường hợp dạng đỉnh tiết (0,7%). Phần lớn là grad 2, với 110 trường hợp (76,9%), tiếp đến là grad 1 có 27 trường hợp (18,9%) và grad 3 có 6 trường hợp (4,2%).

Số lượng hạch nách nhóm I và II được lấy ra trung bình $11,4 \pm 4,1$ hạch. Có 25 trường hợp di căn 1 - 3 hạch, thuộc giai đoạn pN1 (16,4%) và 8 trường hợp di căn 4 - 6 hạch, thuộc giai đoạn pN2 (5,5%); số hạch di căn trung bình là $2,3 \pm 1,6$ hạch, không có trường hợp nào thuộc pN3 (di căn ≥ 10 hạch).

Tính đến thời điểm chấm dứt theo dõi, có 6 trường hợp tái phát tại chỗ - tại vùng (4,1%), và 5 trường hợp di căn xa (3,4%). Có 5 trường hợp tử vong (3,4%), tất cả đều thuộc nhóm tái phát tại chỗ - tại vùng hoặc di căn xa.

Tương quan giữa tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng và di căn xa với các yếu tố tiên lượng

Tình trạng di căn hạch nách làm tăng tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng có ý nghĩa thống kê ($p=0,009$). Yếu tố tuổi liên quan có ý nghĩa đến tỉ lệ di căn xa, trong đó nhóm tuổi ≤ 35 có di căn xa cao hơn nhóm tuổi >35 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p=0,032$.

Nhóm được điều trị nội tiết đối với ER/PR dương tính có tỉ lệ di căn xa ít hơn nhóm có ER/PR âm tính (0,96% so với 9,5%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,024$).

Đặc điểm về sống còn

Tính đến thời điểm chấm dứt nghiên cứu (ngày 30/6/2018), trung vị thời gian theo dõi là 85,14 tháng,

thấp nhất là 11 tháng và cao nhất là 125 tháng. Tỉ lệ sống còn không bệnh sau 5 năm và 7 năm lần lượt là 92,0% và 90,8%. Tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm và 7 năm lần lượt là 97,3% và 95,1%.

Yếu tố tuổi liên quan đến SCKB 5 năm và SCKB 5 năm có ý nghĩa thống kê, với $p<0,05$.

Các giai đoạn lâm sàng liên quan có ý nghĩa thống kê đến SCTB 5 năm, với $p=0,043$. Tuy nhiên, khi phân tích dưới nhóm, chỉ có giai đoạn I và giai đoạn IIB là khác nhau có ý nghĩa, với $p=0,003$.

Phân tích mối liên quan với phân nhóm sinh học chung không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa, nhưng khác biệt giữa nhóm luminal A và nhóm tam âm/dạng đáy thì có ý nghĩa thống kê đến SCKB 5 năm khi phân tích dưới nhóm ($p=0,01$).

Tình trạng di căn hạch cũng liên quan có ý nghĩa đến SCTB và SCKB 5 năm (lần lượt $p=0,015$ và $p=0,002$).

Trong các đặc điểm liên quan điều trị, chỉ có yếu tố điều trị hỗ trợ bằng nội tiết có liên quan có ý nghĩa thống kê đến SCTB 5 năm ($p=0,012$).

Bảng 1. Tương quan giữa tỉ lệ sống còn 5 năm với các yếu tố tiên lượng

Đặc điểm	Số ca	SCTB 5 năm		SCKB 5 năm	
		Tỉ lệ (%)	p	Tỉ lệ (%)	p
Tuổi	≤ 35	24	81%	63%	0,002
	> 35	122	96%	94%	
BMI	< 23	91	91%	87%	0,551
	≥ 23	55	97%	88%	
Tình trạng mãn kinh	Mãn kinh	36	100%	100%	0,08
	Chưa	110	91%	84%	
Kích thước (cm)	≤ 2	125	93%	89%	0,843
	> 2	21	94%	80%	
Bên tổn thương	Phải	67	91%	90%	0,555
	Trái	79	94%	86%	
Giai đoạn lâm sàng	0	8	100%	100%	0,214
	I	96	94%	91%	
	IIA	30	96%	78%	
	IIB	12	75%	77%	
Nhóm sinh học	Lumina A	76	98%	90%	0,317
	Luminal B - HER2 (-)	3	100%	100%	
	Luminal B - HER2 (+)	9	100%	100%	

	HER2 dương	32	76%		77%	
	Tam âm/Dạng đáy					
Số hạch di căn	0	113	95%	0,000	91%	0,000
	1 - 3	25	95%		85%	
	≥ 4	8	67%		51%	
Hạch di căn	Có	33	88%	0,015	77%	0,002
	Không	113	95%		91%	
Hóa trị	Có	119	92%	0,412	86%	0,212
	Không	27	100%		100%	
Xạ trị	Có	142	93%	0,673	87%	0,560
	Không	4	100%		100%	
Nội tiết	Có	104	99%	0,012	90%	0,144
	Không	42	80%		82%	

Phân tích đa biến

Bảng phương pháp hồi qui Cox, ghi nhận các yếu tố tiên lượng độc lập lên SCTB 5 năm như tuổi (p=0,009), tình trạng di căn hạch (p=0,017) và điều trị nội tiết (p=0,006). Các yếu tố tiên lượng độc lập lên SCKB 5 năm gồm tuổi (p=0,04) và tình trạng di căn hạch (p=0,012).

Bảng 2. Tương quan giữa tỉ lệ sống còn 5 năm với các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến

Đặc điểm	Số ca	SCTB 5 năm		SCKB 5 năm	
		Tỉ lệ (%)	p	Tỉ lệ (%)	p
Tuổi	≤ 35	24	81%	0,009	0,04
	> 35	122	96%		
Hạch di căn	Có	33	88%	0,017	0,012
	Không	113	95%		
Nội tiết	Có	104	99%	0,006	
	Không	42	80%		

BÀN LUẬN

Ngay từ những ngày đầu triển khai phương pháp bảo tồn đối với carcinôm vú giai đoạn sớm thay thế cho phương pháp đoạn nhũ vốn tồn tại từ nhiều năm trước đó, vấn đề đáng lo ngại vẫn là nguy cơ tái phát tại chỗ - tại vùng và di căn xa sau điều trị. Tuy nhiên, sau nhiều năm theo dõi, với nhiều báo cáo từ các nghiên cứu lớn ở các trung tâm khác nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ sống còn giữa hai phương pháp điều trị này, tuy có sự

khác biệt về tỉ lệ tái phát. Tại bệnh viện Ung Bướu TPHCM, phương pháp bảo tồn cho carcinôm vú giai đoạn sớm được bắt đầu áp dụng từ tháng 9/2002, và đã có tổng kết bước đầu về tình trạng tái phát tại chỗ - tại vùng, di căn xa vào năm 2008. Trong đó, tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng và di căn xa là lần lượt là 2,9% và 1%, với trung vị thời gian theo dõi là 45,1 tháng^[1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau trung vị thời gian theo dõi 85,1 tháng, tỉ lệ trên lần lượt là 4,1% và 3,4%. So sánh với một số nghiên cứu lớn trên thế giới, nhìn chung tỉ lệ tái phát trong nghiên cứu chúng tôi tương đối thấp hơn.

Bảng 3. Tỉ lệ tái phát tại chỗ (hoặc tại chỗ - tại vùng) theo các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT)

Nghiên cứu	Năm	Số ca	Trung vị theo dõi (năm)	Giai đoạn	Tái phát tại chỗ (%)
EORTC-10801	2000	448	13,4	I - II	19,7% *
Milan I	2002	352	20	I	8,8%
NSABP-B06	2002	628	20	I - II	2,7%
Gustave-Roussy	2003	88	22	I	7,8%
NCI	2003	121	18,4	I - II	22,0%
DBCG-82TM	2008	367	19,6	I - II	4,5%
BV Ung Bướu	2008	102	3,8	I - II	2,9%
NC này	2018	146	7,1	0-I-II	4,1% *

(Chú thích: * Tái phát tại chỗ - tại vùng)
(Nguồn: Current Oncology, 2013)^[7]

Tuy nhiên, sự khác biệt này do nhiều nguyên nhân: 1). Nghiên cứu chúng tôi có trung vị thời gian theo dõi tương đối ngắn, có thể chưa đủ thời gian để phát hiện thêm các trường hợp tái phát mới. 2). Tiêu chuẩn chọn vào khác nhau tùy theo các nghiên cứu, chúng tôi chọn carcinôm vú giai đoạn sớm bao gồm cả carcinôm tại chỗ (giai đoạn 0), do đó có thể làm cho tiên lượng chung của cả nhóm tốt hơn. Hai nghiên cứu từ Gustave-Roussy và Milan I lựa chọn bệnh nhân với kích thước bướu dưới 2cm và lâm sàng không có hạch di căn. Nghiên cứu NSABP-B06 chọn kích thước bướu ≤ 4 cm, các nghiên cứu còn lại từ NCI, EORTC và DBCG chọn kích thước bướu lên đến 5cm. 3). Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT) này không đồng nhất về những chi tiết điều trị trong phẫu thuật, xạ trị, và liệu pháp toàn thân theo từng thời kỳ, trung tâm nơi tiến hành nghiên cứu. 4). Ngoài ra, sự không thống nhất

trong định nghĩa về tái phát tại chỗ giữa các nghiên cứu đưa đến kết quả ghi nhận được cũng khác biệt nhau. Trong nghiên cứu NSABP-B06, là nghiên cứu với số mẫu lớn nhất, định nghĩa về tái phát tại chỗ chỉ bao gồm tình trạng tái phát ở thành ngực và trên sẹo mổ cũ, còn tái phát trên mô tuyến vú cùng bên được xếp vào thất bại về mặt thẩm mỹ^[7].

Mặt khác, các nghiên cứu lớn trước đó đã thực hiện cách nay hơn 10 năm, tỉ lệ tái phát thấp trong nghiên cứu chúng tôi cũng có thể do hiệu quả của phương pháp điều trị ngày nay tốt hơn, các phương thức tiếp cận tiên bộ và sự hiểu biết về bản chất sinh học UTV cũng tốt hơn. Hơn nữa, tiêu chuẩn chọn vào điều trị bảo tồn của chúng tôi bao gồm cả trường hợp thuộc giai đoạn 0, là nhóm có tiên lượng tốt. Để có đánh giá chính xác hơn, cần so sánh thêm với các nghiên cứu gần đây nhất.

Theo nhiều nghiên cứu khác trên thế giới, tình trạng tái phát tại chỗ - tại vùng sau điều trị bảo tồn có liên quan chặt chẽ đến khả năng tăng nguy cơ di căn xa và tử vong. Phân tích các yếu tố về dịch tễ, lâm sàng, bệnh học và điều trị, chúng tôi ghi nhận yếu tố về tình trạng di căn hạch sau phẫu thuật có liên quan có ý nghĩa đến tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng sau điều trị bảo tồn, với $p=0,009$. Sự liên quan này cũng phù hợp với nhiều báo cáo trên thế giới^{[3],[12],[34]}. Trong nghiên cứu này, không ghi nhận có trường hợp nào vừa tái phát tại chỗ - tại vùng vừa di căn xa. Tuy nhiên, tái phát tại chỗ - tại vùng làm tăng tỉ lệ tử vong một cách có ý nghĩa thống kê ($p=0,013$).

Ngoài yếu tố tiên lượng trên, còn có các yếu tố về tuổi tác, chủng tộc, tình trạng thừa cân, khoảng thời gian phẫu thuật đến tái phát, tình trạng thụ thể nội tiết, xạ trị và các liệu pháp toàn thân cũng ảnh hưởng đến khả năng tái phát tại chỗ - tại vùng^{[3],[12],[34]}. Một phân tích gộp được thực hiện vào năm 2011, gồm hai nghiên cứu là DBCG-82TM và EORTC-10801 trên 1.772 bệnh nhân được đưa vào, với trung vị thời gian theo dõi là 118 tháng, qua phân tích đa biến cho thấy nhóm bệnh nhân ≤ 35 tuổi được điều trị bằng phương pháp bảo tồn có liên quan có ý nghĩa đến tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng cao hơn so với phương pháp đoạn nhũ (35% so với 7%). Nghiên cứu khác là EORTC 22881/10882 trên 5.569 bệnh nhân có UTV giai đoạn sớm được điều trị bảo tồn, có hoặc không xạ trị vào nền vú, qua trung vị thời gian theo dõi 77,4 tháng, ghi nhận nhóm bệnh nhân trẻ (≤ 40 tuổi) có tỉ lệ tái phát cao hơn nhóm còn lại ($p=0,003$)^[5].

Một báo cáo từ Trung tâm ung thư Anderson thuộc Đại học Texas về nguy cơ tái phát tại chỗ - tại vùng trên 652 bệnh nhân trẻ tuổi (≤ 35 tuổi) có UTV được điều trị bảo tồn, trong thời gian theo dõi 10

năm, ghi nhận tỉ lệ tái phát là 20%, cũng tương tự với tỉ lệ ở các nghiên cứu trước đó^[5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi ≤ 35 làm tăng tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng cao hơn so với nhóm tuổi > 35 (14,3% so với 2,5%), tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,056$). Tỉ lệ tái phát ở nhóm tuổi này không khác biệt nhiều so với các báo cáo khác trên thế giới. Tỉ lệ tái phát từ nghiên cứu của các tác giả khác như Elkhuizen và cộng sự năm 1998, Coulombe và cộng sự năm 2007, BV Đại học Chiang Mai năm 2016 cũng lần lượt là 28,0%, 18,0%, 10,27%^[5].

Bảng 4. Tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng ở nhóm bệnh nhân trẻ (≤ 35 tuổi)

Nghiên cứu	Năm	Số ca	Thời gian theo dõi (năm)	Tái phát tại chỗ (%)
Elkhuizen và cs	1998	1.360	10	28,0%
Coulombe và cs	2007	1.597	10	18,0%
M.D. Anderson	2009	652	10	20,0%
Chiang Mai	2016	185	7,5	10,27
NC này	2018	146	7,1	14,3%

(Nguồn: Semin Radiat Oncol, 2011)^[5]

Mặc dù có nhiều báo cáo về nguy cơ tái phát cao đối với UTV được điều trị bảo tồn ở nhóm phụ nữ trẻ, nhưng việc quyết định phương pháp phẫu thuật đoạn nhũ cho nhóm tuổi này còn nhiều tranh cãi và còn phụ thuộc nhiều yếu tố khác. Có thể do không có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt sống còn giữa phương pháp bảo tồn và đoạn nhũ đối với nhóm tuổi này^[7].

Tình trạng di căn hạch nách có liên quan đến tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng sau điều trị bảo tồn. Tuy nhiên, còn phụ thuộc vào phương thức điều trị trước đó, bệnh nhân có được xạ trị vào hạch vùng hay không. Xạ trị sau phẫu thuật bảo tồn đóng vai trò căn bản trong việc kiểm soát tại chỗ - tại vùng. Theo Fisher và cộng sự, phẫu thuật bảo tồn và xạ trị sau đó làm giảm đáng kể tỉ lệ tái phát^[19]. Kết quả từ một phân tích tổng hợp được thực hiện bởi Nhóm hợp tác các nhà thử nghiệm lâm sàng UTV giai đoạn sớm (EBCTCG) báo cáo về sự cần thiết của xạ trị sau phẫu thuật bảo tồn^[6]. Mặc dù vai trò của xạ trị đã được chứng minh, nhưng chưa thống nhất về chỉ định của xạ trị vào vùng hạch di căn. Theo hướng dẫn từ NCCN, xạ trị vào vùng hạch dưới đòn và trên đòn nên được khuyến cáo cho các bệnh nhân có hạch nách di căn từ 1 - 3 hạch^[2], một số nghiên cứu khác báo cáo tỉ lệ tái phát thấp ở nhóm di căn 1 - 3

hạch dù có hay không xạ trị vào hạch vùng này^{[11],[20],[23]}.

Đặc điểm di căn xa và các yếu tố tiên lượng

Sự biểu hiện của di căn xa trong UTV cũng như ung thư ở các cơ quan khác, đều được xem là yếu tố tiên lượng xấu. Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán UTV và có thêm bằng chứng của di căn xa (được xác định bằng khám lâm sàng hay phương tiện chẩn đoán hình ảnh) nên được xem như UTV tiến triển di căn xa.

Mặc dù UTV có di căn xa liên quan đến tiên lượng xấu hơn, và trước đây được xem là giai đoạn không còn điều trị hiệu quả, nhưng với các liệu pháp điều trị toàn thân ngày nay, tỉ lệ sống còn bệnh nhân với UTV ở giai đoạn này được cải thiện rõ rệt, với trung vị thời gian sống còn tăng lên đến 2 năm (từ vài tháng đến nhiều năm)^{[10],[15],[21],[22]}. Tỉ lệ di căn xa trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận được là 3,4%, với trung vị thời gian theo dõi là 85,1 tháng. Tỉ lệ này trong nghiên cứu năm 2018 tại BV Ung Bướu về UTV sau điều trị bảo tồn là 1%, với trung vị thời gian theo dõi là 45,1 tháng^[1]. Tính đến thời điểm chấm dứt nghiên cứu, có 3 trong 5 trường hợp di căn xa tử vong, 2 trường hợp còn sống, với trung bình thời gian sống còn sau di căn xa là 9,5 tháng (1,5 - 24,4 tháng). Tình trạng di căn xa có liên quan có ý nghĩa đến tỉ lệ tử vong sau điều trị bảo tồn ($p=0,000$). Tất cả 5 trường hợp đều có di căn xa đến phổi, trong đó có 1 trường hợp di căn xương. So với các báo cáo trong y văn về UTV, các cơ quan thường di căn đến là phổi - màng phổi, xương, gan, não, các hạch ngoài vùng nách,... và có nhiều trường hợp di căn từ 2 cơ quan trở lên^[14].

Các yếu tố tiên lượng liên quan đến tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng và di căn xa được ghi nhận từ các báo cáo của nhiều nghiên cứu trên thế giới gồm yếu tố tuổi, tình trạng di căn hạch, biểu hiện thụ thể nội tiết cũng như các phân nhóm sinh học bướu^{[24],[32],[33]}. Trong nghiên cứu này, sau phân tích, chúng tôi ghi nhận yếu tố về tuổi và liệu pháp nội tiết có liên quan có ý nghĩa đến tình trạng di căn xa. Trong đó, tỉ lệ di căn xa ở nhóm tuổi ≤ 35 cao hơn nhóm tuổi > 35 (12,5% so với 1,64%, $p=0,032$), tương tự, nhóm không được điều trị nội tiết cho tỉ lệ di căn xa cao hơn so với nhóm được điều trị nội tiết (9,52% so với 0,96%, $p=0,024$).

Nhiều nghiên cứu báo cáo về tỉ lệ di căn xa cao hơn ở nhóm tuổi trẻ (≤ 35 tuổi hoặc ≤ 40 tuổi tùy nghiên cứu). Điều này có thể được giải thích rằng, phụ nữ trẻ tuổi có mật độ tuyến vú dày đặc hơn, là yếu tố nguy cơ xuất hiện bệnh lý ác tính ở vú cao gấp 4 đến 6 lần, và độ nhạy phát hiện các sang thương trên phương tiện hình ảnh học như nhũ ảnh và siêu âm cũng thấp hơn so với đậm độ vú ở phụ

nữ lớn tuổi^{[9],[17]}; do đó, có thể dễ dàng bỏ sót các sang thương không điển hình. Mặt khác, phụ nữ trẻ tuổi có xu hướng thuộc phân nhóm sinh học tam âm/dạng đáy nhiều hơn, nhóm luminal A và B ít hơn, cũng như có grad mô học cao, nhiều thành phần trong ống lan rộng (EIC) hơn, xâm lấn khoang mạch máu lymphô (LVSI) và có biểu hiện thụ thể nội tiết ER/PR âm tính nhiều hơn^{[4],[6],[8],[28]}. Tuy UTV ở phụ nữ trẻ tuổi có đặc tính sinh học xâm lấn hơn, chỉ riêng lẻ các yếu tố trên không thể giải thích được một cách đầy đủ sự khác biệt về kết quả điều trị, và nhóm tuổi này không phải là chống chỉ định của phương pháp bảo tồn.

Một nghiên cứu tổng hợp từ hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng tại châu Âu là DBCG-82TM và EORTC-10801 trên 1.772 bệnh nhân, với 879 bệnh nhân được điều trị bảo tồn, 893 bệnh nhân được đoạn nhũ tận gốc biến đổi, cho thấy rằng kích thước bướu lớn, tình trạng di căn hạch, grad mô học cao, tình trạng xâm lấn khoang mạch máu lymphô (LVSI) có ý nghĩa tiên lượng đến nguy cơ di căn xa ở cả hai nhóm ($p<0,01$). Tuổi ≤ 35 và sự xâm lấn vi thể ở diện cắt có ý nghĩa tiên lượng độc lập đến tỉ lệ di căn xa sau điều trị bảo tồn ($p<0,01$)^{[5],[35]}.

Cùng với yếu tố tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm không được điều trị nội tiết có liên quan có ý nghĩa đến tình trạng di căn xa so với với nhóm còn lại ($p = 0,024$). Trong tất cả các trường hợp không có chỉ định điều trị nội tiết thì có 75,6% thuộc nhóm tam âm/dạng đáy và 24,4% thuộc nhóm có biểu hiện quá mức HER2. Đây là nhóm có thụ thể nội tiết ER/PR âm tính và không có chỉ định với liệu pháp nội tiết. Cả hai nhóm có chỉ định điều trị toàn thân với hóa trị, và phối hợp với liệu pháp nhắm trúng đích là trastuzumab cho nhóm có biểu hiện quá mức HER2. Tuy nhiên, không ghi nhận trường hợp nào được điều trị với trastuzumab (có thể do chi phí cao) trong hai nhóm này, và không có trường hợp di căn xa nào có biểu hiện quá mức HER2 (80% là nhóm tam âm/dạng đáy và 20% là nhóm luminal A).

Nhiều nghiên cứu khác cũng báo cáo về tiên lượng của các phân nhóm sinh học trong UTV, cũng như vai trò của liệu pháp nội tiết hay nhắm trúng đích. Trong đó, nhóm luminal A hoặc B (ER/PR dương tính) có tiên lượng tốt hơn so với nhóm còn lại là tam âm/dạng đáy và nhóm có biểu hiện quá mức HER2 (ER/PR âm tính) nếu bệnh nhân không tiếp cận được liệu pháp nhắm trúng đích^{[18],[29],[32]}.

Đặc điểm sống còn sau điều trị bảo tồn

Các bệnh nhân carcinôm vú ở giai đoạn sớm được điều trị bảo tồn có tiên lượng tốt, tỉ lệ sống còn cao. Đã có báo cáo về kết quả sống còn sau điều trị

bảo tồn đối với giai đoạn này nhằm đánh giá hiệu quả điều trị và so sánh với các phương pháp điều trị khác. Theo báo cáo từ nghiên cứu tại BV Ung Bướu năm 2008 trên 102 bệnh nhân UTV được điều trị bảo tồn, với trung vị thời gian theo dõi 45,1 tháng, tỉ lệ SCTB 4 năm và 5 năm lần lượt là 97,9% và 93,8%, tỉ lệ SCKB 4 năm và 5 năm lần lượt 91,8% và 89,9%^[1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, được thực hiện trong năm 2018 trên 146 bệnh nhân, với trung vị thời gian theo dõi 85,1 tháng, ghi nhận tỉ lệ SCTB 5 năm và 7 năm lần lượt là 97,3% và 95,1%, tỉ lệ SCKB 5 năm và 7 năm lần lượt là 92,0% và 90,8%.

So sánh với 5 nghiên cứu lớn trước đây trên thế giới, được thực hiện từ năm 2000 đến 2008, đều đánh giá SCTB 10 năm hoặc 20 năm. Nhìn chung, thời gian theo dõi càng lâu hơn thì tỉ lệ SCTB càng giảm^[7].

Bảng 5. Tỉ lệ sống còn toàn bộ qua các nghiên cứu RCT

Nghiên cứu	Năm	Số ca	Giai đoạn	Thời gian sống còn (năm)	SCTB (%)
EORTC-10801	2000	448	I - II	10	65,2%
Milan I	2002	352	I	20	41,2%
NSABP-B06	2002	628	I - II	20	46,0%
Gustave-Roussy	2003	88	I	10	65,0%
NCI ^[31]	2003	121	I - II	20	54,0%
DBCG-82TM	2008	367	I - II	20	57,8%
BV Ung Bướu	2008	102	I - II	5	93,8%
NC này	2018	146	0-I-II	5	97,3%

(Nguồn: *Current Oncology*, 2013)^[7]

Tỉ lệ SCTB 10 năm trong nghiên cứu EORTC-10801 và Gustave-Roussy lần lượt là 65,2% và 65%. Nếu xét thêm giai đoạn, với giai đoạn I có tiên lượng tốt hơn giai đoạn II, thì tỉ lệ SCTB 10 năm ở nghiên cứu Gustave-Roussy thấp hơn. Tuy nhiên, cỡ mẫu ở hai nghiên cứu này khác xa nhau, và còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau trong điều trị như phương pháp phẫu thuật bảo tồn, kỹ thuật xạ trị và các điều trị hỗ trợ khác.

Tương tự, tỉ lệ SCTB 20 năm trong nghiên cứu Milan I, NSABP-B06, NCI, và DBCG-82TM lần lượt là 41,2%, 46,0%, 54,0% và 57,8%. Sự khác biệt về tỉ lệ SCTB giữa các nghiên cứu này không nhiều, và có sự tăng dần tỉ lệ SCTB 20 năm theo sự tăng dần

các mốc thời gian từ năm 2000 đến 2008. Nếu bỏ qua các yếu tố không đồng nhất về tiêu chuẩn chọn vào, thì sự tăng dần về tỉ lệ này có thể do có những cập nhật mới cho phương pháp điều trị bảo tồn, cũng như những tiến bộ về phương tiện chẩn đoán, theo dõi, và đặc biệt là sự hiểu biết sâu hơn về bản chất sinh học của UTV đã giúp phân loại, lựa chọn từng cá thể phù hợp cho từng phương thức điều trị.

So với nghiên cứu tại BV Ung Bướu năm 2008, tỉ lệ SCTB 5 năm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (97,3% so với 93,8%). Tuy nhiên, trung vị thời gian theo dõi khác nhau và tiêu chuẩn chọn vào của chúng tôi bao gồm cả trường hợp carcinôm vú tại chỗ (giai đoạn 0), là nhóm có tiên lượng rất tốt. Mặt khác, việc bổ sung các tiêu chuẩn phân nhóm sinh học bướu trong những năm sau này có thể đã góp phần tiên lượng và cải thiện hiệu quả điều trị tốt hơn.

Theo tác giả Lee và cộng sự với nghiên cứu hồi cứu vào năm 2015 tại Hàn Quốc, thực hiện trên 11.073 trường hợp được phẫu thuật bảo tồn từ tháng 11/1995 đến tháng 12/2011, ghi nhận có 787 trường hợp tái phát tại chỗ - tại vùng (7,1%), trong đó có 157 trường hợp tái phát ở vú cùng bên và được phẫu thuật đoạn nhũ. Trung vị thời gian theo dõi từ lần phẫu thuật đầu tiên đến lần phẫu thuật thứ hai là 45,0 tháng, tỉ lệ SCTB 5 năm sau tái phát ở vú đối bên là 87,1%. Qua phân tích đa biến, các yếu tố như khoảng thời gian giữa hai lần phẫu thuật, loại mô bệnh học, tình trạng di căn hạch, hóa trị hỗ trợ, xạ trị, và liệu pháp nội tiết là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với tỉ lệ SCTB. Tình trạng thụ thể nội tiết dương tính và việc dùng liệu pháp nội tiết sau lần phẫu thuật thứ hai có liên quan có ý nghĩa đến khả năng cải thiện tỉ lệ SCTB ở các trường hợp được phẫu thuật cứu vớt sau tái phát ở vú cùng bên^[26].

Cũng theo tác giả Kim và cộng sự tại Hàn Quốc trong một nghiên cứu hồi cứu năm 2005 gồm 611 bệnh nhân UTV giai đoạn I - II từ tháng 11/1994 đến 12/2001 được phẫu thuật bảo tồn và xạ trị toàn bộ tuyến vú sau đó, với trung vị thời gian theo dõi 47 tháng, xác định về tỉ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa lần lượt là 2,5%, 2,6% và 7,1%. Tỉ lệ SCTB 5 năm và SCKB 5 năm lần lượt là 95,3% và 88,5%. Qua phân tích đa biến, các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến SCKB 5 năm được xác định bao gồm tuổi ($p = 0,02$), số lượng hạch nách di căn ($p=0,01$) và grad mô học ($p=0,001$). Đối với SCTB 5 năm, các yếu tố liên quan có ý nghĩa gồm giai đoạn T ($p=0,02$), số lượng hạch nách di căn ($p=0,01$) và tình trạng biểu hiện quá mức HER2 ($p=0,05$). Ngoài ra, các bệnh nhân với hai yếu tố nguy cơ trở lên, bao gồm tuổi ≤ 35 , tình trạng di căn hạch nách và grad mô học cao có tiên lượng xấu đến sống còn không tái phát (SCKTP) tại chỗ 5 năm ($p=0,001$); và bệnh nhân có ≥ 2 yếu tố, gồm kích thước bướu

>1cm, tình trạng di căn hạch nách và grad mô học cao cũng có ảnh hưởng đến SCKB 5 năm có ý nghĩa ($p=0,0005$)^[25].

Một nghiên cứu khác của tác giả Wong và cộng sự tại Singapore năm 2018, thực hiện trên 2.492 trường hợp UTV giai đoạn I - II được điều trị bảo tồn từ năm 1989 đến 2012, ghi nhận tỉ lệ SCTB và SCKB 5 năm lần lượt là 97,5% và 89,5%. Qua phân tích đa biến, các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến kết quả SCTB 5 năm như tuổi ($p<0,001$), grad mô học ($p<0,001$), tình trạng di căn hạch ($p=0,031$) và phân nhóm sinh học ($p=0,024$). Tương tự, các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến SCKB 5 năm cũng bao gồm tuổi ($p<0,001$), grad mô học ($p<0,001$), tình trạng di căn hạch ($p=0,001$) và phân nhóm sinh học ($p=0,007$)^[37].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, qua phân tích, xác định được các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến SCTB 5 năm gồm tuổi ($p=0,021$), giai đoạn lâm sàng ($p=0,043$), tình trạng di căn hạch ($p=0,015$) và điều trị nội tiết ($p=0,012$). Đối với các phân nhóm sinh học bướu, không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa đến SCTB 5 năm ($p=0,72$), tuy nhiên, khi phân tích dưới nhóm thì có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm luminal A với nhóm tam âm/dạng đáy ($p=0,011$). Đối với SCKB 5 năm, chúng tôi ghi nhận các yếu tố có liên quan có ý nghĩa gồm tuổi ($p=0,002$), và tình trạng di căn hạch ($p=0,002$).

Qua phân tích đa biến, các yếu tố tiên lượng độc lập đến SCTB 5 năm gồm tuổi, tình trạng di căn hạch và điều trị nội tiết. Các yếu tố tiên lượng độc lập đến SCKB 5 năm gồm tuổi và tình trạng di căn hạch.

Như vậy, so với hai nghiên cứu tại Hàn Quốc và một nghiên cứu tại Singapore, cũng là các quốc gia tại châu Á, nghiên cứu của chúng tôi có nhiều điểm tương đồng về kết quả SCTB 5 năm và SCKB 5 năm. Trong đó, có chung các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng độc lập lên kết quả sống còn của bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn sớm được điều trị bảo tồn như tuổi, tình trạng di căn hạch, và điều trị nội tiết.

KẾT LUẬN

Ung thư vú giai đoạn sớm được điều trị bảo tồn tại Bệnh viện Ung bướu TPHCM có kết quả sống còn cao. Phương pháp này nên được tiếp tục triển khai trong tương lai nhằm tăng cường khả năng bảo tồn tuyến vú cũng như nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Đỗ Thùy Giang và CS (2008), "Phẫu thuật bảo tồn điều trị carcinôm vú giai đoạn I-II tại BV Ung bướu TPHCM: kết quả về mặt ung

thư học", Y học TP. Hồ Chí Minh. 12(4), tr. 289-299.

2. Anderson K. C. et al. (2009), "NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma", J Natl Compr Canc Netw. 7 (9), pp. 908-942.
3. Anderson Stewart J. et al. (2009), "Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Patients Treated by Breast-Conserving Therapy in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols of Node-Negative Breast Cancer", Journal of Clinical Oncology. 27 (15), pp. 2466-2473.
4. Bauer K. R. et al. (2007), "Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry", Cancer. 109 (9), pp. 1721-1728.
5. Beadle B. M., Woodward Wendy A. , Buchholz Thomas A. (2011), "The Impact of Age on Outcome in Early-Stage Breast Cancer", Semin Radiat Oncol. 21 (1), pp. 26-34.
6. Canello G. et al. (2010), "Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer", Ann Oncol. 21 (10), pp. 1974-1981.
7. Cao J. Q., Olson R. A. , Tyldesley S. K. (2013), "Comparison of recurrence and survival rates after breast-conserving therapy and mastectomy in young women with breast cancer", Current Oncology. 20 (6), pp. e593-e601.
8. Carey L. A. et al. (2006), "Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study", Jama. 295 (21), pp. 2492-2502.
9. Checka C. M. et al. (2012), "The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening", AJR Am J Roentgenol. 198 (3), pp. W292-295.
10. Chia S. K. et al. (2007), "The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer", Cancer. 110 (5), pp. 973-979.
11. Coen J. J. et al. (2003), "Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy", Int J Radiat Oncol Biol Phys. 55 (5), pp. 1209-1215.

12. Connor CS Touijer AK, Krishnan L, Mayo MS . (2000), "Local recurrence following breast conservation therapy in African-American women with invasive breast cancer", *Am J Surg.*;179, pp. 22-26.
13. Coulombe G. et al. (2007), "Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women?", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 67 (5), pp. 1282-1290.
14. Cummings M. C. et al. (2014), "Metastatic progression of breast cancer: insights from 50 years of autopsies", *The Journal of Pathology.* 232 (1), pp. 23-31.
15. Dafni U. et al. (2010), "Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece", *Breast Cancer Res Treat.* 119 (3), pp. 621-631.
16. Darby S. et al. (2011), "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials", *Lancet.* 378 (9804), pp. 1707-1716.
17. Devolli-Disha E. et al. (2009), "Comparative accuracy of mammography and ultrasound in women with breast symptoms according to age and breast density", *Bosn J Basic Med Sci.* 9 (2), pp. 131-136.
18. Emi Y. et al. (2002), "Metastatic breast cancer with HER2/neu-positive cells tends to have a morbid prognosis", *Surgery.* 131 (1 Suppl), pp. S217-221.
19. Fisher B. et al. (2002), "Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less", *J Clin Oncol.* 20 (20), pp. 4141-4149.
20. Fortin A. et al. (2006), "The impact of the number of excised axillary nodes and of the percentage of involved nodes on regional nodal failure in patients treated by breast-conserving surgery with or without regional irradiation", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65 (1), pp. 33-39.
21. Gennari A. et al. (2005), "Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies", *Cancer.* 104 (8), pp. 1742-1750.
22. Greenberg P. A. et al. (1996), "Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer", *J Clin Oncol.* 14 (8), pp. 2197-2205.
23. Grills I. S. et al. (2003), "Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56 (3), pp. 658-670.
24. Hayes D. F. et al. (2006), "Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival", *Clin Cancer Res.* 12 (14 Pt 1), pp. 4218-4224.
25. Kim K. J. et al. (2005), "Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy", *Jpn J Clin Oncol.* 35 (3), pp. 126-133.
26. Lee J. H. et al. (2015), "Independent Prognostic Factors for Overall Survival after Salvage Operation for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Following Breast-Conserving Surgery", *Journal of Breast Cancer.* 18 (4), pp. 386-393.
27. Negenborn V. L., et al. (2017), "Breast-conserving therapy for breast cancer: Cosmetic results and options for delayed reconstruction", *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 70(10), pp. 1336-1344.
28. Nixon A. J. et al. (1994), "Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer", *J Clin Oncol.* 12 (5), pp. 888-894.
29. Pan X. B. et al. (2017), "Systematic review and meta-analysis of the efficacy of breast conservation therapy followed by radiotherapy in four breast cancer subtypes", *Oncotarget.* 8 (34), pp. 57414-57420.
30. Plesca M. et al. (2016), "Evolution of radical mastectomy for breast cancer", *Journal of Medicine and Life.* 9 (2), pp. 183-186.
31. Poggi M. M. et al. (2003), "Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial", *Cancer.* 98 (4), pp. 697-702.
32. Stuart-Harris R. et al. (2009), "The prognostic significance of single hormone receptor positive metastatic breast cancer: an analysis of three randomised phase III trials of aromatase inhibitors", *Breast.* 18 (6), pp. 351-355.

33. Tazhibi M., Fayaz M. , Mokarian F. (2013), "Detection of prognostic factors in metastatic breast cancer", *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 18 (4), pp. 283-290.
34. Van der Sangen M. J. C. et al. (2006), "The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma", *European Journal of Surgical Oncology*. 32 (1), pp. 34-38.
35. Veronesi U. et al. (2002), "Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer", *New England Journal of Medicine*. 347 (16), pp. 1227-1232.
36. Werkhoven E. V., Hart G. , Tinteren H. V. et al. (2011), "Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 boost versus no boost trial", *Radiother Oncol*. 100, pp. 101-107.
37. Wong F. Y. et al. (2018), "Age exerts a continuous effect in the outcomes of Asian breast cancer patients treated with breast-conserving therapy", *Cancer Commun (Lond)*. 38 (1), pp. 39.

YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG SỐNG THÊM UNG THƯ VÚ CÓ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH TÁI PHÁT DI CĂN

VŨ HỒNG THĂNG¹, HOÀNG MINH CƯỜNG², NGHIÊM THỊ THANH³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính tái phát di căn.

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 95 bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính tái phát di căn được điều trị tại bệnh viện K.

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

Kết quả: Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm BN được nghiên cứu là 22,9 tháng (95% CI: 17,7- 28,1) và trung vị sống thêm toàn bộ là 39,4 tháng (95% CI: 35,1 – 43,6). Không có mối liên quan giữa thời gian sống thêm với có hay không điều trị hóa chất, giữa các thể mô bệnh học và tình trạng CA15-3 khi tái phát di căn. Nhóm có di căn nhiều cơ quan, di căn tạng, độ mô học III có trung vị thời gian sống thêm ngắn hơn.

Kết luận: Bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính cho tiên lượng tốt hơn về thời gian sống thêm kể cả giai đoạn tái phát di căn.

Từ khóa: Ung thư vú, thụ thể nội tiết, tái phát di căn.

ABSTRACT

Aims: To assess the results of treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer recurrence.

Population and Methods: Retrospective study with longitudinal follow-up 95 patients who has hormone receptor-positive metastatic breast cancer recurrence treated in Viet Nam National Cancer Hospital.

Results: Median progression free survival and median overall survival were 22.9 months (95% CI: 17,7- 28,1) and 39,4 months (95% CI: 35,1- 43,6). Survival time was no correlation between chemotherapy or non-chemotherapy, between histopathologic type and between CA15-3 levels in metastatic and recurrent breast cancer. Medium survival time was less in group of multi-organ metastases, histological grade III.

Conclusion: Hormone receptor-positive breast cancer have better prognosis for survival, including metastatic recurrence

Keyword: Recurrence breast cancer, positive hormone receptor, metastasis

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong UTV nguyên phát, điều trị hỗ trợ nội tiết ở những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính kết quả đáp ứng là 60 - 80%. Tuy nhiên vẫn có khoảng 20% trường hợp ung thư vú xuất hiện tái phát hay di căn xa trong nhóm thụ thể nội tiết dương tính có điều trị hỗ trợ bằng tamoxifen^{[1],[2],[3]}.

Tái phát, di căn là đặc tính quan trọng của ung thư, tuy nhiên phụ thuộc vào nhiều yếu tố của bệnh. Tái phát, di căn ở BN UTV có điều trị nội tiết hỗ trợ

có thể xảy ra ngay trong thời gian điều trị hoặc sau khi kết thúc 5 năm. Cho đến nay thì việc điều trị ung thư vú tái phát, di căn vẫn còn gặp nhiều khó khăn. Mục đích chính của việc điều trị ở giai đoạn này là kéo dài thời gian sống thêm, cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm nhẹ triệu chứng. Sự lựa chọn phương pháp điều trị được cân nhắc trên cơ sở tính chất phát triển nhanh hay chậm của bệnh, vị trí di căn, đặc tính sinh học của khối u và thể trạng của bệnh nhân. Mặc dù đã có những nghiên cứu về kết quả điều trị của UTV ở các giai đoạn khác nhau với

¹ PGS.TS. Bộ môn Ung thư Đại học Y Hà Nội - Khoa Điều trị Nội 4 - Bệnh viện K

² ThS.BS. Bộ môn Ung thư Đại học Y Thái Nguyên

³ ThS.BS. Bệnh viện Bắc Ninh

các yếu tố tiên lượng khác nhau. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về nhóm bệnh nhân UTV có thụ thể nội tiết dương tính tái phát di căn sau khi có điều trị nội tiết. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: "Đánh giá kết quả điều trị ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính tái phát di căn".

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 95 bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính tái phát di căn được điều trị tại bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư vú bằng kết quả mô bệnh học, có thụ thể nội tiết dương tính (ER và/hoặc PR dương tính).

Đã được điều trị triệt căn bằng phẫu thuật, điều trị hóa chất và tia xạ sau phẫu thuật theo chỉ định. Điều trị bổ trợ bằng nội tiết bậc một tamoxifen 20mg/ngày đến khi phát hiện tái phát, di căn.

Chẩn đoán tái phát, di căn và được điều trị tiếp bằng hóa chất có nhóm Taxanes và/ hoặc nội tiết.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân ung thư vú di căn não, chèn ép tủy có rối loạn cơ tròn.

Bệnh nhân có HER2 dương tính và được điều trị bằng trastuzumab sau khi TPDC.

Bệnh nhân bỏ dở điều trị, bị các bệnh nội khoa nặng nề khác.

Phương pháp nghiên cứu

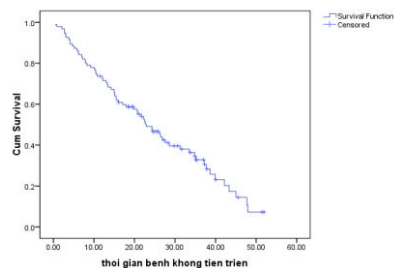
Mô tả hồi cứu, có theo dõi dọc.

KẾT QUẢ

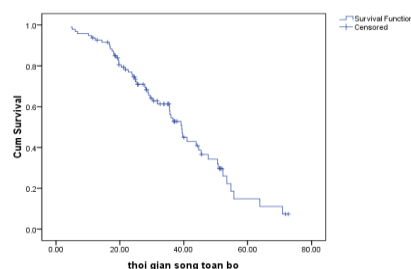
Bảng 1. Các phương pháp điều trị tái phát, di căn

Phương thức điều trị	n	Tỷ lệ (%)
Hóa chất đơn thuần	19	20
Nội tiết đơn thuần	23	24,2
Hóa chất + nội tiết	39	41,1
Hóa chất/nội tiết + phẫu thuật	10	10,5
Hóa chất/nội tiết + xạ trị	4	4,2
Tổng số	95	100

Nhận xét: Hơn 40% bệnh nhân được điều trị bước một TPDC bằng hóa chất, sau đó duy trì nội tiết. Chỉ có 4/95 BN có điều trị xạ trị khi TPDC.



Biểu đồ 1. Thời gian sống bệnh không tiến triển (tháng)



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)

Nhận xét: Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm BN được nghiên cứu là 22,9 tháng (95% CI: 17,7- 28,1). Trung vị sống thêm toàn bộ của nhóm BN được nghiên cứu là 39,4 tháng (95% CI: 35,1-43,6).

Mối liên quan giữa sống thêm với một số yếu tố

Bảng 2. Liên quan sống thêm và phương pháp điều trị sau TPDC

	PFS/OS	n	Trung vị (tháng)	95% CI	Giá trị p
PFS	Có điều trị hóa chất	71	21,7	14,8 - 28,6	0,145
	Không điều trị hóa chất	24	26,8	24,1 - 29,6	
OS	Có điều trị hóa chất	71	36,6	27,8 - 45,5	0,704
	Không điều trị hóa chất	24	39,5	29,1 - 49,9	

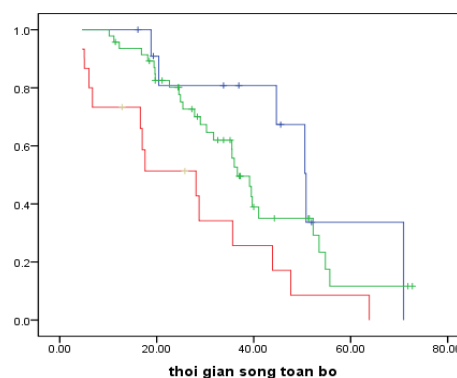
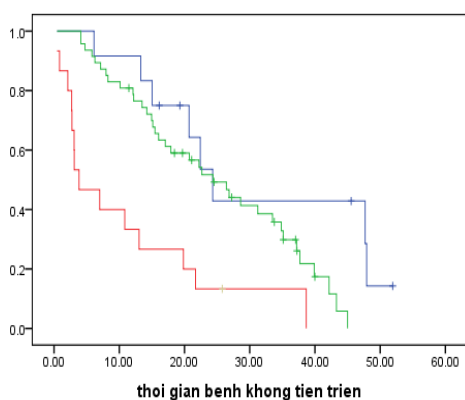
Nhận xét: Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ của nhóm có điều trị hóa chất so với nhóm không điều trị hóa chất lần lượt là 21,7 tháng so với 26,8 tháng (p=0,145) và 36,6 tháng so với 39,5 tháng. Có thể thấy các bệnh nhân ở nhóm điều trị nội tiết có xu hướng có thời gian sống thêm dài hơn, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Liên quan giữa mô bệnh học và thời gian sống thêm

PFS/ OS	n	Trung vị (tháng)	95% CI	Giá trị p	
PFS	Thẻ OXN	72	21,7	17,0 - 26,7	0,189
	Thẻ tiểu thùy XN	10	25,3	16,8 - 34,4	
	Khác	13	27,6	18,1 - 37,2	

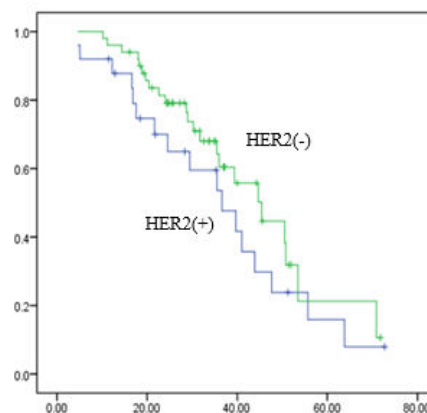
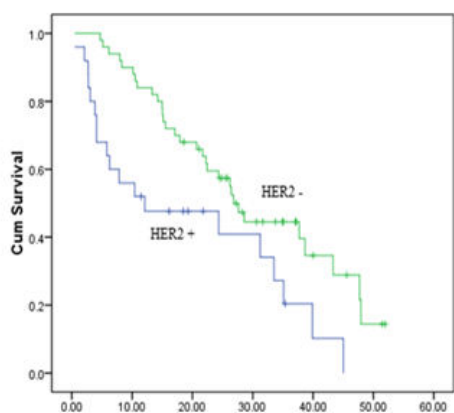
	Thẻ OXN	72	36,6	32,5 - 40,8	
OS	Thẻ tiểu thùy XN	10	42,4	26,5 - 58,6	0,494
	Khác	13	45,5	28,6 - 62,4	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa các nhóm mô bệnh học là không có sự khác biệt với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3. Liên quan giữa sống thêm với độ mô học

Nhận xét: Trung vị sống thêm không tiến triển của nhóm có độ mô học III (4,8 tháng) thấp hơn so với nhóm có độ mô học I và II (24,4 và 24,3 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

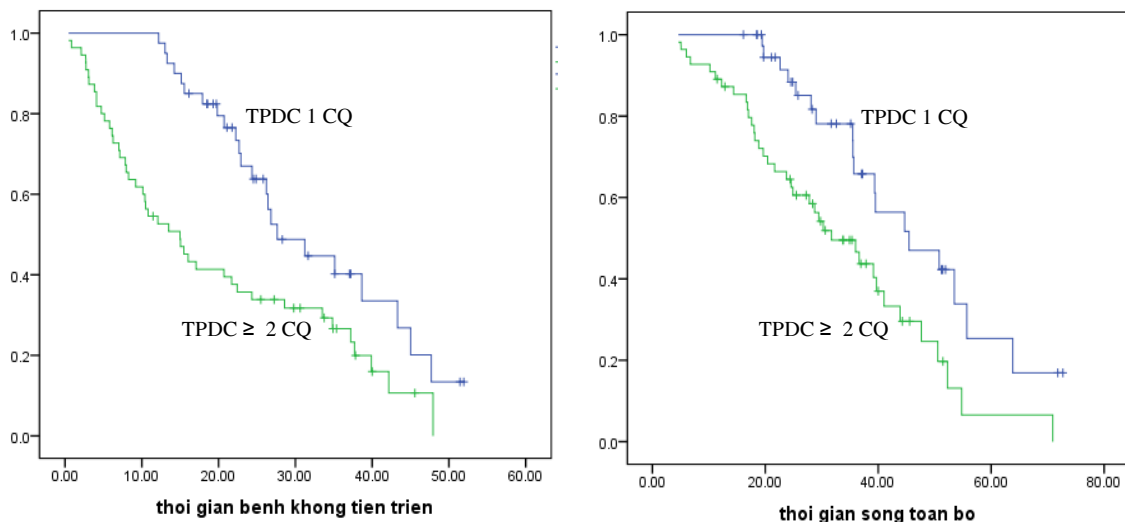


Thời gian sống bệnh không tiến triển (tháng)

Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)

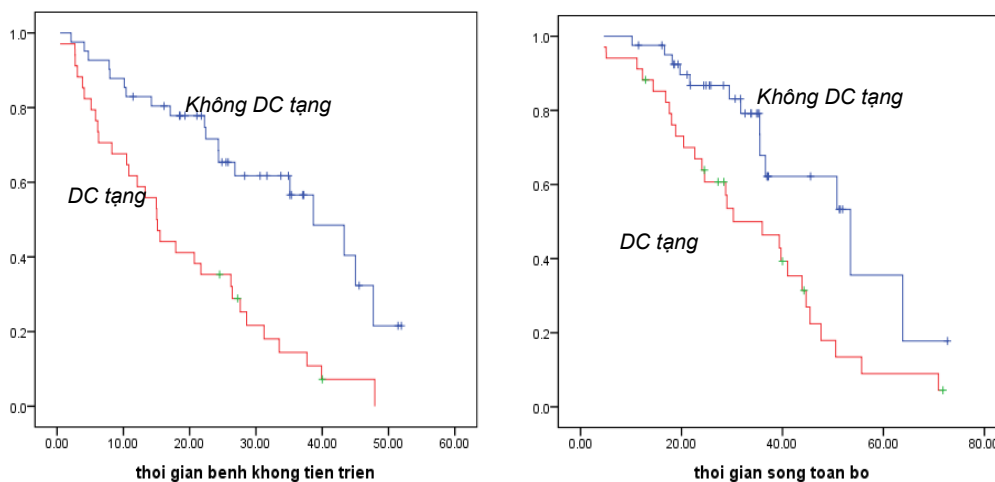
Biểu đồ 4. Liên quan giữa sống thêm với tình trạng HER2

Nhận xét: Không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm có HER2 dương tính với nhóm có HER2 âm tính (36,6 so với 45,5 tháng) với $p = 0,245$.



Biểu đồ 5. Liên quan thời gian sống thêm với số cơ quan TPDC

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có di căn 1 cơ quan trở lên có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 27,6 tháng và thời gian sống thêm toàn bộ là 45,5 tháng, dài hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân di căn từ hai cơ quan trở lên (15 tháng và 31,7 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,000$ và $p=0,004$.



Biểu đồ 6. Liên quan giữa sống thêm với vị trí di căn

Nhận xét: Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ của nhóm có di căn tạng (gan và/ hoặc phổi) lần lượt là 15 tháng và 32,3 tháng, thấp hơn so với nhóm không có di căn tạng là 38,6 tháng và 50,4 tháng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ($p=0,000$ và $p=0,006$).

Bảng 4. Liên quan giữa sống thêm với tình trạng CA15-3

CA15-3	n	Trung vị PFS (tháng)	Giá trị p	Trung vị OS (tháng)	Giá trị p
CA15-3 bình thường	36	31,2	0,246	43,9	0,27
CA15-3 tăng	59	20,0		36	

Nhận xét: Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có tăng CA15-3 thấp hơn so với nhóm BN có CA15-3 bình thường tại thời điểm TPDC. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

Các phương pháp điều trị sau tái phát, di căn

Mục tiêu của điều trị UTV tái phát di căn là kéo dài thời gian sống thêm, giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống. Đối với UTV giai đoạn này, điều trị hệ thống bằng hóa chất, nội tiết là chủ đạo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm được điều trị bằng hóa chất sau đó duy trì nội tiết chiếm tỷ lệ cao nhất với 41,1%. Chỉ có 4 bệnh nhân có xạ trị kết hợp hóa chất hoặc nội tiết, trong đó có 2 trường hợp xạ cột sống giảm đau và 2 trường hợp xạ trị lại do bệnh tái phát tại chỗ tại vùng. Có 10,5% bệnh nhân có phẫu thuật khi bệnh tái phát di căn, đây đều là những trường hợp bệnh tái phát sau phẫu thuật bảo tồn tuyến vú, những bệnh nhân này sau khi tái phát đều được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú và điều trị hóa chất.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

Tất cả các bệnh nhân đều được điều trị hệ thống bước 1 cho tái phát, di căn với hóa chất có Taxan hoặc nội tiết (có hoặc không điều trị phẫu thuật, xạ trị) theo đúng chỉ định. Thời gian theo dõi trung bình là 31,5 tháng, dài nhất là 72 tháng, ngắn nhất là 5 tháng. Theo biểu đồ 3.6 và 3.7, trung vị sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm BN được nghiên cứu là 22,9 tháng (95% CI: 17,7- 28,1) và trung vị sống thêm toàn bộ là 39,4 tháng (95% CI: 35,1 - 43,6). Nghiên cứu của Sledge (2003) trên 367 bệnh nhân ung thư vú di căn cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 22,4 tháng và trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 8,2 tháng với nhóm được điều trị hóa chất có taxan^[4]. Kết quả này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi bởi đối tượng nghiên cứu của tác giả là ung thư vú di căn xa sau điều trị nói chung và bao gồm cả điều trị bước 1 và các bước điều trị sau cho di căn. Nghiên cứu của Harris và CS (2003) cho thấy tỉ lệ bệnh nhân chỉ có tái phát tại chỗ tại vùng có thời

gian sống thêm 5 năm 69%, còn có tái phát tại chỗ, tại vùng kèm di căn xa thì chỉ có 12%^{[6],[5]}.

Như vậy, có thể thấy rằng nhóm bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính cho tiên lượng tốt hơn về thời gian sống thêm so với nhóm còn lại kể cả khi bệnh đã tái phát di căn.

Một số yếu tố liên quan với sống thêm

Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ của nhóm có điều trị hóa chất so với nhóm không điều trị hóa chất lần lượt là 21,7 tháng so với 26,8 tháng ($p=0,145$) và 36,6 tháng so với 39,5 tháng. Có thể thấy các bệnh nhân ở nhóm điều trị nội tiết có xu hướng có thời gian sống thêm dài hơn, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Từ đó cũng có thể kết luận rằng chỉ định điều trị hóa chất ở nhóm bệnh nhân thích hợp sẽ mang lại hiệu quả cải thiện thời gian sống thêm.

Thể ồng xâm nhập là thể mô bệnh học hay gặp nhất trong ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính tái phát, di căn. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm có mô bệnh học là thể OXN ngắn hơn so với 2 nhóm còn lại (21,7 tháng so với 25,3 và 27,6 tháng). Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê.

Độ mô học

Độ mô học I và II có trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn đáng kể so với độ mô học III (24,4 tháng và 24,3 tháng so với 4,8 tháng). Trung vị sống thêm không bệnh của nhóm có độ mô học I (50,8 tháng) và II (36,6 tháng) cũng cao hơn so với độ mô học III (28,1 tháng), sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê. Theo nghiên cứu của Bruno và CS (2005) cho kết quả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tương ứng với độ mô học: độ I là 8,1 tháng, độ II là 7,9 tháng và độ III là 4,5 tháng. Như vậy có thể kết luận, độ mô học càng cao thì thời gian sống thêm càng ngắn^{[6],[7]}.

Sự bộc lộ quá mức HER2 làm cho ung thư vú có tiên lượng xấu hơn, tăng tỷ lệ kháng nội tiết, giảm tỷ lệ đáp ứng với hóa chất, làm giảm thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ nói chung. Theo nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có HER2 âm tính có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ (27,6 tháng và 45,5 tháng) dài hơn đáng kể so với nhóm có HER2 dương tính (12,1 và 36,6 tháng). Sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$, tuy nhiên lại không có sự khác biệt giữa thời gian sống thêm toàn bộ của hai nhóm này ($p=0,245$).

Nhóm bệnh nhân có di căn 1 cơ quan trở lên có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 27,6

tháng và thời gian sống thêm toàn bộ là 45,5 tháng, dài hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân di căn từ hai cơ quan trở lên (15 tháng và 31,7 tháng). Sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ của 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p=0,000$ và $p=0,004$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 41/95 bệnh nhân có di căn tạng (gan và, hoặc phổi). Sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có di căn tạng này thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân không có di căn tạng (15 tháng so với 38,6 tháng và 32,6 tháng so với 50,4 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,000$ và $p=0,006$. Có thể thấy dù là nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính thì khi có di căn tạng cũng là một yếu tố tiên lượng rất xấu.

Nhóm bệnh nhân có tăng CA15-3 tại thời điểm tái phát, di căn có trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 20 tháng thấp hơn nhóm có CA15-3 bình thường là 31,2 tháng. Trung vị sống thêm toàn bộ cũng tương tự, cao hơn ở nhóm có CA15-3 bình thường. Tuy nhiên sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa hai nhóm là không có sự ý nghĩa thống kê. Do vậy, nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm được mối liên quan giữa tình trạng CA15-3 với sống thêm ở bệnh nhân ung thư vú có TTNT dương tính tái phát, di căn.

KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính cho tiên lượng tốt hơn về thời gian sống thêm kể cả giai đoạn tái phát di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998). Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet*, 351: 1451-67.
2. Trần Thị Tuyết Mai (2013). Kết quả điều trị hỗ trợ ung thư vú ở phụ nữ có điều trị hỗ trợ bằng Tamoxifen kết hợp Goserelin, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
3. Love R, Nguyen Ba Duc, Nguyen Cong Binh et al (2003). Postmastectomy radiotherapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with breast cancer treated in adjuvant hormonal therapy study. *Int.J Radiation Oncology Bio. Phys*, 56 (3): 697 - 703.
4. Sledge G.W, Neuberger D, Bernardo P et al (2003). 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*, 21 (4): 588-92.
5. Harris E. E, Hwang W. T, Seyednejad F, et al (2003). Prognosis after regional lymph node recurrence in patients with stage I-II breast carcinoma treated with breast conservation therapy. *Cancer*, 98 (10): 2144-51.
6. 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.
7. Đinh Thị Lan Anh (2016). Đánh giá hiệu quả phác đồ vinorelbine đơn chất trên bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.

LOẠT CA LÂM SÀNG ỨNG DỤNG KỸ THUẬT ONCOPLASTIC TRONG PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN SỚM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

NGUYỄN QUANG TRUNG¹, VŨ ĐÌNH GIÁP² VÀ CS

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chúng tôi tiến hành khảo sát này nhằm đem lại một cách nhìn tổng quan về một phẫu thuật mới trong ung thư vú giai đoạn sớm cũng như kết quả hậu phẫu của phẫu thuật tạo hình trong ung thư vú (OPS) tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

Phương pháp: Từ 8/2017- 10/2018 chúng tôi đã tiến hành phẫu thuật cho 26 trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm bằng kỹ thuật OPS. Tất cả các bệnh nhân được đánh giá kỹ bằng lâm sàng, cận lâm sàng và lựa chọn bệnh nhân phù hợp đúng chỉ định của phẫu thuật bảo tồn. Các bệnh nhân được theo dõi tiến cứu, được lưu lại thông tin và hình ảnh trước và sau phẫu thuật.

Kết quả: Tất cả các bệnh nhân đều là ung thư vú giai đoạn sớm, Độ tuổi từ 29 - 67. Các bệnh nhân được làm sinh thiết hạch cửa, sau đó phẫu thuật bảo tồn. Có 38,5% số bệnh nhân đạt kết quả đẹp, 53,8% đạt kết quả tốt, 2 trường hợp trung bình theo thang điểm Lowry – Carson. Không có bệnh nhân có biến chứng thiếu dưỡng hay nhiễm khuẩn vết mổ.

Kết Luận: OPS kỹ thuật mới, tiên tiến, áp dụng khả thi và có hiệu quả cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm tại bệnh viện ung bướu nghệ an.

Từ khóa: Phẫu thuật tạo hình trong ung thư vú.

ABSTRACT

Case series of using oncoplastic surgery in treatment of early stage breast cancer at Nghe An Oncology Hospital

Purpose: We conducted this study to bring an overview of a new surgery technique for early stage breast cancer, as well as postoperative results of oncoplastic surgery (OPS) in breast cancer at Nghe An Oncology Hospital.

Methods: We performed OPS for 26 patients with early stage breast cancer from 8/2017 to 10/2018. All patients were thoroughly evaluated using clinical and laboratory examinations, and suitably selected according to the indications of breast-conserving surgery. The patients were prospectively followed, pre- and post-operative information and images were collected.

Results: All patients were in the early stage of breast cancer, with the age ranging from 29 to 67. The patients had sentinel node biopsy, and then breast-conserving surgery. The results were excellent in 38,5%, good in 53,8% and moderate in 2 case according to Lowry – Carson Score. No patients had tissue hypoperfusion or wound infection.

Conclusion: OPS is a new, innovative, applicable and effective procedure for patients with early stage breast cancer at Nghe An Oncology Hospital.

Keywords: Breast Oncoplastic Surgery

¹ TS. Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

² ThS.BS. Khoa Ngoại - Vú - Phụ Khoa - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú được điều trị bao gồm nhiều mô thức: phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, nội tiết và điều trị đích. Trong đó điều trị phẫu thuật đóng vai trò quan trọng nhất, đặc biệt đối với các trường hợp giai đoạn sớm. Bắt đầu từ phẫu thuật Halsted (1894). Sau đó Patey đưa ra phương pháp phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ cải biên và nạo vét hạch nách. Tiếp đó là sự phát triển của phẫu thuật bảo tồn đã đem lại giá trị thẩm mỹ cho bệnh nhân tránh sự mặc cảm về khiếm khuyết hình thể của mình. Tuy vậy phẫu thuật bảo tồn được triển khai người ta chú trọng đến việc kiểm soát tại chỗ nên việc cắt rộng tại chỗ là rất phổ biến, hậu quả để lại là tuyến vú còn lại sau phẫu thuật bị biến dạng nhiều do thiếu hụt nhu mô vú, da vú hay biến dạng quầng núm vú^[1].

Khái niệm phẫu thuật tạo hình trong ung thư vú (Oncoplastic Surgery – OPS) được đưa ra không phải chỉ dừng lại ở các kỹ thuật ngoại khoa đơn thuần mà ở mức cao hơn, nó đáp ứng được các yêu cầu vừa mang lại chất lượng điều trị vừa chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư. Ngày nay OPS được xem như là một tiêu chuẩn mới trong điều trị ung thư vú, nó bao gồm các kỹ thuật hợp lý phẫu thuật ung thư vú áp dụng cho các tình huống lâm sàng khác nhau nhằm đảm bảo diện cắt sạch kết hợp với việc tân dụng tốt nhất các kỹ thuật tạo hình để đạt được hiệu quả thẩm mỹ cao nhất và giảm thiểu các biến chứng. Kết quả phẫu thuật mang lại giá trị thẩm mỹ cao mà không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị bệnh sau mổ cũng như tỷ lệ tái phát tại chỗ và đặc biệt không ảnh hưởng đến khả năng sống thêm sau mổ của bệnh nhân^[2].

Theo hiểu biết của chúng tôi thì ở Việt Nam hiện nay có rất ít các báo cáo về việc áp dụng các kỹ thuật OPS trong phẫu thuật ung thư vú. Vì vậy chúng tôi thực hiện khảo sát này nhằm tổng kết loạt ca và đưa ra cái nhìn tổng quan nhất về kỹ thuật OPS đang được thực hiện tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Các kỹ thuật phẫu thuật oncoplastic được mô tả dưới đây sẽ tránh được phẫu thuật cắt bỏ vú ở những bệnh nhân được lựa chọn cẩn thận, đạt được tỷ lệ cắt bỏ rộng hơn và do đó làm giảm nguy cơ tái phát cục bộ và do đó tạo ra những kết quả thẩm mỹ tốt.

Chỉ định và chống chỉ định^[3].

Chỉ định

- Phẫu thuật cắt bỏ trên 20% thể tích vú.
- Tuyến vú lớn.

Hai vú bất đối xứng hoặc sa trễ nhiều.

Những trường hợp phải cắt rộng da bên trong khu vực tạo hình.

Các khối u nằm ở trung tâm, phía trong hoặc phía dưới vú.

Bệnh nhân đã được phẫu thuật tạo hình trước đó ở vú.

Chống chỉ định (tương đối)

U lan rộng ở nửa tuyến vú.

Tuyến vú quá nhỏ, không có sa trễ.

Tuyến vú đã xạ trị trước đó.

Người nghiện thuốc lá nặng hoặc đái tháo đường nặng.

Những trường hợp phải cắt rộng da lan rộng quá khu vực tạo hình.

Những bệnh nhân kỳ vọng quá cao đối với kỹ thuật tạo hình.

Phẫu thuật này cũng cần tuân thủ các chống chỉ định của phẫu thuật bảo tồn như T4, u đa trung tâm, canxi hóa ác tính lan tỏa ở vú...

Một số giải pháp kỹ thuật theo vị trí giải phẫu^[4]:

Vị trí 9-11 giờ (trên trong): Kỹ thuật Round block; kỹ thuật Rotation flap hay có thể sử dụng kỹ thuật Batwin trường hợp khối u gần với trung tâm.

Vị trí 12h: Kỹ thuật Round block hay Kỹ thuật wise pattern

Vị trí 1-2h (trên ngoài): Các kỹ thuật tạo hình bên như kỹ thuật tạo hình chiếc vợt tennis.

Vị trí 5-7h: Kỹ thuật wise type (chữ T đảo ngược) hay Vertical reduction.

Vị trí 4-5h (dưới ngoài): Kỹ thuật tạo hình chữ J và các kỹ thuật như ở vị trí 5-7h.

Vị trí 7-8h (dưới trong): Kỹ thuật tạo hình chữ V và các kỹ thuật như ở vị trí 5-7h.

-Vị trí trung tâm: Kỹ thuật Grisotti, batwing và hemibatwing

Kết quả thẩm mỹ

Hình dáng tuyến vú sau mổ (đẹp, trung bình, xấu) dựa trên quan sát và đánh giá theo thang điểm Lowry - Carson sau đấy cộng lại và lấy điểm chia trung bình:

Yếu tố	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Thể tích vú	Mất cân xứng rõ	Mất cân xứng nhẹ	Cân đối
Đường cong vú	Biến dạng rõ đường cong	Biến dạng nhẹ đường cong	Đường cong tự nhiên, cân đối

Vị trí mô vú	Lệch rõ	Lệch nhẹ	Cân xứng
Nếp dưới vú	Không nhận ra	nhận ra nhưng không đối xứng	Rõ, cân xứng

Xếp loại

- + Đẹp : 7 - 8 điểm
- + Tốt : 6 - 6,9 điểm
- + Trung bình : 5 – 5,9 điểm
- + Kém < 5 điểm

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 26 bệnh nhân nữ ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn 0, I, II, đồng ý được phẫu thuật Oncoplastic tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 8/2017 đến tháng 10/2018.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu có can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Các bước tiến hành

Tất cả các bệnh nhân đều có kết quả giải phẫu bệnh là carcinoma tuyến vú bằng sinh thiết kim lõi trước mổ.

Được xếp giai đoạn trước mổ từ giai đoạn 0- IIA.

Được làm đầy đủ xét nghiệm trước mổ, chụp CLVT 64 dãy để xác định chắc chắn kích thước u, vị trí u, xâm lấn u và số lượng 01 u.

Bệnh nhân được tư vấn kỹ về phương pháp phẫu thuật. Đo đạc và vẽ hình trước mổ.

Được sinh thiết hạch cửa bằng chất chỉ thị màu và đồng vị phóng xạ Tc99m với đầu dò Gamma probe trước khi cắt u.

KẾT QUẢ

Từ 8/2017- 10/2018 chúng tôi đã tiến hành trên 26 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn và thu được các kết quả.

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng đặc điểm tuổi và kích thước u

Tuổi trung bình (n=26)	45,77 ± 8,95
Kích thước u trung bình	20,07 ± 2,33 mm

Vị trí tổn thương

Vị trí tổn thương	n	Tỷ lệ (%)
¼ trên ngoài	11	42,3
¼ trên trong	4	15,4
¼ dưới ngoài	6	23,1
¼ dưới trong	4	15,4
Trung tâm	1	3,8
Tổng số	26	100,0

Giai đoạn bệnh và mô bệnh học

Giai đoạn bệnh	n	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn 0	2	7,7
Giai đoạn I	8	30,8
Giai đoạn IIA	12	46,1
Giai đoạn IIB	4	15,4

Loại mô bệnh học	n	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập	21	80,8
Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập	3	11,5
Ung thư biểu mô thể nội ống	2	7,7

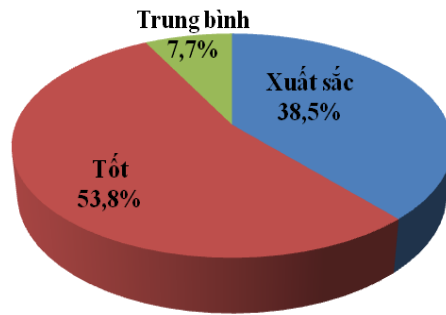
Phân độ mô học	n	Tỷ lệ (%)
Độ I	2	7,7
Độ II	19	73,1
Độ III	5	19,2
Tổng số	26	100,0

Kết quả sớm phẫu thuật oncoplastic

Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật	n	Tỷ lệ (%)
Kĩ thuật tạo hình vạt Tennis	10	38,5
Kĩ thuật Batwing	4	15,4
Kĩ thuật Rotation flap	2	7,7
Kĩ thuật wise type (đảo ngược T)	2	7,7
Kĩ thuật wise type (đảo ngược T) + thu gọn vú đối bên	3	11,5
Kĩ thuật tạo hình chữ J	3	11,5
Kĩ thuật tạo hình chữ V	2	7,7
Tổng	26	100

Kết quả thẩm mỹ



Đánh giá diện cắt

	Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	SD
Biên độ diện cắt (cm)	1,5	3,2	2	0,6

Biến chứng

Biến chứng sau mổ	n	Tỷ lệ (%)
Chảy máu	1	3,8
Động dịch	2	7,7
Không biến chứng	23	88,5
Tổng số	26	100

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA

Phương pháp Rotation flap (U vị trí ¼ trên trong) (3 bn)



Trước PT



Ngày T7 sau PT

BN. PHAN THỊ Đ.62T

Kỹ thuật wise type (đào ngược T) + thu gọn



Trước PT



.....Ngày T7 sau PT



.....Sau PT 2 tháng

BN. PHẠM THỊ Q. 47T

Kỹ Thuật tạo hình vệt Tennis



Kỹ thuật hình chữ V



Trước PT



Trong PT



Sau PT 3 ngày



Sau PT 7 ngày

BN. TRẦN THỊ B. 67T

Kỹ thuật tạo hình Hemibatwing



Trước PT



Sau PT 7 ngày

BN. TRẦN THỊ L.47

BÀN LUẬN

Sự phát triển của OPS không phải chỉ dừng lại ở các kỹ thuật ngoại khoa đơn thuần mà ở mức cao hơn, nó đáp ứng được các yêu cầu tường chừng như đối lập nhau để mang lại chất lượng điều trị, chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư vú, đó là về ung thư học có xu hướng cắt rộng rãi để đảm bảo tính triệt căn để điều trị còn về phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ có xu hướng bảo tồn để có thể đem lại hiệu quả thẩm mỹ cao nhất.

Kết quả thẩm mỹ ngay sau mổ trong nghiên cứu này cho thấy: tỷ lệ xuất sắc đạt 38,5%, kết quả tốt đạt 53,8%, trung bình đạt 7,7% và không có kém. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chan S.W với 162 bệnh nhân cho kết quả xuất sắc + tốt là 94%^[5]. Kết quả các nghiên cứu khác cũng cho kết quả rất tốt về thẩm mỹ. Đặc biệt là khi so sánh với phẫu thuật bảo tồn vú thông thường. Kết quả nghiên cứu của Lim G và cộng sự về phẫu thuật oncoplastic cho kết quả xuất sắc và tốt là 94,7%^[6].

Lập kế hoạch & Lựa chọn đường rạch da. Lựa chọn bệnh nhân phù hợp và lập kế hoạch cẩn thận là hai điều kiện tiên quyết cần thiết trước khi thực hiện phẫu thuật. Kết quả thẩm mỹ không tốt sau khi phẫu thuật bảo tồn vú xảy ra do sự kết hợp của các yếu tố như vết rạch được đặt sai, kỹ thuật phẫu thuật kém dẫn đến sai sót về tuyến vú cục bộ và vết sẹo. Sự lựa chọn vết rạch là rất quan trọng^[3].

Về diện cắt trong phẫu thuật OPS vú: Tình trạng diện cắt được định nghĩa nhờ quan sát kính hiển vi đánh giá khoảng cách giữa tế bào ung thư và mực đánh dấu mẫu vật cắt bỏ. Biên độ diện cắt trung bình so với tổn thương của nghiên cứu chúng tôi $2 \pm 0,6\text{cm}$. Trường hợp ít nhất là 1,5cm và lớn nhất là 3,2cm. So với các nghiên cứu về phẫu thuật bảo tồn thông thường biên độ diện cắt của chúng tôi lớn hơn nhiều. Theo nghiên cứu của Chauhan A thì biên độ diện cắt trung bình của phẫu thuật oncoplastic là $1,4 \pm 0,5\text{cm}$ trong khi trong phẫu thuật bảo tồn thông thường thì biên độ diện cắt trung bình là $0,6 \pm 0,2\text{cm}$ ^[7]. Điều đó cho thấy ưu điểm rõ rệt của phẫu thuật oncoplastic vừa cắt được rộng rãi tổn thương vừa đảm bảo thẩm mỹ. Sinh thiết tức thì diện cắt được thực hiện cả trên 26 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi. Không có trường hợp nào có kết quả còn tế bào ác tính.

Về các biến chứng: 23/26 trường hợp sau phẫu thuật không có biến chứng gì chiếm tỷ lệ 88,5%. Có 2 trường hợp có đờng dịch sau mổ chiếm 8,9% và có 1 trường hợp chảy máu sớm sau mổ tỷ lệ

1,3%. 2 trường hợp đờng dịch đều ở trường hợp có vết hạch nách. Bệnh nhân được chọc hút dịch và ổn định sau đó. Một trường hợp chảy máu sớm sau mổ ở diện cắt thành ngực, bệnh nhân được mở lại vết mổ cầm máu và băng ép.

KẾT LUẬN

Qua loạt 26 ca phẫu thuật OPS trong ung thư vú giai đoạn sớm, bước đầu chúng tôi nhận định: Phẫu thuật OPS trong ung thư vú là an toàn, so với phẫu thuật bảo tồn thông thường thì nó có nhiều ưu điểm vượt trội đặc biệt là về mặt thẩm mỹ và khả năng cắt rộng mô vú có u và ít để lại các biến chứng so với các phẫu thuật tái tạo sau đoạn nhũ. Phẫu thuật được triển khai khả thi với điều kiện hiện tại của bệnh viện.

Để đánh giá thêm về tỷ lệ tái phát và tiên lượng, chúng tôi sẽ tiến hành nghiên cứu trên một số lượng bệnh nhân lớn hơn với thời gian theo dõi dài hơn, giúp đánh giá kết quả điều trị chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Cộng sự (2007). Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản y học, Hà Nội,, 325-333.
2. Lê Hồng Quang (2017). Kỹ Thuật Oncoplastic trong phẫu thuật ung thư vú. *Tạp chí hội nghị ung thư Việt- Pháp*, 195-207.
3. F.Florian P S (2016). Oncoplastic Breast Surgery, A Guide to Clinical Practice. 103- 109.
4. Pillarisetti R R, Querci della Rovere G (2012). Oncoplastic Breast Surgery. *Indian J Surg*, 74 (3), 255-263.
5. Chan S W, Cheung P S, Lam S H (2010). Cosmetic outcome and percentage of breast volume excision in oncoplastic breast conserving surgery. *World J Surg*, 34 (7), 1447-1452.
6. Lim G, Pineda L A (2016). Applicability of Oncoplastic Breast Conserving Surgery in Asian Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17 (7), 3325-3328.
7. Chauhan A, Sharma M M (2016). Evaluation of surgical outcomes following oncoplastic breast surgery in early breast cancer and comparison with conventional breast conservation surgery. *Med J Armed Forces India*, 72 (1), 12-18.

GIÁ TRỊ CỦA SIÊU ÂM TRONG PHÁT HIỆN UNG THƯ VÚ

NGUYỄN THÀNH LAM¹, NGÔ THỊ TÍNH¹, LÝ THÚY MINH², TRẦN THỊ HÀ², TRẦN THỊ HOA³

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Mô tả một số đặc điểm hình ảnh ung thư vú trên siêu âm. 2. Đánh giá giá trị của siêu âm cùng phân loại theo BIRADS trong phát hiện ung thư vú.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến hành trên 235 bệnh nhân u vú đến khám và điều trị tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên. Siêu âm vú, ghi nhận các dấu hiệu tổn thương và phân loại theo BIRADS (2013). Đối chứng với kết quả giải phẫu bệnh để đánh giá giá trị phát hiện ung thư vú của siêu âm.

Kết quả: 39/235 trường hợp u vú là ung thư (16,6%). Hình ảnh siêu âm: 92,3% ung thư vú có cấu trúc hồi âm rất kém, 82,1% có dạng dị hình, 71,8% có hướng không song song với mặt da, 97,4% có bờ không rõ hoặc biến dạng (tủa gai, gập góc, đa cung nhỏ), 74,4% có viền hồi âm dày. Vi vôi hóa, bờ tủa gai, bóng lưng là dấu hiệu hay gặp. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, độ chính xác của siêu âm vú cùng phân loại theo BIRADS là: 97,4%, 87,2%, 60,3%, 99,4%, 88,9%.

Kết luận: Ung thư vú thường có dạng dị hình, cấu trúc hồi âm rất kém, bờ không rõ hoặc biến dạng, hướng không song song với mặt da, viền hồi âm dày trên hình ảnh siêu âm. Siêu âm vú cùng phân loại theo BIRADS có giá trị hữu ích trong hỗ trợ phát hiện ung thư vú.

Từ khóa: Ung thư vú, siêu âm vú, hệ thống dữ liệu và báo cáo kết quả hình ảnh vú (BIRADS).

SUMMARY

Value of ultrasound in detection of breast cancer

Objectives: 1. To describe some ultrasound findings of breast cancer. 2. To evaluate the value of breast ultrasound and classification with BIRADS in detection of breast cancer.

Materials and method: A cross descriptive study was conducted on 325 patients with breast nodules examined and treated at Thai Nguyen oncology centre. Ultrasound findings of breast ultrasound were shown and classified with BIRADS (2013). The results were compared with pathologic results in order to evaluate the value of ultrasound in detection of breast cancer.

Results: 39/235 lesions were malignant (16.6%). Ultrasonographic features: 92.3% lesions had marked hypoechoic pattern, 82.1% had irregular shape, 71.8% had not parallel orientation to skin surface, 97.4% had indistinct or irregular margin (spiculated, angular, microlobulated), 74.4% had thick echogenic halo. Microcalcifications, speculated margin, posterior acoustic shadowing were common signs. Se, Sp, PPV, NPV, Acc of breast ultrasound and classification with BIRADS were: 97.4%, 87.2%, 60.3%, 99.4%, 88.9% respectively.

Conclusion: Most of ultrasound findings of breast cancer had irregular shape, marked hypoechoic pattern, indistinct or irregular margin, not parallel orientation to skin surface, thick echogenic halo. Breast ultrasound and classification with BIRADS was useful for helping to detect breast cancer.

Keywords: Breast cancer, breast ultrasound, Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS).

¹ Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên

² Khoa Thăm dò chức năng - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên

³ Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào học - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nhiều nước trên thế giới. Theo Tổ chức nghiên cứu ung thư thế giới vào năm 1998 thì ung thư vú đứng đầu, chiếm 21% trong tổng số các loại ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, năm 2005, tỷ lệ mắc là 26,5/100.000 dân, ở Hà Nội là 29,7/100.000 dân, đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ và ở Thành phố Hồ Chí Minh là 19,1/100.000 dân, sau ung thư cổ tử cung.

Bệnh tiến triển âm thầm, khó phát hiện trên lâm sàng ở giai đoạn sớm. Ngày nay với nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, ung thư vú có thể được phát hiện sớm tạo thuận lợi cho việc điều trị.

Hình ảnh tổn thương trên xét nghiệm giải phẫu bệnh là "tiêu chuẩn vàng" cho chẩn đoán. Tuy nhiên tình hình trong nước hiện nay chỉ các bệnh viện tuyến tỉnh, trung ương, bệnh viện chuyên ngành mới có thể làm được các xét nghiệm giải phẫu bệnh tin cậy giúp cho chẩn đoán. Hướng dẫn phụ nữ tự khám vú và đi khám vú định kỳ là việc làm cần thiết, tuy nhiên khó có thể xác định chính xác loại u vú. Xét nghiệm một số dấu ấn ung thư trong máu có giá trị chẩn đoán ít hơn là giá trị theo dõi đáp ứng với điều trị và sự tái phát. Chụp nhũ ảnh là phương pháp có giá trị trong sàng lọc ung thư và đang được áp dụng khá phổ biến song khó thực hiện với vú tạo hình, mô vú dày, phụ nữ đang có thai. Chụp MRI, PET/CT giúp phát hiện tốt nhưng chi phí cao. Siêu âm là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh được sử dụng phổ biến trong y tế. Cho đến nay siêu âm được xem là một phương pháp an toàn, đơn giản, chi phí thấp, cho kết quả nhanh chóng đồng thời không gây độc hại, không xâm phạm và không đau; kỹ thuật nhanh, dễ thực hiện, có thể làm lại nhiều lần và thực hiện được ở mọi cơ sở y tế có máy siêu âm phù hợp. Siêu âm vú là phương pháp giúp phát hiện những bất thường về hình thái của tuyến vú, có giá trị trong việc rà tìm những khối u của vú, những dấu hiệu nghi ngờ của ung thư vú. Mỗi loại u vú cũng có những đặc điểm riêng trên hình ảnh siêu âm^[7]. Vì thế ngoài chụp nhũ ảnh, siêu âm vú cùng phân loại theo BIRADS có thể hỗ trợ sàng lọc, phát hiện sớm các trường hợp có hoặc nghi ngờ ung thư vú.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm hình ảnh ung thư vú trên siêu âm.
2. Đánh giá giá trị của siêu âm cùng phân loại theo BIRADS trong phát hiện ung thư vú.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

Bệnh nhân có u vú đến khám và điều trị tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên từ tháng 4/2017 đến tháng 4/2018.

* *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:* Bệnh nhân được khám thấy có khối u vú hay phát hiện qua siêu âm từ nơi khác, chưa được phẫu thuật.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Bệnh nhân không có kết quả siêu âm hoặc giải phẫu bệnh làm tại Bệnh viện. Bệnh nhân có can thiệp phẫu thuật u vú trước đó.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả.

Chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện và có chủ đích: Bệnh nhân đến khám, điều trị được chọn vào nghiên cứu dựa trên các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, tiến hành lấy mẫu tích lũy đến khi đủ cỡ mẫu nghiên cứu.

Công cụ, kỹ thuật nghiên cứu

Máy siêu âm Philips Envisor Version C.1.3, đầu dò Linear 7 - 12 MHz tại khoa Thăm dò chức năng, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

Bệnh nhân nằm, bộc lộ vùng ngực, nách, cổ. Siêu âm theo nhiều diện cắt, đo kích thước u, quan sát hình dáng, hướng, đường bờ, ranh giới, cấu trúc hồi âm, thay đổi âm phía sau, ống tuyến, cơ, da, dấu hiệu vôi hóa, tín hiệu mạch máu của khối u, hạch.

Phân loại u vú theo bảng phân loại BIRADS (2013) của ACR (American College of Radiology) với hình ảnh siêu âm.

Chỉ tiêu nghiên cứu

- + Tuổi bệnh nhân.
- + Một số đặc điểm hình ảnh siêu âm vú: Hình dáng, hướng, đường kính u, đường bờ, ranh giới, cấu trúc hồi âm, thay đổi âm phía sau, dấu hiệu xâm lấn ống tuyến, cơ, da, nốt vôi hóa, tưới máu của khối u và hạch.

+ Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của siêu âm vú cùng phân loại theo BIRADS (2013).

Các bước tiến hành

- Bệnh nhân được khám lâm sàng, chỉ định siêu âm vú, làm giải phẫu bệnh.

- Siêu âm vú, ghi nhận các đặc điểm hình ảnh u vú trên siêu âm.

+ Nhận định kết quả, phân loại theo BIRADS (2013), đối chiếu với kết quả giải phẫu bệnh, tính toán các giá trị chẩn đoán: độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị tiên đoán dương (PPV), giá trị tiên đoán âm (NPV), độ chính xác (Acc).

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 for Windows.

Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân được giải thích kỹ và đồng ý tham gia nghiên cứu. Kết quả được giữ bí mật. Siêu âm, giải phẫu bệnh u vú xét nghiệm thường quy.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 235 u vú của 235 bệnh nhân được siêu âm có 39 trường hợp (16,6%) giải phẫu bệnh xác định là ung thư vú.

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân ung thư vú theo độ tuổi

Độ tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
≤ 40	3	7,7
> 40 - 50	12	30,8
> 50 - 60	14	35,9
> 60	10	25,6
Tổng	39	100
Tuổi trung bình	50,7 ± 10,4 (35 – 68)	

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư vú là 50,7 ± 10,4 (thấp nhất là 35 tuổi, cao nhất là 68 tuổi), độ tuổi chúng tôi gặp nhiều hơn là >40 tuổi.

Bảng 2. Đường kính lớn nhất thương tổn ác tính trên siêu âm

Đường kính lớn nhất u (cm)	Số bệnh nhân (n=39)	Tỷ lệ %
≤ 2	19	48,7
> 2 - 5	17	43,6
> 5	3	7,7

Nhận xét: Bệnh nhân ung thư vú trong nghiên cứu của chúng tôi hay gặp u có đường kính ≤ 5cm.

Bảng 3. Một số đặc điểm hình ảnh siêu âm u vú

Đặc điểm hình ảnh siêu âm	U lành vú		Ung thư vú		p	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %		
Hình dạng (n=235)	Bầu dục	143	73	2	5,1	< 0,01
	Tròn	42	21,4	5	12,8	
	Dị hình	11	5,6	32	82,1	
Hướng (n=235)	Song song	172	87,8	11	28,2	< 0,01
	Không song song	24	12,2	28	71,8	
Đường bờ (n=235)	Rõ	171	87,2	1	2,6	< 0,01
	Không rõ	18	9,2	8	20,5	
	Gập góc	3	1,5	7	17,9	
	Tủa gai	0	0	15	38,5	
	Đa cung nhỏ	4	2	8	20,5	
Giới hạn (n=235)	Rõ và mỏng	181	92,3	10	25,6	< 0,01
	Viền hồi âm dày	15	7,7	29	74,4	
Cấu trúc hồi âm (n=235)	Đồng hồi âm	95	48,5	0	0	< 0,01
	Hồi âm dày (tăng âm)	35	17,9	0	0	
	Hồi âm kém (giảm âm)	10	5,1	36	92,3	
	Hồi âm trống	42	21,4	0	0	
	Hồi âm hỗn hợp	14	7,1	3	7,7	

Thay đổi hồi âm sau thương tổn (n=235)	Không thay đổi	117	59,7	6	15,4	< 0,01
	Hồi âm dày (tăng âm)	65	33,2	2	5,1	
	Bóng lưng	4	2	24	61,5	
	Không đồng nhất	10	5,1	7	18	
Vôi hóa (n=235)	Không có	157	80,1	9	23,1	< 0,01
	Vôi hóa thô	32	16,3	5	12,8	
	Vi vôi hóa	7	3,6	25	64,1	
Xâm lấn (n=235)	Không	184	93,9	13	33,3	< 0,01
	Có xâm lấn	12	6,1	26	66,7	
Tưới máu thương tổn (n=168)	Kém	95	73,6	11	28,2	< 0,01
	Ngoại vi	28	21,7	4	10,3	
	Trung tâm	6	4,7	24	61,5	
Hạch (n=235)	Không có	164	83,7	17	43,6	< 0,01
	Có	32	16,3	22	56,4	

Nhận xét: Các dấu hiệu: dị hình (82,1%), hướng không song song với mặt da (71,8%), cấu trúc hồi âm kém (trên siêu âm biểu hiện hồi âm rất kém: 92,3%), đường bờ không rõ (20,5%) hoặc biến dạng (tủa gai: 38,5 %, gập góc: 17,9%, đa cung nhỏ: 20,5%) gặp 97,4 %, viền hồi âm dày (74,4%) là những dấu hiệu hay gặp ở ung thư vú. Các dấu hiệu: vi vôi hóa, bóng lưng, xâm lấn (da, cơ, ống tuyến), tưới máu trung tâm khối u cũng gặp khá phổ biến ở ung thư vú. Trái lại, các dấu hiệu: hình bầu dục, bờ rõ, giới hạn rõ và mỏng, trống âm, dày âm hay đồng hồi âm, không xâm lấn, tưới máu khối u kém, không có vôi hóa, không thay đổi âm sau thương tổn hay gặp ở u lành vú. Đó là sự khác biệt giữa hình ảnh u lành và ung thư vú trên siêu âm có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Phân loại hình ảnh thương tổn siêu âm vú theo BIRADS (2013)

Siêu âm cùng phân loại theo BIRADS		Giải phẫu bệnh chẩn đoán u lành		Giải phẫu bệnh chẩn đoán u ác		Tổng
BIRADS 2, 3	BIRADS 2	73	171	0	1	172
	BIRADS 3	98		1		
BIRADS 4 _a , 4 _b , 4 _c , 5	BIRADS 4 _a	15	25	3	38	63
	BIRADS 4 _b	9		7		
	BIRADS 4 _c	1		12		
	BIRADS 5	0		16		
Tổng		196	196	39	39	235

Nhận xét: 38/39 thương tổn ác tính đều được xếp ở các loại BIRADS 4 và 5 trên siêu âm (trong đó đa phần là BIRADS 4_c và 5), còn 171/196 thương tổn lành tính được xếp loại BIRADS 2 và 3.

Bảng 5. Giá trị phát hiện ung thư vú của siêu âm cùng phân loại theo BIRADS

Siêu âm cùng phân loại theo BIRADS	Giải phẫu bệnh chẩn đoán u lành	Giải phẫu bệnh chẩn đoán u ác	Tổng	Giá trị phát hiện ung thư vú
BIRADS 2 và 3	171	1	172	Se: 97,4%, Sp: 87,2%, PPV: 60,3%, NPV: 99,4%, Acc: 88,9%. Kappa = 0,68
BIRADS 4 _a , 4 _b , 4 _c , 5	25	38	63	
Tổng	196	39	235	

Nhận xét: Nếu lấy ngưỡng cắt là giữa BIRADS 3 và 4 để xem như biểu hiện lành tính và nghi ngờ ác tính trên siêu âm thì khi đối chiếu với kết quả giải phẫu bệnh làm “tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán” ta thu được các giá trị: độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm đều $\geq 85\%$, giá trị tiên đoán dương chưa cao (60,3%).

BÀN LUẬN**Bàn luận về một số đặc điểm hình ảnh của ung thư vú trên siêu âm.****Bảng 6. Một số đặc điểm của ung thư vú trên hình ảnh siêu âm theo một số tác giả**

Hình ảnh ung thư vú trên siêu âm	Nguyễn Phước Bảo Quân và cs (2015) ^[1]	Hong A. S. et al (2005) ^[6]	Costantini M. et al (2006) ^[2]	Hasni H. et al (2004) ^[5]	Nguyễn Thành Lam và cs (2018)
Dị hình	90,91%	72,3%	86,7%		82,1%
Hướng không song song	40,26%	53,2%	63,8%	50%	71,8%
Bờ không rõ, biến dạng	97,41%	87,2%	93,3%	87,5%	97,4%
Cấu trúc hồi âm kém	96,14%	91,5%	91,4%	87,5%	92,3%
Viền hồi âm dày	42%	30,5%	48,6%	25%	74,4%
Bóng lưng	84,43%	48,9%	57,1%		61,5%
Vi vôi hóa	75,32%				64,1%
Tưới máu trung tâm u	83,31%				61,5%
Dấu hiệu xâm lấn	74,03%			100%	66,7%

Theo các tác giả^[1,2,5,6] các dấu hiệu: dị hình, bờ không rõ hoặc biến dạng, cấu trúc hồi âm kém có tỷ lệ gặp > 80%. Một số các dấu hiệu khác có tỷ lệ gặp thấp hơn: trục không song song với mặt da, xâm lấn, tưới máu trung tâm thương tổn. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự, riêng tỷ lệ có viền hồi âm dày của chúng tôi cao hơn. Các dấu hiệu: bóng lưng, viền hồi âm dày, vi vôi hóa... khác nhau ở từng nghiên cứu. Sự khác nhau này có thể do tỷ lệ mắc ung thư vú trong mẫu bệnh nhân có u vú khác nhau, máy siêu âm và kinh nghiệm của người làm siêu âm. Theo y văn và tổng kết của nhiều nghiên cứu thì dựa vào các dấu hiệu hay gặp ở u lành và u ác để phân loại theo BIRADS và phân biệt loại u vú.

Bàn luận về giá trị phát hiện ung thư vú của siêu âm vú cùng phân loại theo BIRADS (2013).**Bảng 7. Giá trị phát hiện ung thư vú của siêu âm vú cùng phân loại theo BIRADS theo một số tác giả**

Tác giả	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
Stavros A. T. et al (2004) ^[7]	98,4	67,8	38	99,5	72,9
Hasni H. et al (2004) ^[5]	100	85,7	50	100	87,5
Tan K. P. et al (2014) ^[8]	82	84	60	94	84
Costantini M. et al (2006) ^[2]	98,1	32,9	67,8	92,3	71,3
Mubuuke Aloysius Gonzaga (2010) ^[4]	57,1	62,8	68,1	99,5	
Nosheen Fatima et al (2011) ^[3]	86,84	99,6	94,29	99,01	
Nguyễn Thành Lam và cs (2018)	97,4	87,2	60,3	99,4	88,9

Các nghiên cứu đều có độ nhạy, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm cao giúp cho sàng lọc u lành, phân biệt những trường hợp nghi ngờ ác tính để có thể làm các xét nghiệm xác chẩn tiếp theo. Giá trị tiên đoán dương có khác nhau giữa các tác giả: Theo Nosheen Fatima et al (2011)^[3] là 94,29% của Costantini M. (2004)^[5] là 67,8%, Gonzaga M. A. (2010)^[4] là 68,1%, nhưng Stavros A. T. (2004)^[7] là 38%, Hasni H. (2004)^[5] là 50%, còn của chúng tôi là 60,3% (tương tự nghiên cứu Tan K. P. (2014)^[8]). Điều này có thể do tỷ lệ ung thư vú trong số bệnh nhân u vú nghiên cứu giữa các tác giả báo cáo rất khác nhau và các tác giả lấy ngưỡng cắt cũng khác nhau.

Nosheen Fatima (2011)^[3] thấy rằng giá trị phân biệt u ác và u lành vú của siêu âm còn cao hơn chụp nhũ ảnh (độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của siêu âm là: 86,84%, 99,6%, 94,29%, 99,01%, của chụp nhũ ảnh là: 80,47%, 73,07%, 64,79%, 85,86%).

KẾT LUẬN

Ung thư vú thường có dạng dị hình, cấu trúc hồi âm rất kém, trục không song song với mặt da, đường bờ không rõ hoặc biến dạng, viền hồi âm dày trên hình ảnh siêu âm.

Siêu âm vú cùng phân loại theo BIRADS có giá trị hữu ích trong hỗ trợ phát hiện ung thư vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Phước Bảo Quân, Lê Hồng Vũ, Nguyễn Thanh Việt (2015): “Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh của ung thư vú”. Tạp chí Y học lâm sàng, số 26, trang 111 - 117.
2. Costantini M., Belli P., Lombardi R. et al (2006): ‘Characterization of solid breast mass: use of the sonographic breast imaging reporting and data system lexicon’. J. Ultrasound Med., 25, pp.649 - 659.
3. Nosheen Fatima, Maseeh uz Zaman, Qadeer uddin, Zehra Ahsan (2011): ‘Accuracy of mammography and ultrasound for detecting breast cancer at breast care clinic in Karachi, Pakistan’. J.Biomedical graphics and computing. 1(1), pp. 44 – 55.

4. Mubuke Aloysius Gonzaga (2010): ‘How accurate is ultrasound in evaluating palpable breast masses?’. Pan African Medical Journal, 7(1), pp. 293 -297.
5. H. Hasni, F. A. Meah, A. Norlic, N. A. Sharifah, A. Zulfiqar et al (2004): ‘Ultrasound in the assessment of palpable breast mass’. Med. J. Malaysia, 59(4), pp. 846 - 894.
6. Andrea s. Hong, Eric L. Rosen, Mary S. Soo, Jay A. Bake (2005): ‘BIRADS for sonography: Positive and negative predictive value of sonography features’. AJR, 184, pp.1260 - 1265.
7. Stavros A.T., (2004): ‘Ultrasound of solids breast nodules’: Distinguishing benign from malignant. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 445 - 517.
8. K. P. Tan, Z. Mohamad Azlan, M. Y. Choo, M. P. Rumaisa, M. R. Siti et al (2014): ‘The comparative accuracy of ultrasound and mammography in the detection of breast cancer’. Med. J. Malaysia, 69(2), pp. 79 - 85.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH NGHIÊN CỨU

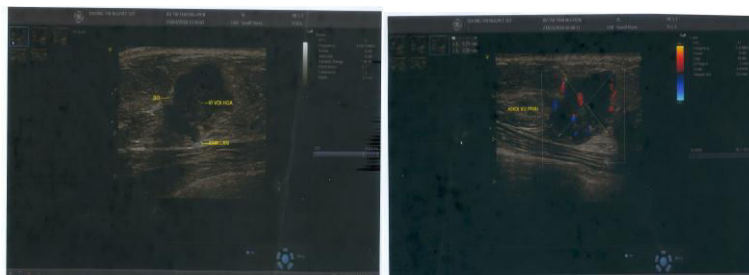
Bệnh nhân L. Th. Q., 52 tuổi
 Siêu âm: U vú phải, BIRADS 4c
 Giải phẫu bệnh: Ung thư vú phải



Bệnh nhân Ng. Th. Th., 56 tuổi
 Siêu âm: U vú trái, BIRADS 5
 Giải phẫu bệnh: Ung thư vú trái



Bệnh nhân D. Th. Ng., 50 tuổi.
 Siêu âm: U vú phải, BIRADS 5. Giải phẫu bệnh: Ung thư vú phải



NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ VÚ THỂ NỘI ỚNG TẠI BỆNH VIỆN K

NGUYỄN QUANG TRUNG¹, TRẦN BÁ KIÊN²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đề tài nhằm nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị ung thư vú thể nội ống.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu 78 bệnh nhân ung thư vú thể nội ống được điều trị tại bệnh viện K. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, có theo dõi dọc.

Kết quả: Tuổi trung bình của nghiên cứu là $53,58 \pm 11,37$ tuổi. Tỷ lệ cao nhất nhóm tuổi 41-50 chiếm 34,6%. Tổn thương kích thước 11-25mm 47,4%, kích thước ≤ 10 mm 35,9%. Xquang vú độ nhạy 91%, 66,7% có tổn thương hình khối, 46,2% có tổn thương hình vi vôi hóa. Sinh thiết tức thì 50%, sinh thiết kim 14,8% và sinh thiết 48h 15,9%. Có 44/78 bệnh nhân sinh thiết tức thì kết quả DCIS 84,1%. 58,9% phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú, 16,7% phẫu thuật bảo tồn, 24,4% phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú có vét hạch. Điều trị xạ trị 15,4%, 56,4% điều trị nội tiết. Không có trường hợp nào tái phát hay di căn.

Kết luận: DCIS thường được phát hiện bằng chụp xquang tuyến vú với độ nhạy cao và chẩn đoán của nó là chẩn đoán mô bệnh học. Điều trị với phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn + xạ trị kết hợp điều trị nội tiết cho kết quả rất tốt.

Từ khóa: Ung thư biểu mô vú thể nội ống, chụp xquang vú.

ABSTRACT

Objective: To investigate some clinical and paraclinical characteristics and to evaluate the results of treating patients with ductal carcinoma in situ.

Subjects and Method: Study 78 patients with ductal carcinoma in situ treated at National Cancer Hospital. Methods: Retrospective, descriptive study with vertical monitoring.

Results: The mean age of the patients was 53.58 ± 11.37 years. The age group from 41 to 41-50 years old accounted for the highest proportion, 34.6%. The percentages of lesions with sizes 10 to 25mm and ≤ 10 mm were 47.4% and 35.9%, respectively. Mammography had sensitivity of 91% and 66.7% of lesions were nodes while microcalcifications accounted for 46.2% of cases. 50% percent of patients were given immediate biopsy and 15.8% of patients were biopsied at 48 hours. In 44 out of 78 the patients (84.1%), the results of immediate biopsy were DCIS. The figures for types of surgery were 58.9% for mastectomy, 16.7% for lumpectomy and 24.4% for mastectomy with lympho nodes removal. 15.4% of patients were given radiotherapy, 56.4% of the patients were treated by hormonal therapy. None of them had recurrence or metastasis.

Conclusion: DCIS is usually detected by mammography with high sensitivity and confirm by histopathological diagnosis. Treatment by mastectomy or lumpectomy plus radiotherapy and hormonal therapy shows very good outcomes.

Key words: Ductal carcinoma in situ, mammography.

¹ TS. Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

² ThS. BS. Khoa Ngoại Vú- Phụ khoa - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới. Theo số liệu GLOBOCAN 2012 thì có khoảng 1.7 triệu trường hợp mới mắc và 521.900 ca tử vong năm 2012. Trong tổng số bệnh ung thư thì ung thư vú chiếm 25%^[1]. Ung thư vú tại chỗ chiếm từ 15% đến 30% tổng số ung thư vú mới được chẩn đoán và có đến 80% những tổn thương tại chỗ là ung thư biểu mô thể nội ống (DCIS). DCIS là tiền thân trực tiếp của ung thư biểu mô thể ống xâm nhập. DCIS thường được phát hiện bằng hình ảnh trên phim chụp xquang tuyến vú và chẩn đoán của nó là chẩn đoán mô bệnh học. Kết quả nghiên cứu NSABP B17 xác định phương pháp điều trị cho DCIS đơn ỏ là phẫu thuật bảo tồn vú sau đó xạ trị^[2].

Tại Việt Nam việc chẩn đoán và điều trị phẫu thuật đối với DCIS đã thực hiện thường quy. Rất nhiều nghiên cứu về ung thư vú. Tuy vậy rất ít nghiên cứu sâu về điều trị ung thư biểu mô vú nội ống ở Việt Nam. Từ những yêu cầu nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị phẫu thuật đối với ung thư biểu mô vú thể nội ống chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư biểu mô vú thể nội ống tại bệnh viện K” với 2 mục tiêu sau:

Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư biểu mô vú thể nội ống tại bệnh viện K.

Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô vú thể nội ống tại Bệnh viện K.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 78 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học sau mổ là ung thư biểu mô vú thể nội ống, đã được phẫu thuật tại bệnh viện K từ tháng 1/2014 đến hết tháng 10/ 2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tiêu chuẩn lựa chọn	Tiêu chuẩn loại trừ
- BN là nữ giới được chẩn đoán mô bệnh học sau phẫu thuật là Ung thư vú thể nội ống.	- Bệnh nhân ung thư vú thể nội ống đã điều trị phẫu thuật tại cơ sở khác không phải bệnh viện K.
- BN được điều trị phẫu thuật lần đầu tại viện K	- Chẩn đoán mô bệnh học không được đầy đủ rõ ràng
- Bệnh án có chẩn đoán mô bệnh học đầy đủ	- Kèm theo một ung thư khác ngoài ung thư vú thể nội ống
- Hồ sơ được theo dõi đầy đủ	- Hồ sơ bệnh án theo dõi bị thất lạc
- Không mắc bệnh ung thư khác trên cùng BN.	

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu, có theo dõi dọc.

Thu thập thông tin

Mỗi BN được thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, dựa trên các thông tin hồi cứu từ bệnh án được lưu trữ.

Các bước tiến hành

Đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị

Phương pháp phẫu thuật

Phẫu thuật bảo tồn, phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú, phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú có vét hạch.

Kết quả phẫu thuật.

Tỷ lệ điều trị xạ trị, điều trị nội tiết.

Tỷ lệ tái phát, di căn

Phương pháp xử trí phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng chương trình SPSS 16.0.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi trung bình DCIS là $53,58 \pm 11,37$ tuổi. Tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi 41-50 chiếm 34,6%, nhỏ tuổi nhất là 25, lớn tuổi nhất là 78. Tương tự, với nghiên cứu của Nguyễn Quốc Tiến nhóm tuổi mắc cao nhất là 41-50 tuổi (62,5%)^[3]. Riêng kết quả của chúng tôi tuổi trung bình cao là 53 tuổi và tỷ lệ trên 60 tuổi cũng khá cao 23,1%. Điều này phù hợp với các nghiên cứu mới đây đối với ung thư vú thể nội ống. Tỷ lệ ung thư vú nội ống cao hơn ở tuổi trên 50. Nghiên cứu Manders JB và cộng sự thì tuổi trung bình là 59 tuổi^[4].

Lý do vào viện

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lý do vào viện tỷ lệ cao nhất là bệnh nhân tự sờ thấy u (56,4%). Sau đó là lý do chảy dịch đầu vú (21,8%). Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Quốc Tiến tự sờ thấy u (77%) lý do chảy dịch đầu vú (22,2%).

Kích thước tổn thương

Bảng 1. Phân bố theo kích thước tổn thương

Kích thước tổn thương	n	Tỷ lệ %
≤ 10mm	28	35,9
11 - 25mm	37	47,4
> 25mm	13	16,7
Tổng số	78	100,0

Kích thước tổn thương chiếm đa số là 11-25mm (47,4%). Kích thước ≤ 10 mm 35,9%, kích thước > 25 mm 16,7%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu nước ngoài như: nghiên cứu JB Manders thì tỷ lệ ≤ 1 cm là 59,0%. 11-25mm là 33,9%, > 25 mm là 7,1%^[4].

Kết quả Xquang vú

Bảng 2. Kết quả Xquang vú

Tình trạng	n	Tỷ lệ %
Lành tính	7	9,0
Nghi ngờ	32	41,0
Ác tính	39	50,0
Tổng số	78	100,0

Trong nghiên cứu 50% được chẩn đoán ung thư vú trên hình ảnh Mammography, 41% nghi ngờ, 9% âm tính giả. Độ nhạy là 91%. So với nghiên cứu Nguyễn Quốc Tiến thì độ nhạy cũng 90,3% và tỷ lệ âm tính giả là 9,7%. Đặc điểm tổn thương hình khối trên phim Xquang vú ở 52 trường hợp (66,7%). Đặc điểm tổn thương vi vôi hóa ở 36 trường hợp (46,2%). Theo nghiên cứu của G Farshid với 2545 trường hợp có vi vôi hóa trên xquang thì có 47,9% là ác tính và 52,1% là lành tính. Trong các trường hợp ác thì 809 trường hợp DCIS (31,8%) và ung thư xâm lấn là 411 trường hợp (16,1%)^[5].

Kết quả tế bào học

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì chẩn đoán tế bào ác tính chiếm 47,4%, nghi ngờ chiếm 26,9% và kết quả âm tính giả chiếm 25,6%. So với kết quả của Nguyễn Quốc Tiến thì chẩn đoán ác tính tỷ lệ có cao hơn (61,1%)^[3].

Kết quả sinh thiết chẩn đoán

Tổng số sinh thiết trên 78 bệnh nhân là 88. Có 10 trường hợp phải làm 2 sinh thiết vì kết quả 1 sinh thiết trước đó là âm tính. Tỷ lệ sinh thiết tức thì 50%. 17 bệnh nhân không phải sinh thiết trước phẫu thuật chiếm 19,3%, sinh thiết kim 14,8% và sinh thiết 48h 15,9%. Tương đồng kết quả của Nguyễn Quốc Tiến với 48,6% sinh thiết tức thì và chỉ 7,9% sinh thiết kim^[3]. Theo nghiên cứu của Mittendorf E.A thì trong 85 bệnh nhân DCIS được sinh thiết có 35,3% sinh thiết kim và 64,7% sinh thiết tức thì^[6].

Bảng 3. Kết quả sinh thiết tức thì

Kết quả sinh thiết tức thì	n	Tỷ lệ %
Carcinoma tuyến vú	2	4,5
Carcinoma tuyến vú thể nội ống	37	84,1
Không ung thư	5	11,4
Tổng số	44	100,0

Có 44/78 bệnh nhân được chỉ định sinh thiết tức thì kết quả Carcinoma tuyến vú thể nội ống chiếm 84,1%. Có 4,5% chỉ kết luận ung thư chưa xác định xâm lấn hay tại chỗ. Có 11,4% cho kết quả âm tính giả. Trong nghiên cứu B-Path của Joann G. Elmore thì 2097 trường hợp DCIS thì có 83,7% sinh thiết vú cho kết quả chính xác, 3% sinh thiết vú cho kết quả là ung thư xâm lấn và 13,3% cho kết quả âm tính giả^[7].

Kết quả điều trị

Phương pháp phẫu thuật

Bảng 4. Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật	n	Tỷ lệ (%)
Cắt toàn bộ tuyến vú + kiểm tra hạch	46	58,9
Phẫu thuật bảo tồn	13	16,7
Cắt toàn bộ tuyến vú + vét hạch nách (MRM)	19	24,4
Tổng số	78	100

Nghiên cứu của chúng tôi có 46 trường hợp cắt toàn bộ tuyến vú chiếm tỷ lệ 58,9%, 13 trường hợp phẫu thuật bảo tồn chiếm 16,7%, 19 trường hợp phẫu thuật MRM chiếm 24,4%. Nghiên cứu của Nguyễn Quốc Tiến (2011) cho thấy tỷ lệ phẫu thuật MRM lên tới 77,8% và 22,2% điều trị phẫu thuật bảo tồn. So sánh 2 nghiên cứu thấy rằng tỷ lệ điều trị quá mức đối với DCIS đã có giảm nhiều cùng với quan điểm điều trị DCIS có sự thay đổi. Tuy nhiên số lượng này vẫn còn khá cao. 19 trường hợp MRM bởi vì có 17 trường hợp được chẩn đoán trước mổ ung thư vú dựa trên bộ ba lâm sàng, X. Quang, tế bào dương tính mà không có sinh thiết trước và 2 trường hợp có kết quả sinh thiết tức thì là carcinoma tuyến vú chưa khẳng định xâm lấn hay tại chỗ. Nghiên cứu của Sumner WE và cộng sự thì tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn là 47%, tỷ lệ phẫu thuật cắt bỏ vú là 53%^[8].

Tai biến - biến chứng phẫu thuật

70/78 trường hợp sau phẫu thuật không có biến chứng gì chiếm tỷ lệ 89,8%. Có 7 trường hợp đọng dịch sau mổ chiếm 8,9% và có 1 trường hợp chảy máu sớm sau mổ tỷ lệ 1,3%. 7 trường hợp đọng dịch đều ở trường hợp có vét hạch nách. Bệnh nhân được chọc hút dịch và ổn định sau đó. Một trường hợp chảy máu sớm sau mổ ở diện cắt thành ngực, bệnh nhân được mở lại vết mổ cầm máu và băng ép.

Điều trị xạ trị và nội tiết**Bảng 5. Tỷ lệ xạ trị và nội tiết**

Điều trị xạ trị	n	Tỷ lệ (%)
Có	12	15,4
Không điều trị	66	84,6
Tổng số	78	100
Điều trị nội tiết	n	Tỷ lệ (%)
Có	44	56,4
Không	34	43,6
Tổng số	78	100

Nghiên cứu của chúng tôi điều trị xạ trị 15,4%. Kết quả tương đồng với nghiên cứu Nguyễn Quốc Tiến với 26% điều trị xạ trị và 74% không điều trị xạ trị^[3]. Cùng với tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn còn thấp thì kết quả tỷ lệ xạ trị đối với DCIS ở các nghiên cứu Việt Nam cũng chưa nhiều. Nghiên cứu của Mathias Worni tại Mỹ thì tỷ lệ xạ trị lên tới 43%^[9]. Kết quả nghiên cứu tỷ lệ điều trị nội tiết là 56,4%. Cao hơn so với nghiên cứu trước đó của Nguyễn Quốc Tiến là 37,5%^[3]. Khác biệt này là do vai trò của điều trị nội tiết đối với ung thư vú thể nội ống đã được chứng minh từ các nghiên cứu. Điều trị nội tiết đã thực hiện thường quy tại bệnh viện K khi ER và/hoặc PR dương tính đối với ung thư vú nói chung.

Theo dõi tái phát và di căn

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào tái phát và di căn. Kết quả cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Quốc Tiến là không có trường hợp nào tái phát^[3]. Trong nghiên cứu của viện ung thư quốc gia Mỹ trong 20 năm tỷ lệ tử vong trong số các DCIS là 3,3%. Nguy cơ tái phát xâm lấn trong 20 năm là 5,9%^[10].

KẾT LUẬN

DCIS thường được phát hiện bằng chụp xquang tuyến vú với độ nhạy cao và chẩn đoán của nó là chẩn đoán mô bệnh học. Điều trị với phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn + xạ trị kết hợp điều trị nội tiết cho kết quả rất tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. (2015). Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 65 (2), 87-108.
2. Siziopikou K P (2013). Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. Arch Pathol Lab Med, 137 (4), 462-466.
3. Nguyễn Quốc Tiến (2011). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư vú thể nội ống tại bệnh viện K, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
4. Manders J, Solin L, Leonard C, et al. (2018). Abstract P4-15-09: Refined estimates of local recurrence risk in a clinical utility study: Integrating the DCIS score, patient age and DCIS tumor size. P4-15.
5. Farshid G, Sullivan T, Downey P, et al. (2011). Independent predictors of breast malignancy in screen-detected microcalcifications: biopsy results in 2545 cases. British journal of cancer, 105 (11), 1669.
6. Mittendorf E A, Arciero C A, Gutchell V, et al. (2005). Core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an indication for sentinel lymph node biopsy. Curr Surg, 62 (2), 253-257.
7. Elmore J G, Longton G M, Carney P A, et al. (2015). Diagnostic concordance among pathologists interpreting breast biopsy specimens. Jama, 313 (11), 1122-1132.
8. Sumner W E, 3rd, Koniaris L G, Snell S E, et al. (2007). Results of 23,810 cases of ductal carcinoma-in-situ. Ann Surg Oncol, 14 (5), 1638-1643.
9. Worni M, Akushevich I, Greenup R, et al. (2015). Trends in Treatment Patterns and Outcomes for Ductal Carcinoma in Situ. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 107 (12), djv263-djv263.
10. Narod S A, Iqbal J, Giannakeas V, et al. (2015). Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. JAMA Oncol, 1 (7), 888-896.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ TRƯỚC PHÁC ĐỒ 4AC-4T LIỀU MAU TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN III

NGUYỄN HOÀNG GIA¹, LÊ THU HÀ², HÁN THỊ BÍCH HỢP³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị hóa trị tân bổ trợ trước phác đồ 4AC-4T liều mau trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III.

Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, có theo dõi dọc. Từ 1/2017 đến tháng 08/2018 có 59 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III không mổ được ngay, được hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật bằng phác đồ 4AC-4T liều mau tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội; bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo “Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc” (RECIST), độc tính theo tiêu chuẩn NCI 2.0.

Kết quả:

Đáp ứng: Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng sau 8 đợt hóa chất đạt 25,4%; đáp ứng một phần 71,2%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 96,6%. Tỷ lệ bệnh nhân từ không phẫu thuật được chuyển thành phẫu thuật được khá cao so với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác, đạt 96,6%. Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học cũng khá cao, đạt 18,6%.

Kích thước u lớn ($u > 5\text{cm}$), u dính da, u cố định thành ngực là các yếu tố dự báo làm giảm đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng.

Thụ thể nội tiết âm tính là yếu tố dự báo đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học.

Độc tính: Bệnh nhân trong nghiên cứu dung nạp khá tốt với phác đồ hóa trị. Hay gặp nhất là hạ bạch cầu với tỷ lệ 50,1%. Hạ BC độ III, IV là 11,9%. Nôn và chán ăn thường gặp ở độ 1, 2. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận là rất ít gặp. Không có trường hợp nào tác dụng không mong muốn trên tim. Tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi cũng thường chỉ gặp ở độ 1 và 2.

Kết luận: Phác đồ 4AC- 4T liều mau bước đầu cho thấy có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học khá cao, tác dụng không mong muốn của phác đồ chấp nhận được do vậy có thể lựa chọn trong điều trị bổ trợ trước phẫu thuật ung thư vú giai đoạn III không mổ được.

Từ khóa: Ung thư vú giai đoạn III không mổ được, điều trị tân bổ trợ, phác đồ 4AC-4T liều mau

ABSTRACT

Efficacy of neoadjuvant dose-dense 4AC-4T regimens in inoperable stage III breast cancer patients

Objectives: The aims of our study were to investigate the activity and toxicity of dose-dense 4AC-4T regimen in inoperable stage III breast cancer patients.

Patients and Methods:

Clinical trial, no control group. From January 2017 to August 2018, we enrolled 59 stage III inoperable breast cancer patients at Hanoi Oncology Hospital. All patients received the schedule of neoadjuvant chemotherapy dose-dense 4AC-4T. Tumor response rate, pCR, and toxicity were determined.

Results:

Response rate: Complete clinical response rate was 25,4%; partial response rate was 71,2%. The overall response rate was 96.6%.

¹ ThS.BS. Khoa Nội 1-Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

² TS. Trưởng Khoa Nội 1-Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

³ ThS.BS. Khoa Nội 1-Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

The pathological complete response rate (pCR) was 18,6%. The large tumor size (> 5cm), tumor necrosis, fixed tumor of the chest wall are predictors of complete clinical response.

Hormone negative is a predictor of pathological complete response.

Toxicity: Most adverse events were manageable and tolerable. The most common is neutropenia with the rate of 50.1%. Neutropenia grade III, IV was 11.9%. Vomiting and anorexia are common at grade 1, 2. Cardio-toxicity is very rare and only in grade 1. Peripheral neuropathy toxicity is usually seen only in grade 1 and 2.

Conclusion: *The initial result of dose-dense 4AC-4T regimen in neoadjuvant treatment inoperable stage III breast cancer has a good pathological complete response rate. Patients were well tolerated and toxicity was acceptable.*

Keywords: *Dose-dense 4AC-4T neoadjuvant chemotherapy, inoperable breast cancer, stage III.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư ở nữ. Theo GLOBOCAN năm 2012, trên toàn thế giới có 1.671.000 ca mới mắc và có 522.000 phụ nữ tử vong do UTV, đứng hàng thứ 5 trong số tử vong do ung thư; tại Mỹ, khoảng 231.714 ca mới mắc và 43.909 ca tử vong vì UTV^[1]. Ở Việt Nam, theo số liệu của chương trình mục tiêu phòng chống ung thư năm 2010, có 12.533 trường hợp mới mắc UTV với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 29,9/100.000 dân^[2].

Ung thư vú giai đoạn III với đặc điểm là bệnh lan rộng tại chỗ, di căn hạch vùng, còn gọi là ung thư vú tiến triển tại chỗ (locally advanced breast cancer). Trước đây, các bệnh nhân ở giai đoạn này thường được điều trị bằng phẫu thuật hoặc xạ trị, mặc dù kiểm soát tại chỗ tại vùng có thể đạt được tuy nhiên hầu hết đều thất bại do di căn.

Điều trị hóa chất hỗ trợ trước hay còn gọi là hóa chất tân hỗ trợ là phương pháp sử dụng hóa chất trước mổ để làm giảm lượng tế bào u tại chỗ, tại vùng và cả các vị trí ở xa (vi di căn xa). Kết quả là khối u và hạch tại chỗ tại vùng thoái lui, tạo điều kiện phẫu thuật dễ dàng hơn.

Phác đồ 4AC - 4T là sự phối hợp ba thuốc với anthracyclin và taxan với chu kì điều trị 3 tuần là phác đồ điều trị cơ bản trong điều trị hỗ trợ trước và hỗ trợ sau phẫu thuật. Với mục tiêu tăng tỷ lệ đáp ứng cũng như giảm thời gian điều trị trước mổ, phác đồ liệu mau 4AC - 4T đã được áp dụng tại nhiều nước trên thế giới. Tại Việt Nam, đã có nhiều cơ sở áp dụng phác đồ này trong điều trị tuy nhiên hiện nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá vai trò của phác đồ 4AC- 4T liệu mau trong điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật ung thư vú, đặc biệt là ung thư vú giai đoạn III. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: "Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ trước phác đồ 4AC - 4T liệu

mau trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III" với hai mục tiêu:

Đánh giá đáp ứng của hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ 4AC-4T trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III.

Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 59 bệnh nhân UTV giai đoạn III không mổ được ngay, được hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật bằng phác đồ 4AC-4T liệu mau tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 1/2017 đến tháng 8/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định UTV bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn.

Tuổi ≤ 70 tuổi.

Chỉ bị ung thư một bên vú.

Giai đoạn III theo hệ thống phân loại giai đoạn của AJCC 2010, trong số bệnh nhân này chọn lọc những trường hợp không mổ được, với một trong các đặc điểm sau:

+ Khối u lớn >5cm (T3) không mổ được ngay do không đảm bảo diện cắt âm tính sau phẫu thuật.

+ Khối u vú xâm lấn thành ngực (không di động được khi khám), gồm tất cả các trường hợp T4a, T4c.

+ Khối u xâm lấn da, có các nốt vệ tinh trên da T4b.

+ UTV thể viêm T4d.

+ Hạch nách cùng bên xâm lấn mô xung quanh (cố định khi khám) N2a.

+ Di căn tới hạch vú trong cùng bên (N2b, N3b).

+ Di căn hạch hạ đòn cùng bên (N3a).

+ Di căn hạch thượng đòn cùng bên (N3c).

+ Các bệnh nhân có yếu tố Her-2 (+++) hoặc Her-2(++) và FISH (+) không có điều kiện điều trị kết hợp với Trastuzumab cũng được lựa chọn vào nghiên cứu.

- Chỉ số toàn trạng ≤ 2 theo thang điểm ECOG.

- Không có bệnh chống chỉ định với các thuốc Anthracyclin: các bệnh lý tim mạch nặng như suy tim, viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim,...

- Các chỉ số về huyết học, sinh hóa, cho phép điều trị hóa chất (Bạch cầu $\geq 3,5G/L$, Bạch cầu đa nhân trung tính $\geq 1,5G/L$, Tiểu cầu $\geq 100G/L$, AST $\leq 100U/L$, ALT $\leq 100U/L$, Creatinin huyết $\leq 300\mu mol/l$, Ure huyết $\leq 7,5mmol/l$, Bilirubin toàn phần $\leq 55,5mmol/L$).

- Siêu âm tim: tỷ số tổng máu thất trái (LVEF) $\geq 55\%$.

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Ung thư vú hai bên hoặc mắc bệnh ung thư thứ 2.

Giai đoạn 0, I, II, IV theo hệ thống phân loại AJCC 2010.

Bệnh nhân đang mang thai.

Mắc các bệnh khác có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.

Không theo đầy đủ, không đúng thời gian liệu trình.

Phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn, thu thập thông tin trước điều trị: lâm sàng, cận lâm sàng.

Bước 2: Điều trị

4 đợt hóa chất AC:

+ Doxorubicin $60mg/m^2$ diện tích da, pha với 200ml dung dịch glucose 5% hoặc natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút, ngày 1.

+ Cyclophosphamid $600mg/m^2$ diện tích da, pha với 200ml dung dịch glucose 5% hoặc natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút, truyền ngày 1.

Chu kỳ 14 ngày

4 chu kỳ tiếp theo dùng Taxan

+ Paclitaxel $175mg/m^2$ diện tích da, pha với 300 ml dung dịch glucose 5% hoặc natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong thời gian 3 giờ, ngày 1.

Chu kỳ 14 ngày.

Bệnh nhân được điều trị với các thuốc chống nôn ondansetron $8mg/ống$, 2 ống/ngày trước và sau truyền hóa chất, hoặc panolasetron $0,25mg \times 1$ ống tiêm tĩnh mạch trước truyền hóa chất 30 phút. Tùy mức độ nôn của bệnh nhân có thể bổ sung các thuốc chống nôn, an thần kinh khi cần thiết. Bệnh nhân được truyền hỗ trợ thêm các thuốc như bổ gan, dịch đạm, điện giải khi nôn nhiều hoặc ăn uống kém.

Bước 3: Đánh giá hiệu quả điều trị

Đánh giá đáp ứng theo “Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho u đặc” (RECIST): sau 4 đợt và sau 8 đợt.

Tỷ lệ bệnh nhân chuyển từ không mổ được thành mổ được.

Đáp ứng mô bệnh học:

+ Đáp ứng hoàn toàn.

+ Biểu hiện của UTBM tại chỗ.

+ Còn UTBM xâm nhập, có biến đổi hoại tử, xơ hóa.

+ Có ít thay đổi diện mạo u.

+ Không xác định (bệnh nhân từ chối phẫu thuật hoặc bệnh không mổ được sau 8 đợt hóa trị).

Đánh giá mối liên quan đáp ứng với một số yếu tố.

Đánh giá các độc tính theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới – NCI 2.0.

Xử lý số liệu

Nhập số liệu, làm sạch, mã hóa số liệu: dùng phần mềm SPSS 16.

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn.

So sánh trung bình: Test ANOVA ($p < 0,05$).

So sánh tỷ lệ: Test Chi square ($p < 0,05$).

Phương pháp ước lượng tỷ lệ sống thêm: Kaplan-Meier.

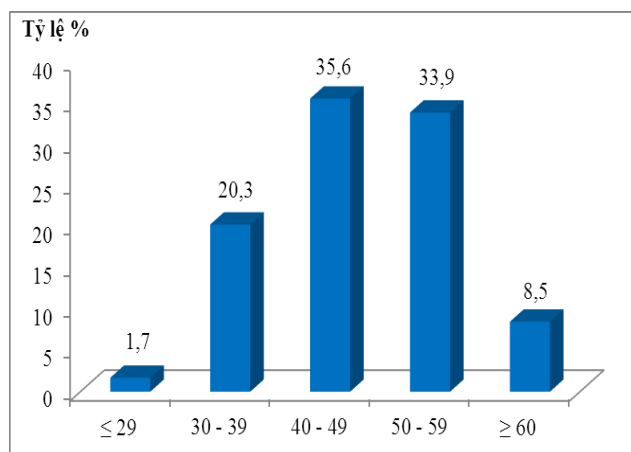
So sánh đường cong sống thêm: Kiểm định Log rank ($p < 0,05$).

KẾT QUẢ

Chúng tôi thu thập được 59 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tuổi



Biểu đồ 1. Phân bố tuổi

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 47,6; thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 67 tuổi. Nhóm 40-49 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất, với 35,6%. Có 5 bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm 8,5%.

Giai đoạn bệnh

Bảng 1. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn	n=59	Tỷ lệ (%)
T:		
T2	20	33,9
T3	16	27,1
T4a	1	1,7
T4b	16	27,1
T4c	2	3,4
T4d	4	6,8
N:		
N0	4	6,8
N1	3	5,1
N2	48	81,4
N3	4	6,8
Giai đoạn:		
IIIA	33	55,9
IIIB	22	37,3
IIIC	4	6,8

Nhận xét:

Không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu có khối u T1, phần lớn bệnh nhân có khối u T2 chiếm 33,9% và khối u T4 gặp với tỷ lệ 39%.

81,4% bệnh nhân có giai đoạn hạch N2.

Phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn bệnh IIIA và IIIB, chiếm tỷ lệ lần lượt 55,9% và 37,3%.

Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Bảng 2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Loại mô bệnh học	UTBM thể ống xâm nhập	55 93,2
	UTBM thể tiểu thùy xâm nhập	3 5,1
	UTBM thể nhầy	1 1,7
Độ mô học	1	4 8
	2	37 74
	3	9 18
ER	Âm tính	31 52,5
	Dương tính	28 47,5
PR	Âm tính	39 66,1
	Dương tính	20 33,9
Thụ thể nội tiết	Âm tính	30 50,8
	Dương tính	29 49,2

Nhận xét: UTBM thể ống xâm nhập thường gặp nhất chiếm 93,2%. Các loại mô bệnh học khác như thể tiểu thùy, thể nhầy, thể tủy ít gặp.

Bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính chiếm đa số, gặp với tỷ lệ trên 50%.

Đánh giá kết quả điều trị

Đáp ứng lâm sàng

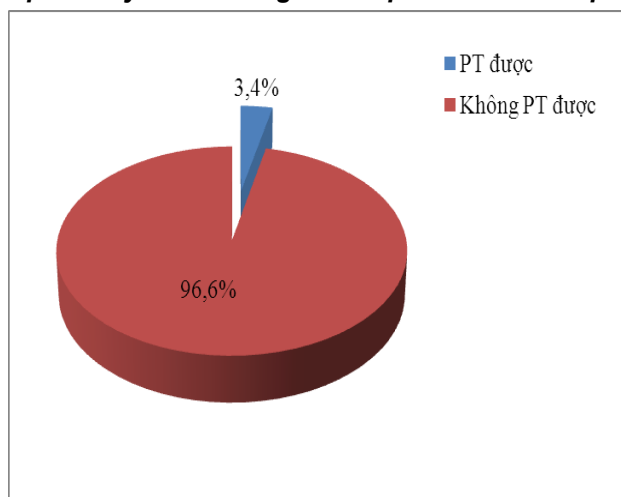
Bảng 3. Đáp ứng lâm sàng

Đáp ứng sau 4 chu kì	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	7	11,9
Đáp ứng một phần	49	83
Bệnh giữ nguyên	3	5,1
Bệnh tiến triển	0	0
Đáp ứng sau 8 chu kì		
Đáp ứng hoàn toàn	15	25,4
Đáp ứng một phần	42	71,2
Bệnh giữ nguyên	0	0
Bệnh tiến triển	2	3,4
Tổng	59	100

Nhận xét: Sau 4 đợt hóa trị, có 7 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng, chiếm 11,9%. Tỷ lệ đáp ứng một phần đạt 83%. Có 3 bệnh nhân bệnh giữ nguyên, với tỷ lệ 5,1% và không có trường hợp nào bệnh tiến triển.

Sau 8 đợt hóa trị có 15 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, chiếm tỷ lệ 25,4%, có 71,2% trường hợp đáp ứng một phần. Có 2 trường hợp bệnh tiến triển gặp với tỷ lệ 3,4%.

Bệnh chuyển từ không mổ được thành mổ được



Biểu đồ 2. Tỷ lệ bệnh nhân chuyển thành mổ được

Nhận xét: tỷ lệ chuyển từ không phẫu thuật được sang phẫu thuật được là 96,6%. Có 2 bệnh nhân tiến triển không phẫu thuật được ngay được chuyển điều trị phác đồ khác.

Đáp ứng mô bệnh học

Bảng 4. Kết quả đáp ứng mô bệnh học

Đáp ứng theo phân loại Chevallier	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nhóm 1: Biến mất hoàn toàn tế bào ung thư (đáp ứng hoàn toàn)	11	18,6
Nhóm 2: Biểu hiện của UTBM tại chỗ	3	5,1
Nhóm 3: Còn UTBM xâm nhập, có biến đổi hoại tử, xơ hóa	42	71,2
Nhóm 4: Có ít thay đổi diện mạo u	0	0
Không xác định: Bệnh nhân từ chối phẫu thuật hoặc bệnh không mổ được sau hóa trị.	3	5,1
Tổng	56	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 18,6%. Có 1 bệnh nhân từ chối phẫu

thuật sau đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và 2 bệnh nhân tiến triển không mổ được ngay sau 8 chu kỳ hóa chất.

Bảng 5. Đáp ứng mô bệnh học theo các đặc điểm mô bệnh học

Yếu tố	Đáp ứng hoàn toàn		Không đáp ứng hoàn toàn		p (χ²)	
	n	%	n	%		
Thế mô bệnh học	Thế ống xâm nhập	11	21,2	41	78,8	0,591
	Thế tiểu thùy xâm nhập	0	0	3	100	
	Thế nhày	0	0	1	100	
Độ mô học	Độ 1 hoặc 2	8	21,1	30	78,9	0,496
	Độ 3	1	11,1	8	88,9	
Thụ thể nội tiết	Âm tính	9	32,1	19	67,9	0,019
	Dương tính	2	7,1	26	92,9	
HER-2	Âm tính	6	18,2	27	81,8	0,894
	Dương tính	3	18,8	13	81,2	

Nhận xét:

Thế mô bệnh học, độ mô học, HER-2 chưa cho thấy có mối liên quan đến tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học ở nhóm có thụ thể nội tiết âm tính là 32,1% so với 7,1% ở nhóm dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tuổi

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 47,6 tuổi, thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 67 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là 40-49 tuổi, chiếm 35,6%. Tuổi trung bình cao hơn một số nghiên cứu trong nước đã công bố.

Đặc điểm u nguyên phát

Vị trí u: khối u vị trí ¼ trên ngoài thường gặp nhất, chiếm 57,6%, tiếp đến là ¼ trên trong, chiếm tỷ lệ 20,3%. Có 1 trường hợp ung thư vú đa ổ chiếm 1,7%. U hay gặp vị trí ¼ trên ngoài do mật độ tuyến vú ở vùng này là cao nhất. Phân bố vị trí u tương tự như trong các nghiên cứu khác^[3,4].

ĐKLN của u trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 53,8mm, nhỏ nhất 20mm, lớn nhất 170 mm. Kết quả này nhỏ hơn của tác giả Lê Thanh Đức trên nhóm bệnh nhân cùng giai đoạn, ĐKLN của u trung bình 69,8mm, nhỏ nhất 15mm, lớn nhất 180mm^[5]. Koscielny và CS (1984) ở Viện Gustave-Roussy đã chứng minh rằng kích thước u càng lớn, khả năng di căn càng nhiều, tiên lượng càng xấu^[6].

Bệnh nhân có u thâm nhiễm da khá nhiều (30,5%) và thường kèm theo đỏ da (8,5%) và phù da (6,8%). U xâm lấn thành ngực với biểu hiện bằng cố định thành ngực chiếm tỷ lệ thấp 5,1%. Tụ nướu vú gặp ở 3 bệnh nhân, chiếm 5,1%. Có 3 trường hợp u vỡ loét, chiếm 5,1%. Những trường hợp này thường gặp ở bệnh nhân có khối u lớn, đến khám bệnh muộn, hiểu biết về bệnh tật còn hạn chế hoặc điều trị theo các phương pháp không chính thống (đắp lá, dán cao...).

Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 4 bệnh nhân ung thư vú thể viêm, chiếm 6,8%, cao hơn của tác giả Lê Thanh Đức (chiếm 0,7%)^[5]. Mặc dù được xếp vào giai đoạn III nhưng UTV thể viêm là thể đặc biệt với đặc tính xâm nhập lan tỏa theo các ống tuyến hơn là phát triển thành khối u rõ rệt. Chẩn đoán dựa vào lâm sàng dựa vào đỏ da và phù da cam. Bệnh nhân UTV thể viêm thường có tiên lượng xấu, bệnh sớm tái phát và di căn xa, thời gian sống thêm trung bình ngắn.

91,5% các bệnh nhân trong nghiên cứu có hạch nách sờ thấy trên lâm sàng. Trong số bệnh nhân có hạch nách trên lâm sàng, 100% bệnh nhân hạch dính nhau hoặc cố định. Điều này rất phù hợp bởi các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có kích thước u nguyên phát lớn và/hoặc u xâm lấn rộng tại chỗ, tại vùng. Năm 1989, Carter và CS tổng kết trên 24 740 bệnh nhân UTV cũng cho thấy tỷ lệ di căn hạch nách tăng tỷ lệ thuận với kích thước u. Với kích thước u <0,5cm, tỷ lệ di căn hạch nách 20,6%. Khi kích thước u tăng lên >5cm, tỷ lệ bệnh nhân di căn hạch nách lên tới 70,1%^[7].

Giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn IIIA, chiếm tỷ lệ 55,9%. Giai đoạn IIIB, IIIC lần lượt 37,3% và 6,8%. Nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ trước mổ cho UTV giai đoạn III không mổ được tại bệnh viện K giai đoạn 2003-2005, tỷ lệ bệnh nhân ở các giai đoạn IIIA, IIIB, IIIC lần lượt là 13,5%, 31,1% và 55,4%^[8]. Các bệnh nhân trong nghiên cứu này có xu hướng ở giai đoạn muộn hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu trên 137 bệnh nhân UTV giai đoạn III không phẫu thuật được của Lê Thanh Đức năm 2014, đa số bệnh nhân ở giai đoạn IIIA và IIIB,

chiếm tỷ lệ lần lượt 39,4% và 45,3%, giai đoạn IIIC chỉ chiếm 15,3%^[5].

Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị: Sau 8 đợt hóa trị, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trên lâm sàng 96,6%; đáp ứng hoàn toàn là 25,4% và đáp ứng một phần là 71,2%. Năm 2014, tác giả Lê Thanh Đức nghiên cứu trên 137 bệnh nhân UTV giai đoạn III không phẫu thuật được, điều trị hóa chất hỗ trợ trước phẫu thuật AP 6 chu kỳ tại bệnh viện K, kết quả đáp ứng toàn bộ đạt 92%, trong đó 31,4% đáp ứng hoàn toàn và 60,6% đáp ứng một phần.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ chuyển từ không mổ được sang mổ được khá cao so với các tác giả nước ngoài, chiếm 96,6%. Lê Thanh Đức và CS (2014) thấy tỷ lệ chuyển từ không mổ được sang mổ được là 94,2% sau 6 chu kỳ hóa chất AP (Adriamycin- Paclitaxel), thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi 96,6%.

Tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học chỉ đánh giá được trên các bệnh nhân được phẫu thuật. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 56 bệnh nhân được phẫu thuật, đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học đạt 18,6%. Tác giả Penetrelli F và CS (2016) đã tiến hành nghiên cứu meta-analysis và đưa ra kết luận cho thấy, phẫu thuật liều cao cho kết quả đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học cao hơn so với phẫu thuật thông thường, với thời gian điều trị ngắn hơn. Chính vì vậy, nên được lựa chọn khi điều trị tân bổ trợ^[9].

Liên quan đáp ứng với một số yếu tố

Tình trạng thụ thể nội tiết là yếu tố có giá trị dự báo đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong nước và nước ngoài. Nghiên cứu của Lê Thanh Đức (2014) điều trị hóa chất hỗ trợ trước phẫu thuật AP trên những bệnh nhân UTV giai đoạn III không mổ được ngay cho thấy độ mô học 3 (p=0,016), ER âm tính (p=0,007) và PR âm tính (p=0,016) là các yếu tố dự báo đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học^[5].

Độc tính

Tất cả các bệnh nhân đều hoàn thành 8 chu kỳ hóa chất, trong đó không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn không hồi phục.

Tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao nhất trên mỗi bệnh nhân qua 8 chu kỳ cho thấy tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1,2 lần lượt là 28,8% và 10,2%; hạ độ 3,4 tương ứng là 8,5% và 3,4%. Trong nghiên cứu không gặp bệnh nhân nào hạ bạch cầu có sốt. Tỷ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng cao hơn của tác giả Lê Thanh Đức khi

sử dụng phác đồ AP x 6 chu kỳ, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1, 2 tương ứng là 27,7% và 7,3%. Hạ bạch cầu độ 3 là 1,5% và chỉ có 1 bệnh nhân hạ bạch cầu độ 4 chiếm 0,7%. Điều này hoàn toàn dễ hiểu do trong nghiên cứu này, phác đồ dùng liều mau cho nên mặc dù có sử dụng kích cầu dự phòng, tỷ lệ hạ BC cũng cao hơn.

Nôn, buồn nôn là tác dụng không mong muốn dễ nhận thấy và thường gặp hơn khi điều trị AC. Tỷ lệ nôn độ 1, 2 trong nghiên cứu gặp 59,3% và 8,5%. Không có bệnh nhân nào nôn ở độ 3, 4. Có lẽ đa phần các bệnh nhân đều được sử dụng thuốc chống nôn có tác dụng kéo dài ngay từ đầu. Nghiên cứu năm 2006 của tác giả Lê Thanh Đức sử dụng phác đồ FAC hoặc AC trên những bệnh nhân UTV giai đoạn III, tỷ lệ bệnh nhân nôn độ 1, 2 của phác đồ AC tới 40% và 30%, trong khi phác đồ CAF các tỷ lệ này là 18,2% và 13,6%. Nôn độ 3 cũng gặp ở 1 bệnh nhân điều trị phác đồ AC (chiếm 3,3%) trong khi đó không bệnh nhân nào dùng phác đồ FAC bị nôn độ 3^[8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp bệnh nhân nào tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi độ 3, 4. Mặc dù sử dụng paclitaxel ngay từ đầu trong thiết kế nghiên cứu, tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi độ 3, 4 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu đến từ NSABP B-27, tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi độ 3 là < 0,1% với AC, và 2,3% với docetaxel^[10].

Các độc tính khác như: độc tính lên tim mạch, độc tính lên chức năng gan thận hầu như không gặp.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 59 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III không mổ được, điều trị hóa chất hỗ trợ trước phác đồ 4AC - 4T liều mau tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Đáp ứng và một số yếu tố liên quan đến đáp ứng

Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng sau 8 đợt hóa chất đạt 25,4%; đáp ứng một phần 71,2%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 96,6%.

Tỷ lệ bệnh nhân từ không phẫu thuật được chuyển thành phẫu thuật được khá cao so với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác, đạt 96,6%.

Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học cũng khá cao, đạt 18,6%.

Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng

- Kích thước u lớn ($u > 5\text{cm}$), u dính da, u cố định thành ngực là các yếu tố dự báo làm giảm đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng.

Ngoài kích thước u lớn, u dính da thì thụ thể nội tiết âm tính là yếu tố dự báo đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học.

Độc tính

- Bệnh nhân trong nghiên cứu dung nạp khá tốt với phác đồ hóa trị. Tỷ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu, hạ bạch cầu đa nhân trung tính thường gặp ở độ 1, độ 2. Hạ tiểu cầu ít gặp. Hạ huyết sắc tố thường gặp, đa số chỉ ở độ 1 với tỷ lệ 50,8%.

- Nôn và chán ăn thường gặp ở độ 1, 2. Tác dụng không mong muốn trên gan biểu hiện tăng men gan cũng thường chỉ gặp ở độ 1, 2.

- Có 1 trường hợp bệnh nhân tác dụng không mong muốn trên thận độ 1 chiếm 1,7%. Không có trường hợp nào tác dụng không mong muốn trên tim. Tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi cũng thường chỉ gặp ở độ 1 và 2.

1. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cancer Breast (2012), *Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*, truy cập ngày, tại trang.
2. Bùi Diệu Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận và cs (2012), Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020, *Tạp chí Ung thư học*. Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ XVI. Số 1(2012), tr. 13-19.
3. Đỗ Thị Kim Anh (2008), *Đánh giá kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ 4AC-4Paclitaxel trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II-III tại Bệnh viện K*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Nguyễn Diệu Linh (2013), *Nghiên cứu điều trị ung thư vú giai đoạn II-IIIa bằng hóa chất hỗ trợ phác đồ TAC và AC tại Bệnh viện K*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Lê Thanh Đức (2014), *Nghiên cứu hiệu quả hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ AP trong ung thư vú giai đoạn III*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Koscielny S., Tubiana M., Le M. G. et al (1984), Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination, *Br J Cancer*. 49(6), tr. 709-15.
7. Carter C. L., Allen C. and Henson D. E. (1989), Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases, *Cancer*. 63(1), tr. 181-7.

9. Lê Thanh Đức (2006), *Nghiên cứu điều trị hóa chất tân bổ trợ trong ung thư vú giai đoạn III không mô được bằng phác đồ CAF và AC*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
10. Petrelli F., Coinu A., Lonati V. et al (2016), Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies, *Anticancer Drugs*. 27(7), tr. 702-8.
11. Bear H. D., Anderson S., Brown A. et al (2003), The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27, *J Clin Oncol*. 21(22), tr. 4165-74.

KẾT QUẢ CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG TUYẾN VÚ BẰNG THIẾT BỊ SINH THIẾT VÚ CÓ HỖ TRỢ HÚT CHÂN KHÔNG DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM

HUỖNH QUANG KHÁNH¹

TÓM TẮT

Ung thư vú đứng đầu trong các nguyên nhân ung thư ở nữ. Trong năm 2014 ước tính có 230.000 trường hợp ung thư mới. Đứng hàng thứ 2 các nguyên nhân chết do ung thư ở nữ. Ước tính có 40,000 người chết trong năm 2014. Giai đoạn bệnh, các dấu ấn sinh học: là các yếu tố dẫn đường chính trong điều trị “Cá nhân hóa” và “Cá thể hóa”.

Khám lâm sàng: Xác nhận tổn thương vú có sờ được hay không? So sánh 2 vú: kích thước, hình dạng? Dịch tiết núm vú? Hình ảnh học: dựa chủ yếu trên Siêu âm, Nhũ ảnh, Cộng hưởng từ (MRI). Sinh thiết: giúp xác định tổn thương là lành hay ác? FNA: giúp lấy mẫu tế bào học. Lấy mẫu mô học: dựa trên sinh thiết lõi-kim, mô, sinh thiết có hỗ trợ hút chân không⁽⁵⁾.

Mục tiêu: Chúng tôi xác định tỉ lệ thành công, tai biến, biến chứng, sự hài lòng của bệnh nhân, từ đó đánh giá tính an toàn và hiệu quả của kỹ thuật này.

Phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi mô tả loạt 85 trường hợp u vú đã được sinh thiết có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm cho mục đích chẩn đoán và điều trị tại khoa Ngoại Lồng Ngực – Đơn vị Tuyến Vú bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 12/2017 đến tháng 9/2018.

Kết quả: Có 54 trường hợp u vú với BI-RADS xếp loại từ 0 đến 2, đã được điều trị bằng sinh thiết trọn u có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm. Trong đó u sợi tuyến vú 34 trường hợp, thay đổi sợi bọc tuyến vú 16 trường hợp, nang tuyến vú 4 trường hợp. Có 31 trường hợp u vú tổn thương không sờ thấy với BI-RADS 3 hoặc 4, chúng tôi sử dụng sinh thiết có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm với mục đích chẩn đoán. Trong đó có 9 trường hợp tổn thương ác tính, 22 trường hợp tổn thương lành tính. Các trường hợp tổn thương ác tính chúng tôi thực hiện phẫu thuật cắt rộng u vú và tái tạo lại vú sau đó hội chẩn điều trị hóa trị, xạ trị hay nội tiết... Thời gian thực hiện thủ thuật trung bình 12 phút (từ 5-20 phút), không có trường hợp nào cần phải chuyển mổ do tai biến. Thời gian nằm viện trung bình 1, 2 ngày (1-2 ngày). Kết quả có 1 trường hợp bị máu tụ và kết quả cải thiện sau 1 tuần. Tất cả bệnh nhân hài lòng với kết quả thẩm mỹ.

Kết luận: VABB là kỹ thuật lấy mẫu rất đáng tin cậy thay cho sinh thiết lõi-kim ở những tổn thương BI-RADS 3 & 4A nhỏ. Đối với các phẫu thuật viên tuyến vú, cần xem xét thay thế sinh thiết mở bằng sinh thiết VABB cho những tổn thương tuyến vú. Đối với bệnh nhân, VABB giúp tốn ít thời gian cho việc tìm tòi, chẩn đoán, làm giảm chi phí theo dõi và giảm đi những xét nghiệm đắt tiền khác. VABB tiết kiệm thời gian hơn so với sinh thiết mở.

Từ Khóa: Ung thư vú, sinh thiết vú, sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không.

SUMMARY

Results of ultrasound-guided Vacuum-Assisted Biopsy in diagnosis & treatment breast disease

Breast cancer is leading cause of cancer for women. In 2014 estimated new cases of invasive breast cancer is about 230,000. It is the second leading cause of cancer death in women estimated 40,000 deaths in 2014. Stage and biology are main drivers of treatment

“Personalized” and “individualized”. Clinical: Lumps are Palpable or not? Compare shape, size? Fluid released from the nipples? Imaging rely on: Ultrasound, Mammography, MRI. Biopsy: Benign or Malignant? FNA: Cytology. Histology: Core Needle biopsy, Open excision, Vacuum-Assisted Biopsy.

Objectives: We determine the rate of successful, accidents, complications and the satisfaction of patient

¹ TS.BS. Trưởng Khoa Tuyến Vú - Bệnh viện Chợ Rẫy

to evaluate the safety and efficacy of this procedure.

Materials and Methods: We report a series of 85 breast tumor patients who underwent VABB for diagnosis and treatment at Thoracic surgery department- Breast Unit, Cho Ray hospital from 12/2017 to 9/2018.

Results: There were 54 cases with breast tumor with BI-RADS category from 0 to 2, we had been used VABB for treatment. Which include breast fibro-adenoma 34 cases, change breast lining 16 cases and cystic fibrosis 4 cases. There were 31 cases with small or non-palpable lesions BI-RADS category from 3 or 4, we had been used VABB for diagnosis. In that 9 cases are malignant and 22 cases are benign. With patients breast cancer, we used lumpectomy and radiotherapy and chemotherapy. The mean VABB time were 12 minutes (5-20 minutes). There was no case needed to transfer open. The mean of hospitalization time were 1.2 days (1-2 days). There were 1 case minor hematoma and get better after one week. All patients were satisfied with the cosmetic results.

In conclusion:

VABB is a very reliable sampling technique instead of a core needle biopsy for BI-RADS category 3 and small 4 nodular lesion. For breast surgeons, replacing open excision biopsy with VABB to initially manage breast lesions should be considered. For patient reassurance, VABB shortens the time between detection and diagnosis by reduction cost of repetitive follow-ups more expensive additional examinations VABB is time-saving in comparison with open excision biopsy.

Key words: Breast cancer, core biopsy, VABB.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất và luôn là nỗi ám ảnh của người phụ nữ khi phát hiện một bất thường nào đó trong vú. Tuy nhiên tuyến vú của người phụ nữ không chỉ bị ung thư mà còn có thể nhiều tình trạng bệnh lý khác, trong đó đa phần là lành tính. Các triệu chứng của tuyến vú thường gặp là một khối u trong vú, đau vú, hay chảy nước ở đầu vú (tiết dịch núm vú). Các triệu chứng này có thể là biểu hiện của nhiều loại tình trạng khác nhau của tuyến vú, lành tính hoặc ác tính⁽⁵⁾.

Nỗ lực ban đầu để chẩn đoán các bất thường phát hiện bằng hình ảnh học là chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA). Tuy khá chính xác, FNA có nhiều bất lợi. Hạn chế quan trọng nhất của FNA là một số lớn mẫu bệnh phẩm không đủ để chẩn đoán. Ngoài ra, cần có bác sĩ tế bào học - giải phẫu bệnh được đào tạo bài bản để đọc kết quả và trên mẫu FNA không thể phân biệt được ung thư xâm lấn hay ung thư tại chỗ. Báo cáo cho thấy trong trường hợp carcinôm tiểu thùy và carcinôm ống tuyến vú dạng ống, FNA chỉ chính xác trong 30% trường hợp. Vì những lý do đã nêu trên, sử dụng rộng rãi FNA là không thực tế⁽³⁾.

Cuối thập niên 80 và trong suốt thập niên 90, sinh thiết lõi - kim lớn (thực hiện dưới hướng dẫn của nhũ ảnh hoặc siêu âm) đã tỏ ra là một phương pháp an toàn và chính xác để đánh giá các tổn thương phát hiện bằng hình ảnh, với kết quả có thể so sánh được với phương pháp sinh thiết mở. Sinh thiết lõi-kim cho kết quả đặc hiệu hơn FNA và

cho phép lượng giá sự xâm lấn, grade mô học và hóa mô miễn dịch. Kết quả bước đầu làm với kim sinh thiết tự động bằng kim 14 Gauge đã được cải thiện bằng cách sử dụng các thiết bị hỗ trợ hút chân không.

Ngày nay, với những cải tiến kỹ thuật sau này đã cho phép sinh thiết được các tổn thương mà chỉ xác định được bằng cộng hưởng từ (MRI). Sinh thiết lõi-kim có hỗ trợ thiết bị hút chân không đã trở thành phương pháp vượt trội trong việc sinh thiết các tổn thương vú không sờ thấy cũng như điều trị các u lành tuyến vú. Đây là phương pháp ít xâm lấn với gây tê tại chỗ, an toàn, chính xác.

Mục tiêu nghiên cứu: Chúng tôi xác định tỉ lệ thành công, tai biến, biến chứng, sự hài lòng của bệnh nhân, từ đó đánh giá tính an toàn và hiệu quả của kỹ thuật này.

Phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi mô tả loạt 85 trường hợp.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiền cứu mô tả hàng loạt ca

Bệnh nhân có tổn thương tuyến vú đã được sinh thiết có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm cho mục đích chẩn đoán và điều trị tại khoa Ngoại Lồng Ngực – Đơn vị Tuyến Vú bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 12/2017 đến tháng 9/2018.

Thời gian nghiên cứu

9 tháng, từ tháng 12/2017 đến tháng 9 năm 2018. Tại khoa Ngoại Lồng Ngực- Đơn vị Tuyến Vú bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chí chọn mẫu

Với mục đích chẩn đoán

Tổn thương vú không sờ thấy trên lâm sàng và Chẩn đoán phân loại BI-RADS loại 3 hoặc 4:

Bệnh nhân không có khả năng theo dõi thường xuyên

Bệnh nhân dự định có thai

Bệnh nhân lo sợ quá mức

Bệnh nhân có tổn thương tăng kích thước trong quá trình theo dõi

Bệnh nhân có những triệu chứng chủ quan hoặc đau với tổn thương BI-RADS 3 đến 4.

Với mục đích điều trị

Tổn thương dạng tuyến và dạng nang

Các nang phức hợp và áp xe

Cắt bỏ những tổn thương lành tính

Tiêu chí loại trừ

Tổn thương vú không xác định được dưới siêu âm.

Các trường hợp đã xác định u ác tuyến vú bằng FNA hay bằng sinh thiết lõi kim, sinh thiết mở.

Tiến hành thủ thuật VABB

Vô cảm, BN được gây tê tại chỗ. Tư thế BN nằm ngửa, hoặc nghiêng độn gối ở phía lưng.

Kíp thực hiện gồm 1 phẫu thuật viên và 1 điều dưỡng dụng cụ.

Dàn máy VABB, siêu âm đặt phía trên, đối diện với phẫu thuật viên chính, bàn dụng cụ đặt phía dưới chân BN.

Các bước cơ bản trong thực hành VABB tuyến vú

1. Trong khi thực hiện, bệnh nhân sẽ nằm trong tư thế thoải mái trên bàn mổ và được gây tê ở vị trí đánh dấu sinh thiết.

2. Dưới sự hướng dẫn của siêu âm, kim sinh thiết sẽ được đưa vào vú ở vị trí đánh dấu qua một vết rạch rất nhỏ.

3. Khi kim sinh thiết được đưa vào đúng vị trí ngay dưới khối u, sẽ hút và cắt mẫu mô của khối u. Tùy theo từng trường hợp, khối u sẽ được lấy một phần hoặc toàn phần để làm xét nghiệm.

4. Sau khi sinh thiết hoàn tất, vết rạch đơn sẽ được đóng lại bằng băng ép mà không cần phải khâu vết thương. Băng sẽ được tháo ra vào ngày hôm sau.

5. Bệnh nhân có thể về sau khi nghỉ ngơi khoảng 1 giờ. Bệnh nhân có thể trở lại hoạt động bình thường ngay trong ngày, nhưng nên tránh các hoạt động thể lực mạnh trong 24 giờ đầu.

6. Trong trường hợp nghi ngờ khối u ác tính, bác sĩ sẽ thực hiện việc đánh dấu vị trí vừa sinh thiết bằng miếng đánh dấu HydroMARK để thuận tiện cho việc điều trị tiếp tục (nếu cần thiết) sau khi có kết quả xét nghiệm tế bào học.

Theo dõi và đánh giá kết quả

Đánh giá sự an toàn (kết quả sớm)

Đánh giá dựa vào tỷ lệ các biến chứng, tử vong khi thực hiện thủ thuật:

- Chảy máu.
- Nhiễm trùng.
- Sinh thiết thất bại.

Đánh giá hiệu quả của phương pháp (kết quả lâu dài)

Đánh giá hiệu quả lấy mẫu chẩn đoán

Sự tương hợp giữa các dấu hiệu trên lâm sàng, siêu âm, nhũ ảnh và kết quả sinh thiết.

Chẩn đoán âm tính giả.

Khả năng lấy trọn tổn thương với các tổn thương lành tính.

Chế độ theo dõi.

KẾT QUẢ

Trong thời gian 9 tháng từ 12/2017 - 9/2018, có 85 trường hợp tổn thương tuyến vú được thực hiện thủ thuật VABB trong đó có 54 trường hợp cho mục đích điều trị và 31 trường hợp cho mục đích chẩn đoán.

Giới tính: 100% các trường hợp đều là nữ.

Tuổi trung bình là 32, 36 tuổi, nhỏ nhất là 16 tuổi và lớn nhất là 81 tuổi.

Lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	Nhóm chẩn đoán (n=31)	Nhóm điều trị (n=54)
Không triệu chứng	25 (80,6%)	5 (9,2%)
Đau vú	6 (19,4%)	17 (31,5%)
Sờ thấy u	0	32 (59,3%)

Tổn thương

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương

Đặc điểm tổn thương	Nhóm chẩn đoán (n=31)	Nhóm điều trị (n=54)
Một bên vú	31 (100%)	38 (70,4%)
Hai bên vú		16 (29,6%)
Vị trí: ¼ trên ngoài	17 (54,8%)	32 (59,2%)
¼ trên trong	5 (16,1%)	9 (16,7%)
¼ dưới ngoài	6 (19,3%)	10 (18,5%)
¼ dưới trong	3 (9,8%)	3 (5,6%)
Số lượng tổn thương:	31 (100%)	
Một		25 (46,3%)
Hai		12 (22,2%)
Ba		8 (14,8%)
Từ 4 trở lên		9 (16,7%)
Kích thước tổn thương (mm):		
Trung bình	11,5	31,7
Lớn nhất	21	55
Nhỏ nhất	8	13
BIRADS:		
4	18 (58,1%)	
3	13 (41,9%)	
2		29 (53,7%)
1		22 (40,7%)
0		3 (5,6%)

Kết quả mô bệnh học

Bảng 3. Đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm mô bệnh học	Nhóm chẩn đoán (n=31)	Nhóm điều trị (n=54)
Tổn thương lành tính:	22 (71%)	
U sợi tuyến vú		34 (62,9%)
Thay đổi sợi bọc tuyến vú		16 (29,6%)
Nang tuyến vú		4 (7,5%)
Tổn thương ác tính:	9 (29%)	0
Carcinoma ống tuyến xâm nhập		

Kết quả thủ thuật

Thời gian thực hiện thủ thuật trung bình 12 phút, ngắn nhất 5 phút, dài nhất 20 phút.

Thời gian nằm viện trung bình 1, 2 ngày, ngắn nhất 1 ngày, dài nhất 2 ngày.

Số lượng mẫu lấy được: Trung bình 22 mẫu, ít nhất 8 mẫu, nhiều nhất 72 mẫu.

Không có trường hợp nào phải dừng thủ thuật do chảy máu, do đau hay do nguyên nhân khác.

Không có trường hợp nào cần phải chuyển mổ do tai biến.

Kết quả theo dõi

Có 1 trường hợp bị máu tụ và kết quả cải thiện sau 1 tuần điều trị nội, không cần can thiệp.

Không có trường hợp nào bị nhiễm trùng.

Tất cả bệnh nhân hài lòng với kết quả thẩm mỹ.

Đối với 9 trường hợp có kết quả mô bệnh học là tổn thương ác tính chúng tôi thực hiện phẫu thuật cắt rộng u vú và tái tạo lại vú trong lúc mổ. Sau mổ, chúng tôi hội chẩn Tumor Board có kế hoạch điều trị hóa trị, xạ trị hay nội tiết.

Theo dõi các trường hợp sau 3-6 tháng: ghi nhận tổn thương đã lấy trọn, không có trường hợp nào tái phát.

BÀN LUẬN

Tình hình phát triển sinh thiết vú có hỗ trợ máy hút chân không (VABB)

Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) là một kỹ thuật sinh thiết khối u ở vú bằng máy có hỗ trợ bằng lực hút chân không. Đây là một kỹ thuật đã được sáng chế và thực hiện từ năm 1995 tại Mỹ bởi công ty Mammotome. Cho đến nay có hơn 5 triệu ca sinh thiết bằng Mammotome đã thực hiện trên toàn thế giới. Hơn 320 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện bằng Mammotome với kết quả khích lệ⁽¹⁾.

Ở Việt Nam, năm 2017, tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, đã báo cáo kết quả bước đầu áp dụng Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) trong điều trị u sợi tuyến vú, kết quả cho thấy rất khả quan.

Tình hình thực hiện kỹ thuật Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VAB): Trên thế giới đã thực hiện kỹ thuật này từ năm 1995, đã có nhiều nghiên cứu báo cáo về kết quả thực hiện kỹ thuật này⁽²⁾.

Ở Việt Nam, đây là kỹ thuật mới đã bắt đầu áp dụng ở một số bệnh viện như bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện K Hà Nội, bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh dưới sự hướng dẫn, giúp đỡ của các chuyên gia đến từ Hàn Quốc, Mỹ, Singapore.

Chúng tôi đã triển khai thường quy kỹ thuật này tại Khoa Ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 2017.

Nguyên tắc hoạt động

Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) là một kỹ thuật sinh thiết khối u ở vú bằng máy có hỗ trợ bằng lực hút chân không.

Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) được sử dụng để sinh thiết một khối u nghi ngờ ở vú. Tổn thương này có thể được phát hiện khi khám bệnh, hay trên chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, nhũ ảnh và MRI. Để sinh thiết khối u, thay vì phải mổ hở, bác sĩ sẽ đưa kim của Máy VABB vào vú của bệnh nhân và dùng lực hút chân không để cắt và hút mẫu mô ra rồi gửi đi xét nghiệm tế bào học. Sinh thiết này được thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm, nhũ ảnh hay MRI⁽³⁾.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ áp dụng cho các trường hợp có tổn thương vú nhìn thấy được dưới siêu âm, qua đó chúng tôi thực hiện được thủ thuật dưới hướng dẫn siêu âm. Kết quả chúng tôi thực hiện được cho tất cả các trường hợp mà không có tai biến.

Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) còn được sử dụng để lấy toàn bộ những khối u lành tính như bướu sợi tuyến, bướu nhũ, viêm vú có kích thước lớn đến 8cm. Như vậy bệnh nhân sẽ tránh được một cuộc mổ hở, không bị sẹo. Điều này đặc biệt có lợi khi bệnh nhân có nhiều khối u ở vú.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm điều trị chúng tôi áp dụng cho các u có kích thước lớn nhất là 55mm, trung bình là 31,7mm. Ngoài ra chúng tôi còn áp dụng cho các trường hợp có tổn thương ở cả hai bên vú hay những trường hợp có đa u tuyến vú. Đây là lợi thế của kỹ thuật này so với mổ mở trước kia.

So với kỹ thuật sinh thiết lõi- kim (core biopsy) thì Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) sẽ lấy được nhiều mẫu mô hơn, trọng lượng mẫu mô lớn hơn, do đó khả năng xác định chính xác chẩn đoán mô học bao gồm chẩn đoán hóa mô miễn dịch sẽ chính xác hơn.

Chúng tôi áp dụng kỹ thuật này trong nhóm chẩn đoán các tổn thương vú BIRADS 3, 4 nhưng không sờ thấy trên lâm sàng. Đối với những tổn thương sờ thấy chúng ta có nhiều lựa chọn như sinh thiết lõi kim, sinh thiết mở. Tuy nhiên đối với những tổn thương không sờ thấy trên lâm sàng thì sinh thiết VABB đặc biệt có giá trị. Tỷ lệ phát hiện tổn thương ác tính trong nghiên cứu của chúng tôi đối

với các tổn thương không sờ thấy là 9/31 trường hợp (29%).

Ngoài ra, Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) dưới hướng dẫn của Nhũ ảnh và MRI là phương pháp sinh thiết duy nhất hiện nay được sử dụng cho những trường hợp khối u bị vi vôi hóa, khối u nhỏ, khối u ở vị trí khó⁽³⁾.

Các cách tiếp cận sinh thiết vú VABB

Cách tiếp cận (hướng đâm kim) nên song song với thành ngực càng tốt để tránh sơ suất đâm kim vào thành ngực và khả năng tràn khí màng phổi. Trước khi sinh thiết, nên siêu âm vùng có tổn thương trên hai mặt cắt. Nếu có bất kỳ nghi ngờ gì ví dụ tổn thương là một nang hỗn hợp, ta có thể chọc hút thử. Vì vùng sinh thiết đã được sát trùng và gây tê, nếu cần có thể chuyển từ chọc hút sang sinh thiết lõi - kim. Bệnh nhân được đặt ở vị trí thoải mái, với cánh tay cùng bên đặt trên đầu. Điều này sẽ giúp cho da hơi căng giúp đưa kim vào dễ dàng hơn. Đặt bệnh nhân nằm nghiêng một bên hay ở một vị thế hơi chéch có thể làm di chuyển tổn thương ra xa thành ngực và thu ngắn khoảng cách từ da đến tổn thương. Điều quan trọng là bác sĩ làm thủ thuật sinh thiết cũng như bệnh nhân đều có được một tư thế thoải mái.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn thương tổn ở ¼ trên ngoài, nên dễ tiếp cận, ít tai biến, biến chứng, khả năng lấy trọn tổn thương cao.

Giá trị Kỹ thuật sinh thiết vú VABB

Các thiết bị hỗ trợ hút chân không, có định hướng và cầm tay đã được phát triển để sử dụng cho siêu âm. Những thiết bị này rất chính xác và hữu dụng khi cần sinh thiết một khối lượng lớn mô hoặc khi lấy hoàn toàn tổn thương. Điều bất lợi duy nhất khi sử dụng các thiết bị này là chi phí cao. Kỹ thuật sử dụng các thiết bị này tương tự như súng sinh thiết tự động. Tốt nhất là đầu dò siêu âm phải được đặt ở bờ sau của tổn thương để bóng lưng siêu âm không che khuất khối bướu. Vị trí của kim dao động nhẹ giữa các thiết bị, nhưng vị trí sau khi bắn lấy mẫu của khác của kim trocar lấy mẫu phải nằm trong tổn thương.

Thiết bị cho phép lấy ra được nhiều mẫu và bệnh phẩm được lưu trữ trong một buồng chứa mô. Chưa xác định được số lượng các lõi mô sinh thiết là bao nhiêu để đảm bảo là sinh thiết đủ bằng các thiết bị hỗ trợ hút chân không, tuy nhiên cần lưu ý rằng khi sinh thiết bằng thiết bị tự động với kim 8 hoặc 10 Gauze thì mẫu mô sinh thiết được có thể tích lớn hơn. Lợi thế chính của các thiết bị hỗ trợ hút chân không là có thể lấy hết bướu, vì vậy không thấy bướu còn lại. Do vậy, đây là một phương pháp được lựa chọn để loại bỏ bướu sợi-tuyến hoặc các bướu

lành khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các trường hợp kết quả mô học lành tính, khi theo dõi từ 3-6 tháng đều cho thấy đã lấy hết bướu.

Phương pháp này không thể thay thế cho phẫu thuật mổ lấy bướu vì không đánh giá được tình trạng rìa diện cắt (trong trường hợp bướu ác tính). Chính vì vậy, trong 9 trường hợp có kết quả mô bệnh học ác tính sau khi làm thủ thuật, chúng tôi đều mổ cắt rộng bướu và hội chẩn Tumor Board để điều trị tiếp bằng xạ trị, hóa trị hay nội tiết. Ngoài ra phương pháp này còn giúp lấy mẫu phát hiện sớm bướu ác tuyến vú với các tổn thương BIRADS 3,4 ngay cả khi chưa sờ thấy trên lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ phát hiện tổn thương ác tính là 9/31 trường hợp (29%).

Đối với những trường hợp có nghi ngờ, sau khi sinh thiết chúng tôi có đặt vật đánh dấu thông qua một kim đồng trục hoặc với một kim riêng biệt. Vật đánh dấu này sẽ giúp cho chúng tôi dễ dàng theo dõi tổn thương sau này.

Lợi điểm của sinh thiết vú VABB trong tổn thương tuyến vú

Dễ thực hiện.

Xâm lấn tối thiểu (không sẹo, gây tê tại chỗ, không cần bệnh nhân nằm viện).

Giảm chi phí chăm sóc sức khỏe.

Kết quả rất tốt.

Tỉ lệ biến chứng thấp (3-5%).

Có thể làm lại nếu cần.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các trường hợp đều làm thủ thuật và xuất viện trong ngày. Chỉ giữ lại các bệnh nhân có nguy cơ như bệnh lý tim mạch đang dùng thuốc chống đông máu... bệnh nhân cần điều chỉnh thuốc để tránh chảy máu khi làm thủ thuật.

Giới hạn và giải pháp VABB dưới hướng dẫn siêu âm⁽⁴⁾.

U lớn: Sử dụng kim lớn. Nhận dạng mạch máu

Những tổn thương bề mặt: Tiêm Xylocaine lớp dưới da. Tiếp cận đường bên.

Tổn thương calci hóa lớn (dạng bắp rang): Sử dụng hút chân không mạnh.

Vi vô hóa mờ: Sử dụng đầu dò tần số cao.

KẾT LUẬN

VABB là kỹ thuật lấy mẫu rất đáng tin cậy thay cho sinh thiết lõi-kim ở những tổn thương BI-RADS 3, 4 đặc biệt là các tổn thương không sờ thấy trên lâm sàng, tỉ lệ phát hiện tổn thương ác tính cao 29%. Đối với tổn thương lành tính VABB có giá trị lấy hết thương tổn, an toàn, ít tai biến. Đặc biệt là trong các trường hợp có nhiều thương tổn ở cả hai bên vú hay đa u tuyến vú. Đối với các phẫu thuật viên tuyến vú, cần xem xét thay thế sinh thiết mở bằng sinh thiết VABB cho những tổn thương tuyến vú. Đối với bệnh nhân, VABB giúp tốn ít thời gian cho việc tìm tòi, chẩn đoán, làm giảm chi phí theo dõi và giảm đi những xét nghiệm đắt tiền khác. VABB tiết kiệm thời gian hơn so với sinh thiết mở.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alonso-Bartolome P, Vega-Bolivar A, Torres-Tabanera M, et al. Sonographically guided 11-G directional vacuum- assisted breast biopsy as an alternative to surgical excision: utility and cost study in probably benign lesions. *Acta Radiol* 2004; 45:390–396.
2. American College of Radiology. ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS): breast imaging atlas. Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
3. Brem RF, Schoonjans JM, Goodman SN, et al. Nonpalpable breast cancer: percutaneous diagnosis with 11- and 8- gauge stereotactic vacuum-assisted biopsy devices. *Radiology* 2001; 219: 793–796.
4. Cho N, Moon WK, Cha JH, et al. Sonographically guided core biopsy of the breast: comparison of 14-gauge automated gun and 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy methods. *Korean J Radiol* 2005; 6: 102-109.
5. Savitri Krishnamurthy, Rache M. Simmons: "Pathology of the breast and
6. Clinical management"; Kuerer's Breast surgical oncology. 2010 by The McGraw-Hill Companies, Inc. 155-164.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỐNG THÊM SAU 7 NĂM Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ NỮ DƯỚI 35 TUỔI TẠI BỆNH VIỆN K

NGUYỄN THỊ HUYỀN¹, NGUYỄN THỊ HÒA², LÊ THỊ VÂN¹, NGUYỄN VĂN HÙNG³, NGUYỄN VĂN HIẾU⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sống thêm 7 năm ở bệnh nhân ung thư vú nữ dưới 35 tuổi tại bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu có theo dõi dọc trên 125 bệnh nhân nữ dưới 35 tuổi được chẩn đoán là UTV điều trị tại bệnh viện K từ tháng 1/2008 đến tháng 8/2011.

Kết quả: Số bệnh nhân theo dõi được sống thêm tại thời điểm 7 năm là 92 bệnh nhân. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 79,5%, sống thêm 5 năm không bệnh là 66%. Tỷ lệ sống thêm 7 năm toàn bộ là 64,9%, sống thêm 7 năm không bệnh là 63,7%. Giai đoạn bệnh và tình trạng hạch di căn có liên quan tới tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm và 7 năm nghiên cứu.

Tại thời điểm 5 năm, nhóm TTNT (+) có tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm TTNT (-), tương ứng là 86,6% và 68,1%, $p=0,03$, tuy nhiên không có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm không bệnh giữa 2 nhóm, 66,4% và 64,4%, $p=0,31$. Tại thời điểm 7 năm, không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ở cả nhóm TTNT dương tính và âm tính. Tại thời điểm 5 năm, nhóm Her-2/neu (-) có tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm Her-2/neu (+), 92,9% và 70,5%, $p=0,050$, tỷ lệ sống thêm không bệnh không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, 68,5% và 59,8%, $p=0,35$. Tại thời điểm 7 năm, không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ở nhóm her2/neu dương tính và âm tính.

Kết luận: Đa số bệnh nhân tái phát tại thời điểm trước 5 năm. UTV ở phụ nữ trẻ có tiên lượng không thuận lợi kể cả nhóm có thụ thể nội tiết dương tính và Her-2/neu âm tính.

ABSTRACT

Aims: To evaluate seven-year survival among women under 35 years with breast cancer in K Hospital.

Subjects and method: This was retrospective research with longitudinal follow-up of 125 women under 35 years with breast cancer in K hospital from January, 2008 to August, 2011.

Results: Five-year OS was 79,5%, DFS was 66%. Seven-year OS was 64,9%, DFS was 63,7%. Stage and metastatic lymph node condition were associated with OS and DFS at five-year and seven-year. At five-year, positive hormon receptors and negative Her-2/neu groups had higher OS than negative hormone receptors and positive Her-2/neu groups, however there were no significant difference of DFS. At seven-year, there was no difference of both DFS and OS in the hormone receptors subtypes or her 2 neu subtypes.

Conclusions: Most of recurrent cases in the first five years. Breast cancer in young women has unfavorable prognosis even positive hormon receptors and negative Her-2/neu group.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ung thư hay gặp nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ. Tuổi trẻ là một yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư vú. Tuổi mắc bệnh trung bình ở các nước phát triển khoảng 60 tuổi, tuy nhiên ở

Việt Nam thường trẻ hơn, tuổi trung bình trong các nghiên cứu khoảng 48-50 tuổi. Tuy ung thư vú hiếm gặp ở người trẻ tuổi, chỉ khoảng 7% xảy ra dưới tuổi 40 và 2,7% dưới tuổi 35 nhưng vẫn là ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ dưới 40 tuổi và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ trẻ. Theo nghiên cứu của nhiều tác giả nước ngoài, tuổi trẻ là

¹ BSCCKII. Khoa Khám bệnh theo yêu cầu-Bệnh viện K

² ThS.BSNT Khoa Nội cơ sở Quán sứ- Bệnh viện K

³ ThS.BS. Bộ môn Ung thư - Đại học Y Hà Nội

⁴ PGS.TS. Nguyên Trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Hà Nội

yếu tố tiên lượng không thuận lợi, đặc biệt là nhóm phụ nữ dưới 35 tuổi được xếp vào nhóm “rất trẻ” có tỉ lệ sống thêm thấp nhất.

Thực tiễn lâm sàng tại bệnh viện K cho thấy hầu hết bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi đều được điều trị tích cực bằng nhiều phương pháp phối hợp bao gồm phẫu thuật, hóa chất, tia xạ, nội tiết, điều trị đích, tuy nhiên tỉ lệ tái phát tại thời điểm 5 năm còn cao. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: đánh giá tỉ lệ sống thêm 7 năm trên các bệnh nhân ung thư vú và một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 125 bệnh nhân được chẩn đoán là UTV điều trị tại bệnh viện K từ tháng 1/2008 đến tháng 8/2011 có các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân là phụ nữ.

Tuổi nhỏ hơn hoặc bằng 35.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Có chẩn đoán xác định là UTV dựa trên các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng và bắt buộc phải có kết quả mô bệnh học sau mổ là ung thư biểu mô tuyến vú.

Bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật, có điều trị bổ trợ bằng hóa chất (phác đồ có Anthracyclin), tia xạ, nội tiết, điều trị đích nếu có chỉ định.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có hồ sơ lưu trữ không đầy đủ.

Những bệnh nhân cũ từ trước tháng 1/2008 đến điều trị tiếp vì tái phát, di căn.

Bệnh nhân UTV thể tại chỗ.

Bệnh nhân đã qua can thiệp ở tuyến dưới, không đánh giá được giai đoạn ban đầu nên loại khỏi nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu có theo dõi dọc.

Phương pháp thu thập số liệu

Các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu được thu thập các thông tin về tuổi, các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, các phương pháp điều trị dựa vào hồ sơ bệnh án.

Phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC phiên bản số 7, năm 2010.

Phân loại mô bệnh học theo Tổ chức Y tế Thế giới, phân loại độ mô học theo Elston gồm độ I, II, III.

Tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR: Bằng kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch, đánh giá theo tiêu chuẩn Allred dựa vào tỉ lệ và cường độ bắt màu của nhân.

Yếu tố phát triển biểu mô Her-2/neu: đánh giá âm tính hay dương tính theo tiêu chuẩn nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC): tính điểm theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất Dako được chia từ 0 đến 3+ dựa vào tỉ lệ và cường độ bắt màu của màng bào tương. Âm tính bao gồm her 2 neu (-) và (+); dương tính bao gồm her 2 neu (++) và her 2 neu (+++).

Theo dõi kết quả điều trị: dựa vào kết quả những lần khám lại ghi nhận trong hồ sơ bệnh án hoặc gọi điện, gửi thư cho bệnh nhân, mời bệnh nhân đến khám lại.

Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu và được xử lý bằng các thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

Tuổi

Có 125 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu với phân bố tuổi như sau:

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
≤ 25	8	6,4
26-30	28	22,4
31-35	89	71,2
Tổng	125	100

Bảng 1. Phân bố ung thư theo tuổi

Tuổi mắc bệnh trung bình trong nhóm nghiên cứu là $31,7 \pm 3,1$. Trẻ nhất là 22 tuổi. Phần lớn bệnh nhân từ 31-35 tuổi, nhóm bệnh nhân dưới 30 tuổi chiếm tỉ lệ thấp 28,8%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Tạ Văn Tờ trên 289 ca UTV dưới 35 tuổi tại Bệnh viện K. Tuổi mắc trung bình là 31, nhóm tuổi 30-35 chiếm tỉ lệ cao nhất, 68,1%, trẻ nhất là 20 tuổi. Tỉ lệ bệnh nhân ≤ 35 tuổi chiếm 4,5% (289/6363 ca từ năm 2005 đến 2009). Nghiên cứu của Nguyễn Trung Hiệp trên 65 ca UTV dưới 35 tuổi tại viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh cho thấy tuổi mắc trung bình là 33, tỉ lệ bệnh nhân ≤ 35 tuổi chiếm 11,9% (65/545 ca UTV năm 2000).

Giai đoạn bệnh sau mổ**Bảng 2. Phân loại giai đoạn bệnh sau mổ**

Giai đoạn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
I	12	9,6
II	68	54,4
III	43	34,4
IV	2	1,6
Tổng	125	100

Giai đoạn I chiếm tỉ lệ thấp, 9,6%, đa số bệnh nhân ở giai đoạn II. Giai đoạn III, IV cũng chiếm lệ tương đối cao, 36%. Nghiên cứu của Nguyễn Trung Hiệp cũng cho kết quả tương tự, giai đoạn I 12,3%, giai đoạn II 52,3%, giai đoạn III 32,3%, và giai đoạn IV 3,1%. Theo Nguyễn Văn Thu nghiên cứu UT vú ở phụ nữ dưới 40 tuổi, tỉ lệ giai đoạn II gặp nhiều nhất 57,1%, giai đoạn III 29,4%, không có trường hợp nào giai đoạn IV.

Đặc điểm mô bệnh học

Phân loại các thể mô bệnh học

Bảng 3. Phân loại các thể mô bệnh học

Thể mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
UT biểu mô thể ống xâm lấn	106	84,8
UT biểu mô thể tiểu thùy xâm lấn	8	6,4
UT biểu mô thể nhú	3	2,4
UT biểu mô thể nhày	2	1,6
UT biểu mô thể tủy	4	3,2
UT biểu mô thể dị sản	2	1,6
Tổng	125	100

Hầu hết các trường hợp là UT biểu mô thể ống xâm lấn, chiếm 84,8%. Các thể khác đều ít gặp. Theo Tạ Văn Tờ, thể ống xâm lấn chiếm 70,8%, thể tiểu thùy xâm nhập 11,6%, thể nội ống ít gặp 3,6%. Theo Nguyễn Trung Hiệp, thể ống xâm lấn chiếm 95,4%, theo Wonshik Han tỉ lệ này là 93%, còn theo Volker Rudat là 89,1%. Nhìn chung không có sự khác biệt về thể mô bệnh học giữa các nghiên cứu.

Đặc điểm ER, PR và Her-2/neu

Bảng 4. Đặc điểm ER, PR

ER, PR	PR (+)	PR (-)	Tổng
ER (+)	62 (49,6)	10 (8,0)	72(57,6)
ER (-)	5 (4,0)	48 (38,4)	53(42,4)
Tổng	67(53,6)	58 (46,4)	125

Bảng 5. Đặc điểm Her-2/neu

Her-2/neu	Số BN	Tỉ lệ
Dương tính	76	64,4%
Âm tính	42	35,6%
Tổng	118	100%

Bảng 6. Tình trạng ER, PR, Her-2/neu kết hợp

ER, PR, HER-2/neu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
TTNT(+), HER-2/neu âm tính	26	22,0
TTNT(+), HER-2/neu dương tính	46	39,0
TTNT(-), HER-2/neu dương tính	30	25,4
TTNT(-), HER-2/neu âm tính	16	13,6
Tổng	118	100

TTNT (+): ER và/hoặc PR (+). TTNT (-): ER (-) và PR (-).

Tỉ lệ ER dương tính là 57,6%, PR dương tính là 53,6%. Tỉ lệ ER và PR âm tính là 38,4%, ER và/hoặc PR dương tính là 61,6%. Her-2/neu dương tính chiếm tỉ lệ cao, 64,4%. Nhóm bộ 3 âm tính (ER-, PR-, Her-2/neu-) chiếm tỉ lệ 13,6%. Nghiên cứu của Tạ Văn Tờ trên 2207 bệnh nhân UTV (mọi lứa tuổi) cho tỉ lệ ER dương tính là 58,1%, PR dương tính là 51,4% và Her-2/neu dương tính là 35,1%. Theo Nguyễn Văn Chủ, ER dương tính 59,8%, PR dương tính 45,3%. Nghiên cứu của Phạm Minh Anh trên 140 ca UT vú nói chung ở bệnh viện u bướu Hà Nội cho tỉ lệ ER dương tính là 55,2%, PR dương tính là 54,4% và Her-2/neu dương tính là 33,6%. Riêng nhóm <35 tuổi có tỉ lệ Her-2/neu dương tính là 60,0%. Nghiên cứu của R.Love và cộng sự cho biết nhóm < 35 tuổi có tỉ lệ ER dương tính là 59%, PR dương tính là 54,1% và Her-2/neu dương tính là 40,7%, không có sự khác biệt so với nhóm > 35 tuổi ở phụ nữ tiền mãn kinh.

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài với cỡ mẫu lớn cho thấy nhóm < 35 tuổi có tỉ lệ ER, PR dương tính thấp hơn và Her-2/neu dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm phụ nữ lớn tuổi hơn.

Kết quả sống thêm 7 năm

Thời điểm tái phát.

Bảng 7. Thời điểm tái phát

Thời gian tái phát (n=92)	Số BN tái phát	Tỉ lệ %
≤ 12 tháng	10	10,9
13 - 36 tháng	17	18,5
- 60 tháng	3	3,3
> 60 tháng	2	2,2
Tổng	32	34,9%

Nhận xét: Có 32 bệnh nhân tái phát, chiếm 34,9%. 30 bệnh nhân tái phát trong 5 năm đầu, trong đó tỉ lệ tái phát cao nhất trong 13-36 tháng chiếm 18,5%, tái phát 12 tháng đầu chiếm 10,9%. Điều này phù hợp với y văn về tỉ lệ thường gặp tái phát của các bệnh nhân ung thư vú, thường gặp trong 5 năm đầu tiên hơn, đặc biệt là trong 3 năm đầu. Từ đó dẫn đến các chỉ định theo dõi cho bệnh nhân sau điều trị.

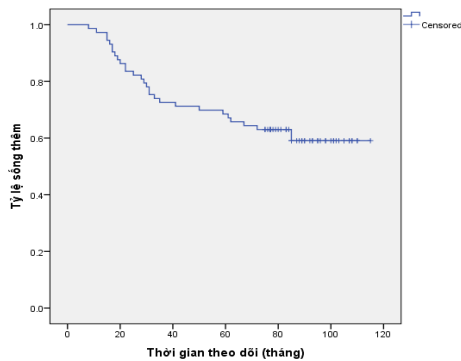
Tỉ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh

Trong 125 bệnh nhân, chúng tôi theo dõi được 92 bệnh nhân.

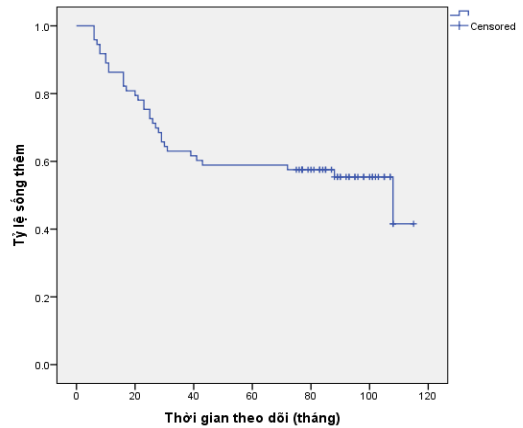
Bảng 8. Tỉ lệ sống thêm

	5 năm	7 năm
Sống thêm toàn bộ	79,5%	64,9 %
Sống thêm không bệnh	66%	63,7%

Nhận xét: Tỉ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 79,5%. Tỉ lệ sống thêm 7 năm toàn bộ là 64,9%, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 86,2 tháng. Tỉ lệ sống thêm 5 năm không bệnh là 66,0%. Tỉ lệ sống thêm 7 năm không bệnh là 63,7%, thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 81,1 tháng. Nghiên cứu của Nguyễn Trung Hiệp trên 65 bệnh nhân UTV dưới 35 tuổi cho tỉ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 65,8%, sống thêm không bệnh là 56,6%. Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng yếu tố ảnh hưởng bất lợi đối với sống thêm là bệnh nhân không được điều trị hóa chất bổ trợ và không được điều trị nội tiết khi có TTNT dương tính. Hội nghị đồng thuận St Gallen từ năm 1998 đã khuyến cáo phụ nữ trẻ nên được điều trị hóa chất bổ trợ kể cả giai đoạn sớm. Điều trị hóa chất và điều trị nội tiết giúp làm giảm tỉ lệ tái phát và tỉ lệ tử vong do UTV. Nghiên cứu của Nguyễn Trung Hiệp cho kết quả sống thêm thấp hơn của chúng tôi do không có bệnh nhân nào được điều trị nội tiết (năm 2000 Bệnh viện Ung bướu TP Hồ chí Minh chưa làm được xét nghiệm thụ thể nội tiết).



Biểu đồ 1. Sống thêm toàn bộ

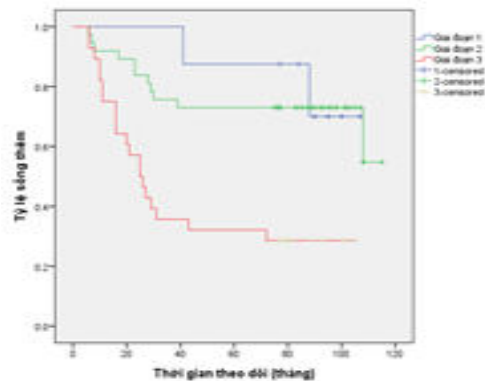


Biểu đồ 2. Sống thêm không bệnh

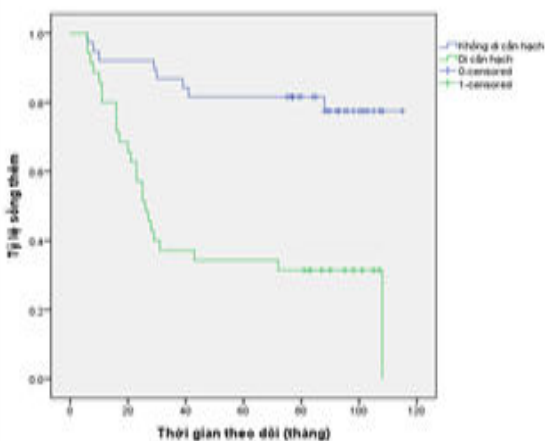
Liên quan sống thêm toàn bộ theo các yếu tố

Bảng 9. Sống thêm toàn bộ theo các yếu tố

Các yếu tố	OS 5 năm	OS 7 năm
Giai đoạn		
I	100%	83,3%
II	88%	78,1%
III	63%	44,8%
Di căn hạch		
Không	97,7%	85,6%
Dương	65,7%	45,1%
Thụ thể nội tiết		
Dương tính	86,6%	66,1%
Âm tính	68,1%	63,2%
Her2/neu		
Âm tính	92,9%	64,3%
Dương tính	70,5%	60,0%



Biểu đồ 3. Liên quan STTB với giai đoạn



Biểu đồ 4. Liên quan STTB với hạch di căn

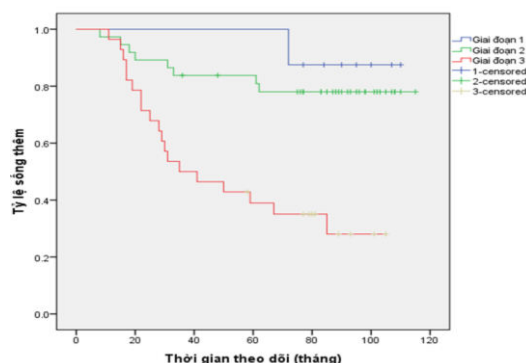
Nhận xét: Tại thời điểm 5 năm, tỉ lệ sống thêm toàn bộ liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh (I, II, III) với $p=0,01$, tình trạng có hay không di căn hạch với $p=0,00$, tình trạng thụ thể nội tiết (dương tính/ âm tính) với $p=0,03$ và tình trạng her2/neu (dương tính/ âm tính) với $p=0,05$. Tại thời điểm 7 năm, tỉ lệ sống thêm toàn bộ liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh (I, II, III) với chỉ số $p=0,001$, có liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng có hay không di căn hạch với $p=0,000$. Liên quan không có ý nghĩa thống kê với tình trạng thụ thể nội tiết (dương tính/ âm tính) với $p=0,324$, và liên quan không có ý nghĩa thống kê với tình trạng her2/neu (dương tính/ âm tính) với $p=0,438$. Giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư vú, bệnh nhân giai đoạn muộn liên quan đến tỉ lệ tái phát và tử vong cao hơn sau điều trị. Hơn nữa, tỉ lệ sống thêm 5 năm không bệnh ở bệnh nhân trẻ thấp hơn rõ rệt khi so sánh với bệnh nhân UTV nói chung. Nghiên cứu của Trần Văn Thuận trên bệnh nhân UTV được điều trị bằng hóa chất hỗ trợ phác đồ AC cho tỉ lệ sống thêm 4 năm không bệnh giai đoạn II là 91,5%, giai đoạn III là 63,4%. Theo Nguyễn Trung Hiệp, tỉ lệ sống thêm 5 năm không bệnh ở bệnh nhân < 35 tuổi giai đoạn I, II là 59,9% và giai đoạn III là 53%.

Liên quan sống thêm không bệnh theo các yếu tố

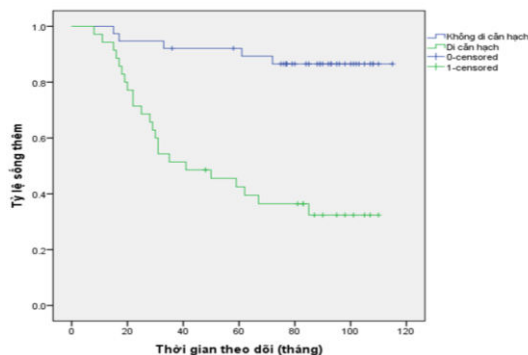
Bảng 10. Sống thêm không bệnh theo các yếu tố

Các yếu tố	DFS 5 năm	DFS 7 năm
Giai đoạn		
I	83,3%	82,5%
II	75,4%	73%
III	50,2%	42,3%
Di căn hạch		

Không	82,2%	$P=0,001$	81,6%	$P=0,001$
Có	51%		45,2%	
Thụ thể nội tiết				
Dương tính	66,4%	$P=0,31$	64,7%	$P=0,415$
Âm tính	64,4%		61,5%	
Her2/neu				
Âm tính	68,5%	$P=0,35$	67,0%	$P=0,417$
Dương tính	59,8%		57,5%	



Biểu đồ 5. Liên quan STKB với giai đoạn



Biểu đồ 6. Liên quan STKB với hạch di căn

Nhận xét: Tỉ lệ sống thêm không bệnh liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh (I, II, III) và tình trạng có hay không di căn hạch tại thời điểm 5 năm và 7 năm. Sống thêm không bệnh liên quan không có ý nghĩa thống kê với tình trạng thụ thể nội tiết (dương tính/âm tính) và tình trạng her2/neu (dương tính/âm tính). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của Jos A van der Hage về sống thêm toàn bộ, tương tự về sống thêm không bệnh, tỉ lệ sống thêm toàn bộ 7 năm ở nhóm có TTNT (+) là 82%, nhóm TTNT (-) là 77% ($p=0,02$), tuy nhiên không có sự khác biệt về tỉ lệ sống thêm không bệnh giữa 2 nhóm, tương ứng là 70% và 66% ($p=0,51$). Nghiên cứu của Sei Hyun Ahn cho thấy tỉ lệ sống thêm ở phụ nữ < 35 tuổi thấp hơn có ý nghĩa so với

phụ nữ 35-50 tuổi ở cả 2 nhóm Her-2/neu (-) và Her-2/neu (+). Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn của tác giả nêu trên.

KẾT LUẬN

Đa số các bệnh nhân tái phát trong thời điểm 5 năm đầu. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 79,5%, sống thêm 5 năm không bệnh là 66%. Tỷ lệ sống thêm 7 năm toàn bộ là 64,9%, sống thêm 7 năm không bệnh là 63,7%. Giai đoạn bệnh và tình trạng hạch di căn có liên quan tới tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm và 7 năm nghiên cứu. Tại thời điểm 5 năm, nhóm TTNT (+) có tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm TTNT (-), tương ứng là 86,6% và 68,1%, $p=0,03$, tuy nhiên không có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm không bệnh giữa 2 nhóm, 66,4% và 64,4%, $p=0,31$. Tại thời điểm 7 năm, không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ở cả nhóm TTNT dương tính và âm tính. Tại thời điểm 5 năm, nhóm Her-2/neu (-) có tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm Her-2/neu (+), 92,9% và 70,5%, $p=0,050$, tỷ lệ sống thêm không bệnh không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, 68,5% và 59,8%, $p=0,35$. Tại thời điểm 7 năm, không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ở nhóm her2/neu dương tính và âm tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn và CS (2010), "Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam năm 2010 qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1, tr 73-80.
- Hanna Fredholm, Sonjia Eaker, Jan Frisell et al, "Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment", <http://www.plosone.org/article/info>.
- Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST (2000), "Stage 0 to stage III breast cancer in young women". J Am Coll Surg, 190(5), 523-529.
- Deborah Axelrod, Julia Smith et al (2008), "Breast cancer in young women", Journal of the American College of Surgeons, Volume 206, Issue 6.
- Tạ Văn Tờ, Lê Phong Thu và CS (2009), "Nhận xét một số đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch Carcinom tuyến vú <35 tuổi tại Bệnh viện K", Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh, Tập 13, số 6, tr 718-723.
- Đoàn Trọng Tú, Nguyễn Đại Bình, Bùi Diệu (2009), "Đánh giá các yếu tố nguy cơ và phương pháp phẫu thuật ung thư vú ở bệnh nhân trẻ tuổi (<35) tại cơ sở Tam Hiệp Bệnh viện K", Tạp chí ung thư học Việt Nam, Số 1, tr 243-252.
- Nguyễn Thế Thu (2008), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị bệnh ung thư vú ở phụ nữ dưới 40 tuổi tại Bệnh viện K", Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú các bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Jos A van der Hage, J Sven D Mieog, Marc J van de Vijver, Cornelis JH van de Velde (2007), "Efficacy of adjuvant chemotherapy according to hormone receptor status in young patients with breast cancer: a pooled analysis", Breast cancer Res, 9(5), R70.
- Kim JK, Kwak BS, Lee JS, Hong SJ, Kim HJ, Son BH, Ahn SH (2007), "Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes?", Ann Surg Oncol, 14(12), 3385-3391.

DANH SÁCH BAN CHẤP HÀNH HỘI UNG THƯ VIỆT NAM KHÓA IV (NHIỆM KỲ 2015 - 2020)

Chủ tịch	GS. Nguyễn Chấn Hùng
Phó chủ tịch	GS.TS. Nguyễn Bá Đức PGS.TS. Bùi Diệu BSCK2. Lê Hoàng Minh PGS.TS. Huỳnh Quyết Thắng BSCK2. Nguyễn Hồng Long
Tổng thư ký	TS.BS. Nguyễn Thanh Đạm
Ban thường vụ	1. GS.TS. Nguyễn Vượng 2. GS.TS. Phạm Như Hiệp 3. PGS.TS. Nguyễn Trung Chính 4. GS.TS. Trần Văn Thuần 5. PGS.TS. Nguyễn Lam Hòa 6. PGS.TS. Đoàn Hữu Nghị 7. PGS.TS. Lê Văn Thảo 8. PGS.TS. Ngô Thu Thoa 9. TS.BS. Phạm Xuân Dũng 10. TS.BS. Đặng Huy Quốc Thịnh 11. TS.BS. Nguyễn Thanh Đạm 12. BSCK2. Đặng Thế Căn 13. BSCK2. Phó Đức Mẫn 14. BSCK2. Lê Quốc Chánh 15. BSCK2. Quách Văn Hiến
Ban Chấp hành	16. BSCK2. Nguyễn Ngọc Anh 17. PGS.TS. Cung Thị Tuyết Anh 18. BSCK1. Nguyễn Văn Bích 19. PGS.TS. Nguyễn Đại Bình 20. BSCK1. Lê Thanh Châu 21. ThS.BS. Võ Kim Điền 22. Ông Cao Tiến Dũng 23. GS.TS. Trần Bình Giang 24. BSCK2. Nguyễn Trường Giang 25. BSCK2. Trần Nguyên Hà 26. GS.TS. Lê Trung Hải 27. BSCK2. Trịnh Ngọc Hiệp 28. PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu 29. TS.BS. Nguyễn Đức Hiếu 30. PGS.TS. Phan Quốc Hoàn 31. BSCK2. Đặng Văn Hoàng 32. TS.BS. Võ Văn Kha 33. GS.TS. Nguyễn Công Khẩn 34. GS.TS. Mai Trọng Khoa 35. PGS.TS. Nguyễn Văn Khôi 36. TS.BS. Bùi Ngọc Lan 37. TS.BS. Trần Đặng Ngọc Linh 38. BSCK2. Phạm Xuân Lượng 39. TS.BS. Lưu Văn Minh 40. BSCK2. Đoàn Hữu Nam 41. TS.BS. Tô Minh Nghị 42. BSCK2. Huỳnh Trung Nguyên 43. PGS.TS. Vũ Thị Nhung 44. GS.TSKH. Phan Thị Phi Phi 45. BSCK2. Nguyễn Huy Phương 46. BS. Bùi Chân Phương 47. TS.BS. Lê Minh Quang 48. TS.BS. Lê Sỹ Sâm 49. PGS.TS. Đinh Ngọc Sỹ 50. BSCK2. Trần Đình Thanh 51. ThS.BS. Nguyễn Văn Thành 52. BSCK2. Lê Phúc Thịnh 53. BSCK2. Ngô Thị Thanh Thủy 54. GS.TS. Nguyễn Viết Tiến 55. TS.BS. Ngô Thị Tính 56. PGS.TS. Bùi Công Toàn 57. BSCK2. Nguyễn Minh Trí 58. BSCK2. Nguyễn Quốc Trực 59. GS.TS. Nguyễn Sào Trung 60. TS.BS. Nguyễn Quang Trung 61. BSCK2. Lê Cao Trung 62. PGS.TS. Nguyễn Đình Tùng 63. TS.BS. Phạm Nguyên Tường 64. BSCK2. Nguyễn Út 65. TS.BS. Trần Đình Vinh 66. TS.BS. Vũ Văn Vũ

DANH SÁCH BAN CHẤP HÀNH HỘI UNG THƯ TP. HỒ CHÍ MINH KHÓA V (NHIỆM KỲ 2017 - 2022)

Chủ tịch danh dự	GS. Nguyễn Chấn Hùng
Chủ tịch	BSCK2. Lê Hoàng Minh
Phó Chủ tịch	PGS.TS. Cung Thị Tuyết Anh TS.BS. Phạm Xuân Dũng BSCK2. Phó Đức Mẫn TS.BS. Đặng Huy Quốc Thịnh
Tổng Thư ký	TS.BS. Diệp Bảo Tuấn
Phó Tổng Thư ký	BSCK2. Võ Đức Hiếu TS.BS. Trần Đặng Ngọc Linh
Trưởng Ban Kiểm tra	DSCK1. Nguyễn Văn Vĩnh
Phó Trưởng Ban Kiểm tra	ThS.BSCK2. Quách Thanh Khánh
Ban Thường vụ	BSCK2. Lê Hoàng Minh PGS.TS. Cung Thị Tuyết Anh TS.BS. Phạm Xuân Dũng BSCK2. Phó Đức Mẫn TS.BS. Đặng Huy Quốc Thịnh DSCK1. Nguyễn Văn Vĩnh
Ủy viên Ban Chấp hành	1. TS.BS. Lê Tuấn Anh 2. BSCKII. Nguyễn Ngọc Anh 3. GS.TS. Nguyễn Tấn Bình 4. BS. Trịnh Thị Minh Châu 5. PGS.TS. Vũ Lê Chuyên 6. BSCK2. Nguyễn Viết Đạt 7. DS. Hà Thu Điềm 8. ThS.BS. Võ Kim Điền 9. BS. Phan Thanh Hải 10. TS.BS. Đào Tiến Mạnh 11. BSCK2. Đoàn Hữu Nam 12. GS.TS. Lê Quang Nghĩa 13. PGS.TS. Vũ Thị Nhung 14. TS.BS. Lê Sỹ Sâm 15. GS.BS. Văn Tần 16. BSCK2. Trần Đình Thanh 17. TS.BS. Phạm Việt Thanh 18. BSCK2. Trần Vĩnh Thọ 19. TS.BS. Tạ Thị Thanh Thủy 20. GS.TS. Nguyễn Sào Trung 21. BSCK2. Nguyễn Quốc Trục 22. ThS.BSCK2. Lê Anh Tuấn 23. TS.BS. Vũ Văn Vũ