

ISSN 1859-400

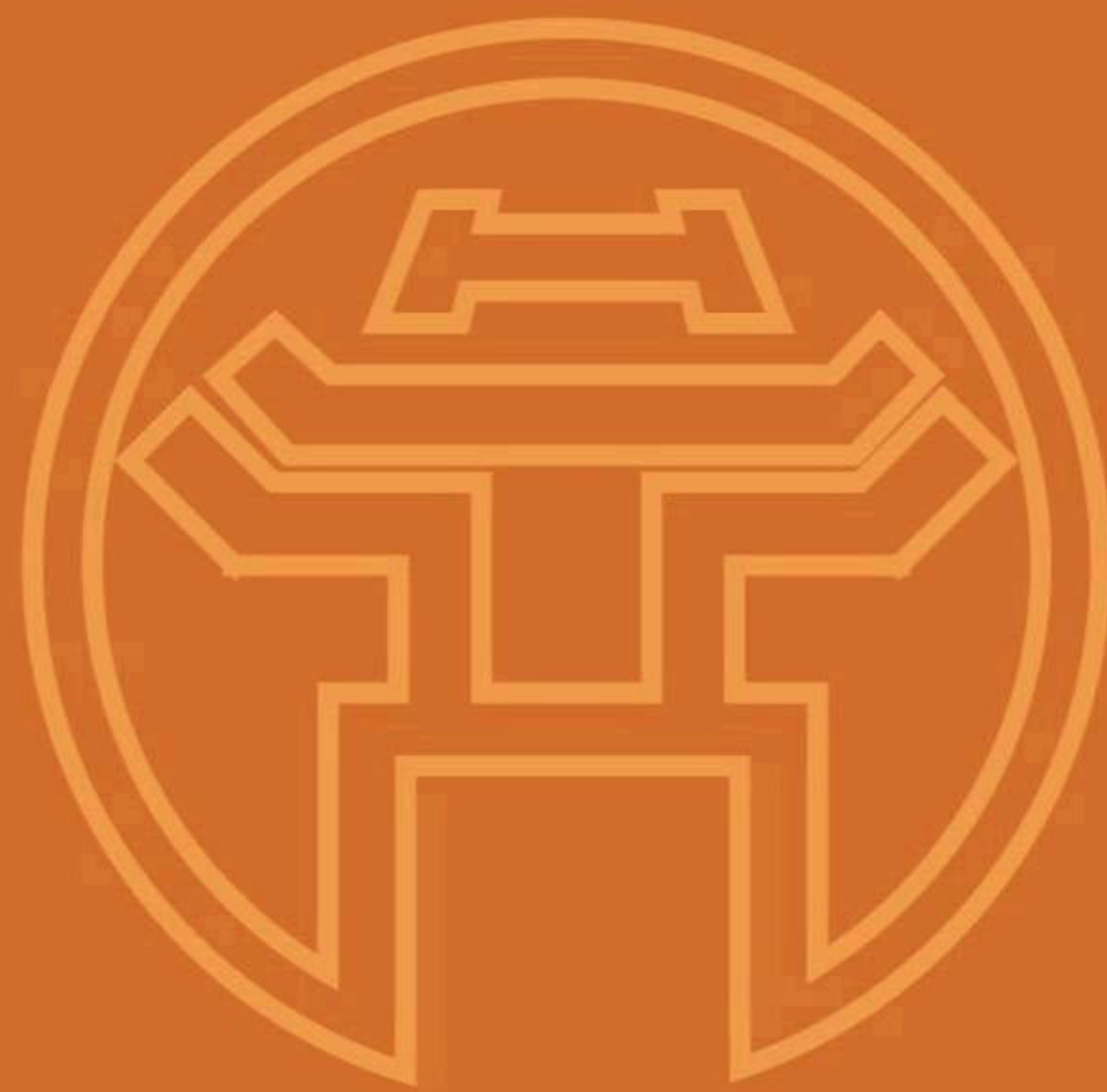


Tạp chí

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 5 - 2018

PHÁT HÀNH TRÊN TOÀN QUỐC



Tạp chí

UNG

THƯ

HỌC

VIỆT NAM

Số 5
2018



Hội
Ung thư
Việt Nam



Hội Ung thư Việt Nam



Số 5 - 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

BSCCK2. ĐẶNG THẾ CĂN

TS.BS. PHẠM XUÂN DŨNG

TS.BS. NGUYỄN THANH ĐẠM

PGS.TS. LÊ HÀNH

BSCCK2. QUÁCH VĂN HIỂN

PGS.TS. NGUYỄN VĂN HIẾU

PGS.TS. NGUYỄN LAM HÒA

BSCCK2. NGUYỄN HỒNG LONG

BSCCK2. PHÓ ĐỨC MÃN

BSCCK2. LÊ HOÀNG MINH

PGS.TS. ĐOÀN HỮU NGHỊ

PGS.TS. ĐINH NGỌC SỸ

PGS.TS. HUỲNH QUYẾT THẮNG

PGS.TS. LÊ VĂN THẢO

TS.BS. ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH

GS.TS. TRẦN VĂN THUẤN

GS.TS. NGUYỄN VIỆT TIẾN

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

NHI - PHỤ KHOA - NIỆU

1. Xạ trị toàn não - tủy bệnh nhi có gây mê tại Bệnh viện Trung Ương Huế
*Lê Trọng Hùng, Lê Thành Nguyên, Phan Cảnh Duy,
Ngô Dũng, Lê Ngọc Bình, Hồ Thị Thanh Phương* 15
Pediatric craniospinal irradiation with general anesthesia at Hue central Hospital
2. Tình hình điều trị ung thư trẻ em tại Khoa Nội 3
Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
Nguyễn Minh Kim, Ngô Thị Thanh Thủy 23
The situation of cancer treatment at oncology department for children
of Ho Chi Minh City Oncology Hospital from 01/01/2017 to 31/12/2017
3. Bảo tồn chức năng sinh sản trong điều trị ung thư
Phan Thị Hồng Đức 28
4. Đánh giá kết quả điều trị sớm ung thư biểu mô buồng trứng tại
Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An
Nguyễn Quang Trung, Vũ Đình Giáp, Lê Thị Sương 37
Study early result in patients with stage I-III ovarian cancer
in Nghe An Oncology Hospital
5. Carcinôm tuyến giống tuyến vú ở âm hộ kèm bệnh paget:
báo cáo một trường hợp và tổng quan y văn
*Nguyễn Văn Tiến, Tạ Thanh Liêu, Phạm Quốc Cường, Nguyễn Hữu Chính,
Huỳnh Bá Tấn, Võ Tiến Tân Nhi, Nguyễn Duy Thư,
Lương Chấn Lập, Đoàn Trọng Nghĩa,
Phan Xuân Minh Thịnh, Nguyễn Hoàng Duy Thanh* 41
Mamary-like adenocarcinoma of the vulva associated to paget's disease:
Case report and review of the literature
6. Nhân một trường trường hợp cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng: Tổng hợp y văn
*Huỳnh Bá Tấn, Nguyễn Văn Tiến, Tạ Thanh Liêu, Phạm Quốc Cường,
Nguyễn Hữu Chính, Đoàn Trọng Nghĩa, Võ Tiến Tân Nhi,
Lương Chấn Lập, Nguyễn Duy Thư, Phan Xuân Minh Thịnh,
Nguyễn Hoàng Duy Thanh* 49
Abdominal radical trachelectomy: a case report and literature review
7. Phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu 2 bên
trong ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm
*Nguyễn Văn Tiến, Tạ Thanh Liêu, Nguyễn Hữu Chính, Huỳnh Bá Tấn,
Võ Tiến Tân Nhi, Nguyễn Duy Thư, Phan Xuân Minh Thịnh* 55

8. Vai trò của ung bướu nội khoa trong điều trị ung thư buồng trứng không biểu mô
Võ Thị Ngọc Diệp, Nguyễn Hoàng Quý..... 60
Role of medical oncology in non-epithelial ovarian cancer treatment
9. Kết quả áp dụng liệu pháp ức chế androgen kết hợp Biphosphonate điều trị ung thư tuyến tiền liệt di căn xương tại Bệnh viện TƯ'QĐ 108
La Vân Trường, Trần Văn Tôn 64
10. Đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương
Lê Thị Khánh Tâm, Nguyễn Tuyết Mai..... 71
Understanding the the pattern of distribution of bone metastases in bone metastases prostate cancer patients

HUYẾT HỌC - TỔNG QUÁT

11. Đánh giá vai trò của 18F-FDG PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn bệnh u lympho không hodgkin
Phạm Văn Thái, Thiều Thị Hằng, Mai Trọng Khoa và cs..... 75
Assessment the role of ¹⁸F-FDG - PET/CT in the non hodgkin lymphoma staging
12. Cập nhật chẩn đoán và điều trị u lymphô tế bào b lớn lan tỏa
Lưu Hùng Vũ, Phạm Xuân Dũng..... 80
Updates on diagnosis and treatment for diffuse large b-cell lymphoma
13. Ca bệnh hiếm gặp về u lympho ác tính không hodgkin biểu hiện ở tim
Nguyễn Thị Hương 86
A case of cardial non-hodgkin lymphoma
14. Khảo sát tình hình nhiễm trùng trên bệnh nhân ung thư hệ tạo huyết tại Khoa Nội 2 Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh
Nguyễn Thị Thanh Sơn, Nguyễn Hồng Hải, Lưu Hùng Vũ, Phạm Xuân Dũng..... 90
Infection of patients with hematologic malignancies at medical oncology department 2 HCM City Oncology Hospital
15. “Interfollicular hodgkin lymphoma” ở trẻ em: Một dạng cấu trúc hiếm gặp của u lympho hodgkin dễ chẩn đoán nhầm với hạch viêm quá sản - báo cáo một trường hợp và hồi cứu y văn
Trương Thị Hoàng Lan..... 97
Interfollicular hodgkin lymphoma in children: an uncommon mimicker of reactive lymphadenopathy

16. Khảo sát tình hình điều trị Lymphôm nang tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
Phan Minh Châu, Nguyễn Thị Trang Dung, Nguyễn Hồng Hải, Lưu Hùng Vũ, Phạm Xuân Dũng..... 101
 Treatment of follicular lymphoma at HCM City Oncology Hospital
17. Đặc điểm tổn thương ở bệnh nhân được xạ hình xương tại Trung tâm Y học Hạt nhân và ung bướu-Bệnh viện Bạch Mai
Phạm Cẩm Phương, Nguyễn Tiến Đồng, Mai Trọng Khoa, Đàm Văn Quý, Nguyễn Thị Nga..... 108
 Analysing characteristics of lesions on patient doing bone scintigraphy in nuclear medicine and oncology center, Bach Mai Hospital
18. BIRADS® - 5 giải phẫu bệnh không ung thư
Đỗ Bình Minh, Bùi Thị Hương Giang, Nguyễn Thiện Hùng, Phan Thanh Hải, Nguyễn Văn Công, Phan Nguyễn Diễm Phúc, Lê Thị Nhã Hiền, Trầm Thị Tú Hương, Nguyễn Thị Thảo Hiền, Nguyễn Văn Thái..... 113
19. Khảo sát các bướu nội tiết-thần kinh
Trần Đình Thanh, Nguyễn Sơn Lam 123
 Surveying the neuroendocrine tumors of the lungs
20. Tăng huyết áp trên bệnh nhân ung thư điều trị với ức chế VEGF: Tổng quan y văn từ sinh học phân tử đến thực hành lâm sàng
Nguyễn Hoàng Phú, Võ Thị Ngọc Diệp, Nguyễn Hoàng Quý..... 129
 Hypertension in cancer patients treated with VEGF inhibition: a review from molecular biology to clinical practice
21. Nghiên cứu đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư được xạ hình xương tại Bệnh viện Bạch Mai
Phạm Cẩm Phương, Nguyễn Tiến Đồng, Trần Đình Hà, Nguyễn Thị Huyền My, Đào Thị Minh Tâm 133
 Study of characterizes skeletal metastasis in cancer patients by bone scintigraphy at Bach Mai Hospital
22. Nhân một trường hợp u đặc giả nhú của tụy điều trị tại Bệnh viện K
Hoàng Thu Hằng, Nguyễn Tiến Quang, Nguyễn Đức Huân, Phạm Tuấn Anh, Nguyễn Thị Thanh Tâm, Nguyễn Thị Thủy, Đỗ Thị Thanh Mai, Nguyễn Công Tín, Trần Hoàng Nam..... 140
 A clinical case of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas
23. Khảo sát hoạt động chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư tại một bệnh viện chuyên khoa ung bướu
Hoàng Thị Lê Hảo, Bạch Văn Dương..... 145
 Survey on the preparation and administration of chemotherapy at the Oncology Hospital

24. Thay đổi chẩn đoán giai đoạn ở bệnh nhân ung thư thực quản sau chụp ¹⁸FDG PET/CT
Trần Viết Tiến, Phạm Ngọc Diệp, Phạm Khánh Hưng, Trần Đình Thiết, Phạm Thị Hoan, Nguyễn Danh Thanh..... 153
Change in evaluating esophageal cancer stage after ¹⁸FDG PET/CT scan
25. Khảo sát các đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, bệnh học và điều trị ở bệnh nhân bướu sắc bào thượng thận và bướu cận hạch giao cảm
Trần Nguyên Hà, Phan Thị Hồng Đức 157
Pheochromocytoma and paraganglioma: epidemic, clinicopathological features and treatment
26. Đánh giá đáp ứng của phác đồ Paclitaxel-Carboplatin trên nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi
Vũ Hồng Thăng, Lê Thế Đường, Trương Thị Kiều Oanh..... 168
27. Khảo sát giai đoạn bệnh ở người bệnh ung thư đến khám và điều trị tại một số cơ sở chuyên khoa ung bướu năm 2014
Trần Văn Thuấn, Nguyễn Thị Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Đăng Khoa, Mai Trọng Khoa, Bùi Đức Phú, Phạm Như Hiệp, Nguyễn Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng và CS..... 174
Survey on stage of cancer patient came to diagnose and treat in some oncology hospitals 2014
28. Tổng kết điều trị laser bướu mạch máu tại Bệnh viện Ung Bướu từ 5/2014 đến 6/2018
Đỗ Duy Hoàng, Lê Bá Phước, Nguyễn Duy Trì, Nguyễn Viết Chiến, Nguyễn Quang Cường, Phạm Thị Bình Minh, Võ Khắc Nam, Trần Đặng Ngọc Linh 179
29. Đánh giá tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh năm 2018
Lê Trung, Nguyễn Văn Vĩnh, Huỳnh Hoa Hạnh, Nguyễn Thị Khánh Ngọc 186
Assessment nosocomial infections at Ho Chi Minh City Oncology Hospital 2018
30. Sử dụng phương tiện nào trong đánh giá vôi hóa của tổn thương vú: nhũ ảnh, siêu âm hay Digital Breast Tomosynthesis (DBT)?
Đỗ Bình Minh, Bùi Thị Hương Giang, Phan Nguyễn Diễm Phúc, Nguyễn Thiện Hùng, Phan Thanh Hải, Nguyễn Văn Công, Jasmine Thanh Xuân, Trần Văn Thiệp, Trần Việt Thế Phương..... 193
31. Đánh giá hiệu quả điều trị hóa xạ trị đồng thời bệnh ung thư thực quản giai đoạn III- IV tại Trung tâm Ung Bướu Hải Phòng
Lê Minh Quang, Trần Đức Linh, Đỗ Thị Phương Chung, Đỗ Đình Toàn, Trần Quang Hưng, Trần Anh Cường..... 205

GIẢI PHẪU BỆNH

32. Sarcoma mạch dạng biểu mô ở ruột
Tạ Văn Tờ, Đào Thị Thúy Hằng, Trần Thị Tươi..... 211
 Bowels epithelioid angiosarcoma
33. Mối tương quan giữa đột biến *EGFR* và Methyl hóa quá mức gen *MGMT, MLH1, BRCA1* ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện K
Vương Diệu Linh, Nguyễn Ngọc Quang, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Phi Hùng..... 216
 Evaluation of correlation between *EGFR* mutation and *MGMT, MLH1, BRCA1* gene hypermethylation in non small-cell lung cancer in national cancer hospital
34. Đánh giá sự khiếm khuyết nhóm gen sửa chữa (DMMR) trong ung thư đại trực tràng bằng hóa mô miễn dịch
Thái Anh Tú, Phùng Ngọc Phương Uyên, Cao Ngọc Tuyết Nga, Nguyễn Văn Thành, Phạm Xuân Dũng 221
 Assessment of defective DNA mismatch repair (DMMR) by immunohistochemistry in the colorectal carcinoma
35. Ứng dụng phương pháp PCR kỹ thuật số kết hợp tạo vi giọt (droplet digital PCR) trong phân tích đột biến gen phục vụ điều trị đích ung thư”
Trần Lê Sơn, Phạm Thị Hồng Anh, Trần Thanh Trường, Trần Vũ Uyên, Đặng Mai Anh Tuấn, Đinh Nguyễn Thiên Kim, Phan Văn Hiếu, Giang Hoa, Nguyễn Hoài Nghĩa 229
 Detection of clinically actionable mutations in cancer liquid biopsies
36. Khảo sát tương hợp chẩn đoán tế bào học - giải phẫu bệnh các bướu ác tính của tuyến nước bọt
Phạm Minh Tâm, Nguyễn Phan Hoàng Đăng, Lư Bạch Kim, Âu Nguyệt Diệu, Nguyễn Văn Thành 236
 Analysis of cytohistopathologic concordance of salivary glands carcinoma
37. Đối chiếu sự bộc lộ PD-L1 và đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô tuyến phổi tại Bệnh viện Phổi Trung Ương
Trần Thị Tuấn Anh, Lê Trung Thọ, Trần Thị Thu Hương..... 244
 Collate the features of PD-L1 expression with histopathology characteristics of lung adenocarcinoma at National Lung Hospital
38. Đánh giá kết quả nội soi và xét nghiệm tế bào áp trong chẩn đoán ung thư dạ dày tại Bệnh viện K Trung Ương
Bùi Tiến Dũng, Lê Quang Hải, Phạm Cẩm Phương 250
 Evaluate test result and test imprint cytologies to have diagnosis for gastric cancer in K Hospital

39. Đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ TFE3 của sarcôm mô mềm thể hốc: nhân 04 trường hợp tại Bệnh viện Việt Đức và hồi cứu y văn
Hồ Đức Thương; Nguyễn Thị Khuyên..... 256

XẠ TRỊ - KỸ THUẬT PHÒNG XẠ

40. Khảo sát đặc tính chùm tia không lọc phẳng (FFF) và ứng dụng chùm tia FFF vào các kỹ thuật 3D, IMRT, VMAT, SRS trên máy TRUEBEAM tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh
Nguyễn Trung Hiếu, Phan Quốc Uy, Vũ Anh Duy, Trương Hữu Thanh, Võ Tấn Linh 262
41. Khảo sát quy trình bảo đảm chất lượng máy xạ trị gia tốc hàng tháng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh
Ngô Trung Nghĩa, Ngô Thanh Sơn..... 273
Surveying the monthly quality assurance process of the linear accelerators at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital
42. Sử dụng cassette CR trong kiểm tra độ trùng khít của kích thước trường sáng và trường xạ
Nguyễn Tiến Quân, Vũ Anh Dũng..... 278
43. Khảo sát suất liều và hoạt độ phóng xạ trước khi xuất viện của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa điều trị bằng I-131 liều cao tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM
Trần Đức Vị, Nguyễn Huỳnh Khánh An, Phan Thế Sung, Võ Khắc Nam, Trần Đặng Ngọc Linh 284
44. Khảo sát quy trình lập kế hoạch điều trị bệnh ung thư cổ tử cung bằng kỹ thuật xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị áp sát tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh
Ngô Trung Nghĩa, Âu Duy Tân..... 289
Survey on the treatment planning process of treating cervical cancer by external radiotherapy combined with internal radiotherapy at ho chi minh city - oncology hospital
45. Khảo sát quy trình lập kế hoạch điều trị ung thư lưỡi và sàn miệng bằng kỹ thuật xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị áp sát tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh
Ngô Trung Nghĩa, Lê Xuân Hậu..... 298
An analysis on treatment planning for cancer of the tongue and floor of mouth using external beam therapy in conjunction with brachytherapy at ho chi minh city oncology hospital
46. Xạ trị kỹ thuật cao trong bệnh lý ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
Lê Anh Phương; Nguyễn Hữu Thọ, Nguyễn Minh Nhật, Đặng Văn Khoa 304

47. Khảo sát quy trình kiểm tra chất lượng (QC) hàng ngày máy SPECT tại Khoa Y học Hạt nhân
Nguyễn Trường Giang, Huỳnh Dương 313
48. Sử dụng phương pháp tái tạo liều trong đảm bảo chất lượng kế hoạch VMAT trên hệ thống xạ trị TRUEBEAM tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
Phan Quốc Uy, Nguyễn Trung Hiếu, Đống Văn Hiếu Ân, Võ Thị Thu, Đàm Quang Tiến 316
49. Kết quả sống thêm 3 năm và độc tính của xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT) kết hợp tăng liều tích hợp cùng thì (SIB) điều trị triệt căn ung thư đầu cổ tiến triển tại Bệnh viện Vinmec Times City
Đoàn Trung Hiệp, Nguyễn Mạnh Hà, Trần Bá Bách, Nguyễn Đình Long 326
Three years survival outcomes and toxicity profile of volumetric-modulated arc therapy for loco-regionally advanced head and neck carcinoma at vinmec times city international hospital
50. So sánh phân bố liều lượng giữa xạ trị điều biến thể tích cung tròn 2 cung và 3 cung với xạ trị điều biến cường độ cho ung thư vòm họng
Nguyễn Đình Long, Trần Bá Bách, Đoàn Trung Hiệp..... 332
Dosimetric comparison between 2 arc and 3 arc-volumetric modulated arc radiotherapy and intensity modulated radiotherapy for nasopharynx cancer
51. Đánh giá sai số cài đặt và di động của thực quản hàng ngày nhằm xác định PTV Margin trong kỹ thuật xạ trị 4D nhện thở cuối thì thở ra ung thư thực quản
Hà Ngọc Sơn, Trần Bá Bách, Nguyễn Đình Long, Chu Văn Dũng, Phạm Tuấn Anh, Nguyễn Văn Hân, Nguyễn Văn Nam, Nguyễn Trung Hiếu, Đoàn Trung Hiệp..... 339
52. Đánh giá sai số cài đặt bệnh nhân xạ trị các khối u vùng ngực tại Bệnh viện Đa Khoa Quốc tế Vinmec Times City
Nguyễn Văn Nam, Trần Bá Bách, Nguyễn Đình Long, Nguyễn Văn Hân, Hà Ngọc Sơn, Nguyễn Trung Hiếu, Chu Văn Dũng, Phạm Tuấn Anh, Đoàn Trung Hiệp, Nguyễn Văn Đăng 346
Evaluation of setup errors in thoracic tumours radiotherapy at Vinmec Times City International Hospital
53. Đánh giá sai số cài đặt trong xạ trị 3D-CRT ung thư vùng tiểu khung sử dụng hướng dẫn hình ảnh 2D-KV
Nguyễn Trung Hiếu, Trần Bá Bách, Nguyễn Đình Long, Nguyễn Văn Hân, Hà Ngọc Sơn, Nguyễn Văn Nam, Đoàn Trung Hiệp..... 352
54. Giá trị của FDG-PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị điều biến liều ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên
Nguyễn Đình Châu, Bùi Quang Biểu..... 357
The values of fdg-pet/ct in intensity modulated radiation

therapy treatment planning for upper third esophageal cancer patients

55. Đảm bảo chất lượng sống chuẩn trực đa lá (MLC) trong máy gia tốc xạ trị Truebeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh
Bùi Thị Thúy Nga, Đặng Thị Minh Tâm, Nguyễn Minh Trung, Phan Quốc Uy, Nguyễn Trung Hiếu..... 362

ĐIỀU DƯỠNG - CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

56. Chăm sóc giảm nhẹ tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2012 đến năm 2017
Phan Vương Khắc Thái, Nguyễn Thị Hồng Thơm và cộng sự..... 369
Palliative care at pham ngoc thach hospital, Ho Chi Minh City from 2012 to 2017
57. Kiểm soát đau và đau đột xuất trên bệnh nhân ung thư
Quách Thanh Khánh..... 374
58. Kiến thức và thái độ của điều dưỡng về chăm sóc giảm nhẹ cho người bệnh ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM tháng 3/2018 - 4/2018
Hoàng Thị Mộng Huyền, Đặng Huy Quốc Thịnh, Quách Thanh Khánh, Trịnh Hồng Gấm, Nguyễn Thị Tuyết Nga, Trần Kim Nguyên, Nguyễn Thị Hồng Yến, Nguyễn Ngọc Hương Thảo, Phan Đỗ Phương Thảo, Đặng Trần Ngọc Thanh..... 379
Knowledge and attitude of oncology nurses toward palliative care for cancer patients at oncology hospital in ho chi minh city
59. Nhận thức về lợi ích, rào cản và thực trạng tư vấn về dinh dưỡng của điều dưỡng cho bệnh nhân ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh
Nguyễn Thị Kim Hồng, Đặng Trần Ngọc Thanh, Phạm Thị Hải Hương, Dương Thị Ngọc Nhung, Nguyễn Thị Lệ Thu, Trần Thị Ngọc Thuận..... 385
60. Đánh giá chăm sóc điều dưỡng người bệnh ung thư phổi tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên
Lê Thị Hoa¹, Ngô Thị Tính 392
To assess the care of lung cancer patients at Thai Nguyen Oncology Center
61. Đánh giá thực trạng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên
Nguyễn Đức Thành, Ngô Thị Tính, Nguyễn Thu Hương, Trần Bảo Ngọc..... 397
62. Khảo sát chăm sóc bệnh nhân sau điều trị 32P của bệnh nhân ung thư di căn xương
Trần Ngọc Nga, Phạm Thị Hồng Hạnh 402
Survey the care of patient after 32P treatment withbone metastases cancer patient

63. Khảo sát sự hài lòng của người bệnh nội trú tại đơn nguyên điều trị theo yêu cầu chất lượng cao Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2017
Nguyễn Thị Thanh Phương, Lê Thị Như Hoa, Đỗ Quang Trường 406
64. Khảo sát nhu cầu tư vấn của bệnh nhân ung thư tại khoa xạ trị - xạ phẫu, Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108
Nguyễn Xuân Hải, Nguyễn Đình Văn, Nguyễn Thị Hà 413
Survey of cancer patients' needs for consultation at department of radiation oncology and radiosurgery, 108 central military hospital
65. Chăm sóc buồng tiêm dưới da
Đỗ Đình Thanh, Đặng Thị Bích Nguyên, Trần Thị Thanh Tuyên, Ngô Ngọc Bảo Hân, Đào Thị Xuân Mỹ, Phạm Đức Nhật Minh 419
66. Chất lượng sống của bệnh nhân sau cắt thanh quản toàn phần
Lê Văn Cường, Hoàng Quốc Việt 424
Quality of life of the patients following total laryngectomy
67. Khảo sát sự hài lòng của người bệnh về chất lượng khám tư vấn và suất ăn khoa dinh dưỡng
Trần Thị Thùy Trang, Hoàng Thị Quý 428
68. Nghiên cứu sự hài lòng của người bệnh xạ trị sáu tháng đầu năm 2018 tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City
Đậu Thị Cúc, Đoàn Trung Hiệp, Trần Bá Bách, Nguyễn Văn Hân, Bò Thị Minh Chăm, Nguyễn Văn Đăng 434
69. Kiến thức và thái độ của điều dưỡng về quản lý đau trên bệnh nhân ung thư đang điều trị nội trú tại Bệnh viện Ung bướu
Nguyễn Thị Hằng, Mai Huỳnh Bảo Hiên, Diệp Bảo Tuấn, Phạm Minh Thanh, Hoàng Thị Mộng Huyền, Cao Thị Tuyết Hương, Nguyễn Hữu Thọ, Đặng Trần Ngọc Thanh 441
70. Khảo sát tâm lý và nhu cầu hỗ trợ của cha mẹ bệnh nhân nhi bị ung thư đang hóa trị tại Bệnh viện Ung Bướu
Đặng Thị Thu Trâm, Hà Thị Như Hoa, Ngô Thị Thanh Thủy, Trần Kim Chi Nguyễn Thị Thu Vân, Nguyễn Thị Thu Thủy, Nguyễn Thị Hồng Nga, Hoàng Thị Mộng Huyền, Phạm Nguyễn Diễm Phúc, Đặng Trần Ngọc Thanh 448
Survey of inpatient pediatric parents' stress and supportive care needs at Oncology Hospital, Ho Chi Minh City
71. Đánh giá tình hình chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Trung ương Huế
Phạm Thị Hồng Hạnh, Nguyễn Thị Hương, Nguyễn Thị Diệu Trang, Trần Thị Kim Phượng, Phan Thị Ái Châu 456

72. Khảo sát tình trạng viêm tĩnh mạch ngoại biên do hóa trị dẫn đầu với Cisplatin và Fluorouracil ở bệnh nhân ung thư đầu cổ
Trần Nữ Hoàng Yến, Lê Minh Đức, Lê Khuru Duy Anh, Đặng Thanh Bình, Lê Huỳnh Tấn Chung, Nguyễn Kỹ Cương, Lâm Đức Hoàng, Trần Thị Ngọc Thuận 461
73. Chăm sóc an toàn cho bệnh nhân Lymphôm Không Hodgkin được điều trị Rituximab truyền tĩnh mạch đơn thuần hay phối hợp hóa trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
Nguyễn La Mai Hoan, Nguyễn Hồng Hải, Lưu Hùng Vũ, Phạm Xuân Dũng 467
Caring for the safety of the patients with non-hodgkin's lymphoma treated with rituximab alone or combined chemotherapy by perfusion intravenous at hcm city oncology hospital
74. Báo cáo loạt ca đặt đường tiêm dưới da duy trì trong chăm sóc giảm nhẹ
Hoàng Thị Mộng Huyền, Đặng Huy Quốc Thịnh, Phạm Thanh Huyền, Trịnh Hồng Gấm, Nguyễn Thị Tuyết Nga, Trần Kim Nguyên, Lê Nhật Thanh Tuyền, Nguyễn Thị Hồng Yến, Lê Thị Thanh Lang, Bùi Thị hoàng Yên, Nguyễn Thị Thúy An, Nguyễn Ngọc Hương Thảo, Phan Đỗ Phương Thảo, Quách Thanh Khánh 470
Continous subcutaneous injection in palliative care: Case series
75. Khảo sát một số yếu tố liên quan stress nghề nghiệp của điều dưỡng lâm sàng tại Bệnh viện Ung Bướu năm 2017
Nguyễn Hữu Minh Tiên, Đào Hoàng Thanh Lan, Nguyễn Hữu Thọ, Phạm Minh Thanh, Nguyễn Thị Hằng, Mai Huỳnh Bảo Hiền, Nguyễn Hồng Diễm, Đặng Thị Thanh Hoa, Đặng Hưng Cảnh, Trần Đặng Ngọc Thanh 478
Factors associated with stress among clinical nurses in Ho Chi Minh City Oncology Hospital in 2017

NHI - PHỤ KHOA - NIỆU

XẠ TRỊ TOÀN NÃO - TỬY BỆNH NHI CÓ GÂY MÊ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

LÊ TRỌNG HÙNG¹, LÊ THÀNH NGUYÊN¹, PHAN CẢNH DUY²,
NGÔ DŨNG³, LÊ NGỌC BÌNH³, HỒ THỊ THANH PHƯƠNG⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích ưu nhược điểm trong kế hoạch xạ trị toàn não - tủy (CranioSpinal Irradiation - CSI) có gây mê, đánh giá các chỉ số về độ bao phủ liều tại thể tích lập kế hoạch (Planning Target Volume-PTV), các cơ quan nguy cấp (Organs At Risk-OARs) và vùng ghép trường (Junction).

Đối tượng và phương pháp: 10 bệnh nhi độ tuổi trung bình 4 tuổi (nhỏ nhất 2 tuổi, lớn nhất 7 tuổi) có chỉ định xạ trị toàn não - tủy có gây mê từ tháng 8 năm 2017 đến tháng 8 năm 2018. Chúng tôi áp dụng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT (Three Dimensional-Conformal Radiation Therapy) cho kế hoạch 1 xạ trị toàn não - tủy (PTV1) và kỹ thuật xạ trị hình cung điều biến liều theo thể tích khối u (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT) cho kế hoạch 2 nâng liều tại u nguyên phát (PTV2). Trong suốt quá trình chụp CT mô phỏng và điều trị hàng ngày, bệnh nhân đều được gây mê. Điều trị trên máy gia tốc Elekta AXESSE, chụp cone beam CT kiểm tra bởi thiết bị hướng dẫn ảnh XVI và kế hoạch được lập trên phần mềm XiO 5.10 và Monaco 5.11.

Kết quả và bàn luận: Liều chỉ định từ 24Gy đến 54Gy (từ 16 đến 30 buổi chiếu). Giá trị trung bình độ bao phủ theo liều chỉ định tại PTV1 là 90%, PTV2 là 95%, liều cao (hotspot) tại vùng ghép trường là 115%. Các tổ chức nguy cấp như: phổi, gan, thận, dây thần kinh thị, thân não... nhận liều trong giới hạn cho phép.

Kết luận: Nhờ kết hợp với gây mê, bệnh nhi mới hoàn thành tốt phác đồ xạ trị toàn não - tủy. Ưu điểm của việc phối hợp trên đem lại độ chính xác cao, hiệu quả điều trị tốt. Bên cạnh đó với việc xoay bàn điều trị 270° trong việc lập kế hoạch và điều trị sẽ hạn chế được liều cao hay thiếu liều chỉ định tại vùng ghép trường. Nhược điểm là tốn nhiều thời gian và nhân lực cho quá trình lập kế hoạch và điều trị.

Từ khóa: Xạ trị toàn não - tủy, Xạ trị hình cung điều biến liều theo thể tích khối u, gây mê, bệnh nhi.

ABSTRACT

Pediatric craniospinal irradiation with general anesthesia at Hue Central Hospital

Purpose: To give advantages and disadvantages in pediatric Craniospinal Irradiation (CSI) planning with general anesthesia, to evaluate some criteria about doses covering at Planning Target Volume (PTV), Organs At Risk (OARs) and junction areas.

Materials and Methods: There were 10 pediatric patients with an average age of 4 years (minimum 2 years, maximum 7 years) underwent CSI technique with general anesthesia from August 2017 to August 2018. We applied 3D-CRT (Three Dimensional-Conformal radiation therapy) technique for CSI (plan1-PTV1) and Volumetric Modulated Arc Therapy technique (VMAT) to boost primary tumor (plan2-PTV2). All processes of taking CT simulation and daily radiotherapy delivery in pediatric patients were done under general anesthetic. Radiotherapy was given on Linac of Elekta AXESSE, Image Guided Radiotherapy (IGRT) performed by cone beam CT/XVI device, radiotherapy plans were made by XiO 5.10 and Monaco 5.11 version.

¹ Kỹ sư vật lý-Trung tâm Ung Bướu-Bệnh viện Trung Ương Huế

² Bác sĩ xạ trị-Trung tâm Ung Bướu-Bệnh viện Trung Ương Huế

³ Bác sĩ gây mê-Khoa gây mê-Bệnh viện Trung Ương Huế

⁴ Điều dưỡng-Trung tâm Ung Bướu-Bệnh viện Trung Ương Huế

Results and Discussion: Prescribed dose ranged from 24Gy to 54Gy (16 to 30 fractions). The medium coverage dose at PTV1 was 90%, PTV2 95% the medium high dose (hotspot) at the junction areas was 115%. Critical organs such as lungs, liver, kidneys, optic nerves, brainstem ... received the acceptance limited dose.

Conclusion: Pediatric Craniospinal Irradiation is completely done with general anesthesia. The advantages of CSI are high accuracy and efficacy. Furthermore, the rotation treatment couch in 270 degrees for planning and treatment would limit high dose and missing dose at the junction areas. The disadvantages are taking a long time in planning and treatment delivery, requiring many official persons involved.

Key words: Craniospinal Irradiation (CSI), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), general anesthetic, pediatric.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ trị toàn não - tùy thường có chỉ định cho bệnh nhân ung thư nhi. Vị trí khối u nguyên phát thường nằm hố sau sọ, nó có xu hướng phát tán tế bào ung thư ra toàn bộ hệ thần kinh trung ương từ rất sớm. Đa số trường hợp khi phát bệnh, tế bào ung thư thường đã lan rộng tại vùng não và tủy. Bệnh nhân được chỉ định điều trị đa mô thức, áp dụng phẫu thuật để xử lý phần lớn thể tích khối u nguyên phát và kết hợp với hóa trị và xạ trị toàn não - tùy để xử lý phần thể tích u còn dư và các tế bào đã di căn nơi phẫu thuật không thể can thiệp được và xạ dự phòng tủy nhằm mang lại cải thiện chất lượng sống tốt hơn cho bệnh nhân.

Kỹ thuật xạ trị toàn não - tùy là một kỹ thuật xạ trị khá phức tạp, do thể tích cần điều trị gồm toàn não và tủy sống trong khi giới hạn về kích thước trường chiếu của máy gia tốc không thể bao phủ toàn bộ thể tích cần điều trị khi sử dụng một tâm (isocenter), vì vậy cần sử dụng 2 - 3 tâm để thực hiện ghép trường chiếu não và trường chiếu tủy. Việc ghép trường cần phải đảm bảo tạo nên sự đồng nhất liều trên toàn bộ thể tích điều trị PTV1. Các ảnh hưởng từ sai số do thiết bị hoặc đặt vị trí bệnh nhân sẽ làm các trường chiếu có nguy cơ bị chồng trường (Overlap) lên nhau dẫn đến quá liều cao hay tạo nên khoảng cách giữa các trường (Gap) dẫn đến thiếu liều và có nguy cơ tái phát sau điều trị.

Hiện nay, tại Việt nam, kỹ thuật xạ trị toàn não - tùy được áp dụng rộng rãi ở các cơ sở xạ trị. Nhưng riêng xạ trị toàn não - tùy có kết hợp với gây mê cho bệnh nhân nhi thì ít được triển khai ở các đơn vị xạ trị do tốn nhiều nhân lực và mất nhiều thời gian trong việc lập kế hoạch và điều trị.

Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế đã triển khai kỹ thuật xạ trị toàn não - tùy (CSI) với kỹ thuật xạ trị 3D-CRT cho PTV1 và VMAT cho PTV2 trên máy gia tốc AXESSE – ELEKTA từ năm 2015, và từ năm 2017 xạ trị toàn não- tùy được thực hiện điều trị thường quy trên bệnh nhân nhi có gây mê.

ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Bao gồm 10 bệnh nhân nhi có chỉ định xạ trị toàn não - tùy tại Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế.

Vật liệu nghiên cứu

Máy xạ trị gia tốc tuyến tính AXESSE.

Máy CT mô phỏng xạ trị chuyên dụng.

Phần mềm lập kế hoạch điều trị XiO 5.10 và Monaco 5.11.

Thiết bị hướng dẫn hình ảnh trong xạ trị, XVI

Dụng cụ cố định bệnh nhân: Bodyfit, mặt nạ cố định 3 điểm.

Máy Gia Tốc Axesse

Máy có các đặc tính kỹ thuật sau

3 mức năng lượng photon .6MV, 10MV, 15MV.

5 mức năng lượng electron. 6Mev, 9Mev, 12Mev, 15Mev, 18Mev

MLCs 80 lá (4mm)



Hình 1. Máy gia tốc tuyến tính

Hướng dẫn hình ảnh (IGRT)

XVI là thiết bị sử dụng với mức năng lượng Kylovoltage (KV). Loại này sử dụng thiết bị chụp ảnh riêng biệt, nhưng cũng được gắn ngay trên khung của máy điều trị. Thiết bị này sử dụng chùm tia X

tương tự như các máy CT thường quy. Thiết bị này để thực hiện chụp cone beam CT hay còn gọi là xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT).

Mục tiêu chính của IGRT là làm cho xạ trị được chính xác hơn. Vì vậy việc sử dụng IGRT thường xuyên trong quá trình xạ trị để cải thiện tính chính xác.



Hình 2. Hình ảnh chụp cone beam

Phần mềm máy tính chuyên dụng sẽ so sánh những hình ảnh khối u hay mốc giải phẫu của bệnh nhân khi chụp CT mô phỏng lập kế hoạch và khi điều trị.

Phương pháp nghiên cứu

Chúng tôi sử dụng 2 kế hoạch:

- + Kế hoạch 1 xạ trị toàn não-tủy với kỹ thuật xạ trị 3D-CRT.

- + Kế hoạch 2 xạ trị nâng liều tại U với kỹ thuật xạ trị VMAT.

Sử dụng chùm photon 6MV, 10MV và khoảng cách SAD.

Sử dụng 3 tâm (isocenter).

Trong quá trình lập kế hoạch phải đảm bảo đạt liều lượng tối ưu tại thể tích khối u, đồng thời giảm liều chiếu các tổ chức lành xung quanh. Trên cơ sở thể tích bia lâm sàng (CTV), thể tích bia lập kế hoạch (PTV) và các cơ quan nguy cấp đã được xác định, chúng tôi khảo sát so sánh và đánh giá trên 3 hình ảnh trực giao axial, coronal, sagittal và trên biểu đồ thể tích liều lượng (Dose Volume Histogram-DVH).

Tạo khuôn cố định bệnh nhân và chụp CT mô phỏng

Trong xạ trị việc cố định bệnh nhân là rất quan trọng, đặc biệt là bệnh nhân nhi thường không chịu hợp tác với đội ngũ nhân viên xạ trị. Vì vậy, chúng tôi phải kết hợp với gây mê để bất động và cố định

tư thế bệnh nhân trong suốt quá trình tạo khuôn cố định bệnh nhân, chụp CT mô phỏng và điều trị.

Phần lớn các bệnh nhân nhi thì các tổ chức cơ thể còn đang phát triển, nếu sai lệch trong quá trình nhận liều điều trị vào các tổ chức lành thì có thể ảnh hưởng đến quá trình phát triển về sau. Chúng tôi sử dụng bộ cố định bộ Bodyfit và bộ cố định đầu với mặt nạ 3 điểm.



Hình 3. Tư thế cố định bệnh nhân chụp CT mô phỏng

Vì có kết hợp với gây mê nên tư thế của bệnh nhân không thể nằm gập đầu khi mô phỏng và xạ trị được, nếu gập đầu sẽ làm ảnh hưởng đến đường thở lúc gây mê. Như vậy đối với bệnh nhân nhi có gây mê thì bắt buộc tư thế bệnh nhân phải nằm ngửa đầu dẫn đến những đốt sống cổ bệnh nhân không thẳng.

Sau khi bệnh nhân được tạo khuôn làm mặt nạ cố định, bệnh nhân được chụp CT mô phỏng có gây mê, chụp từ đỉnh đầu đến xương cùng cụt với độ dày lát cắt 5mm. Toàn bộ hình ảnh CT mô phỏng được chuyển đến phần mềm lập kế hoạch.

Thông tin giải phẫu các cấu trúc

Bác sĩ xạ trị xác định thông tin giải phẫu khối u và các tổ chức lành liền kề dựa vào hình ảnh CT mô phỏng có thể kết hợp với MRI, PET-CT.

Lập kế hoạch điều trị

Kỹ sư vật lý lựa chọn các thông số: Mức năng lượng, hướng thân máy, hướng collimator, hướng của bàn điều trị và cung quay của thân máy.

Lập kế hoạch điều trị với 2 kế hoạch 3D-CRT (kế hoạch 1) và VMAT (kế hoạch 2).

Trong quá trình lập kế hoạch phải đảm bảo đạt liều lượng tối ưu tại thể tích khối u, đồng thời giảm liều chiếu các tổ chức lành xung quanh. Trên cơ sở thể tích bia lâm sàng (CTV), thể tích bia lập kế hoạch (PTV) và các cơ quan nguy cấp đã được xác định, chúng tôi khảo sát và đánh giá kế hoạch trên 3 hình ảnh trực giao và trên biểu đồ thể tích liều lượng (DVH) của kế hoạch. Đặc biệt là vùng

giao nhau giữa các trường xạ (overlap và gap). Nếu đạt được các tiêu chí theo RTOG kế hoạch đó được chấp nhận.

Đánh giá kế hoạch

Sau khi kế hoạch được lập xong, Bác sĩ cùng kỹ sư vật lý đánh giá kế hoạch theo tiêu chí phân bố liều trên PTV bằng cách xác định các vùng thể tích (cm³) PTV nhận liều 90%, 95%, 100%, 110%, 115%. Liều cao hotspot và thiếu liều tại vị trí ghép trường. Các tổ chức lành liên quan. Khảo sát đường đồng liều trên 3 hình ảnh trực giao và trên DVH.

Cone beam CT và thực hiện điều trị

Bệnh nhân được gây mê sau đó đặt đúng vị trí như lúc tạo khuôn chụp CT mô phỏng trên bàn điều trị, tiến hành dịch tâm theo kế hoạch chụp cone beam CT bởi thiết bị hướng dẫn hình ảnh XVI, sau khi Bác sĩ hoàn tất kiểm tra hình ảnh bệnh nhân trùng khớp với hình ảnh chụp CT mô phỏng lập kế hoạch thì tiến hành điều trị, kết thúc điều trị bệnh nhi được chuyển về phòng hồi tỉnh để Bác sĩ gây mê theo dõi tiếp.



Hình 4. Hình ảnh chụp cone beam khi bệnh nhân nằm điều trị

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Ca bệnh minh họa

Bệnh nhân nam 5 tuổi, chẩn đoán u nguyên bào tủy ở tiểu não đã phẫu thuật.

Liều chỉ định: 54Gy, 1,8Gy/ngày, 30Fx.

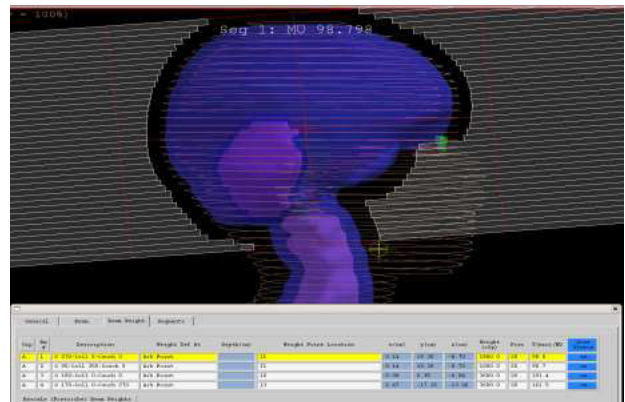
+ Kế hoạch 1 xạ toàn não - tủy 36Gy/ 20Fx. Kỹ thuật 3D- CRT.

+ Kế hoạch 2 nâng liều tại u 18Gy/ 10Fx. Kỹ thuật VMAT.

Kế hoạch 1 sau 7 phân liều, tiến hành dịch tâm 5mm theo 1 chiều để dịch chuyển vị trí ghép trường. Mục đích dịch chuyển này để giảm thiểu mức độ quá liều hay hụt liều tại vị trí ghép trường trong quá trình đặt vị trí bệnh nhân hàng ngày.

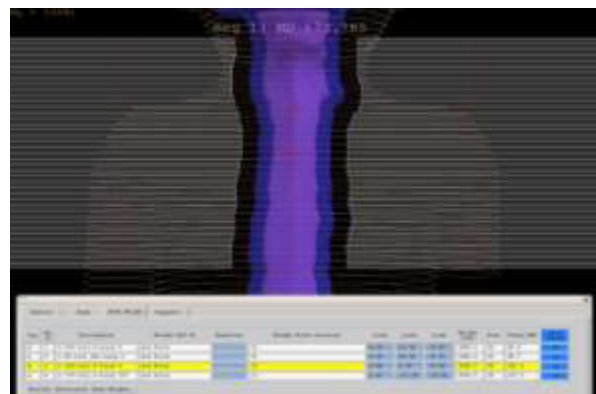
Kế hoạch 1: Xạ trị toàn não - tủy

Tâm 1 sử dụng mức năng lượng 6MV với gantry 90° và 270° đối nhau để xạ trị toàn não và 1 phần trên của cột sống cổ. Bàn điều trị 0°. Xoay collimator để 2 trường não (tâm 1) phù hợp ghép với trường tủy trên (gantry 180°) Lúc này mép dưới 2 trường chiếu não sẽ song song với mép trên của trường chiếu tủy trên (tâm 2).



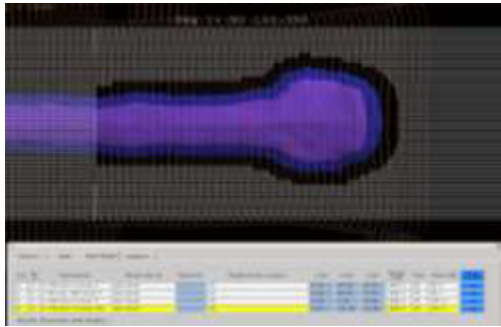
Hình 5. Trường chiếu tâm 1

Tâm 2 sử dụng mức năng lượng 10MV với gantry 1800, bàn điều trị 00, collimator 00 để xạ trị tủy sống trên. Di chuyển tâm sao cho mép trên của trường chiếu song song và chồng khít với mép dưới của trường chiếu tâm 1. Từ đó sẽ hạn chế được sự quá liều hay thiếu liều tại vị trí trường giao nhau.



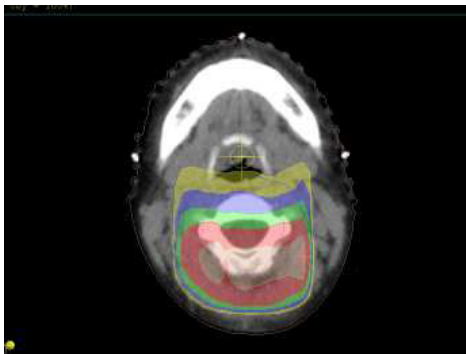
Hình 6. Trường chiếu tâm 2

Tâm 3 sử dụng mức năng lượng 10MV với gantry 170°, bàn điều trị 270°, collimator 90° để xạ trị tủy sống dưới. Lúc này xoay gantry sao cho mép trên của trường chiếu tâm 3 song song và trùng khít với mép dưới trường chiếu tâm 2. Tương tự tâm 2 để kiểm soát liều ở vị trí tiếp giáp trường được đồng nhất.

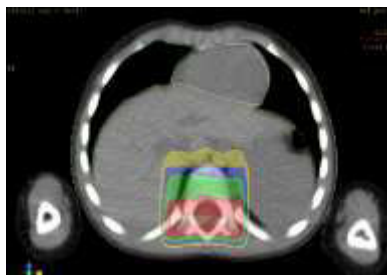


Hình 7. Trường chiếu tâm 3

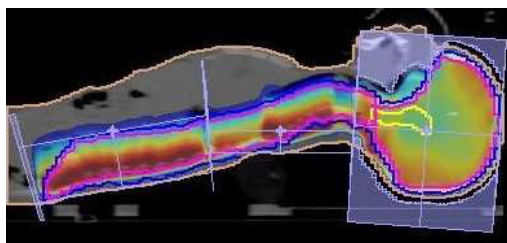
Mục đích của kỹ thuật này sẽ làm hạn chế sự chồng lên nhau (overlap) hay độ hở (gap) tại vị trí trường giao nhau, từ đó hạn chế được liều cao hay thiếu liều tại khu vực vị trí ghép trường. Từ đó cho độ bao phủ liều chỉ định được đồng nhất trên PTV.



Hình 8. Vị trí giao nhau của 2 trường chiếu Trường chiếu tâm 1 và 2



Hình 9. Vị trí giao nhau của 2 trường chiếu Trường chiếu tâm 2&3

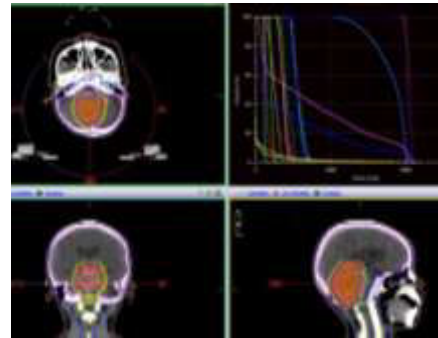


Hình 10. Hình ảnh đường đồng liều bao phủ PTV

Kế hoạch 2: Nâng liều tại u nguyên phát

Áp dụng kỹ thuật xạ trị hình cung, điều biến liều theo thể tích khối u VMAT.

Sử dụng chùm photon 6MV, thân máy quay 2 cung, mỗi cung 1400 (400-1800, 1800-3200), collimator 150.



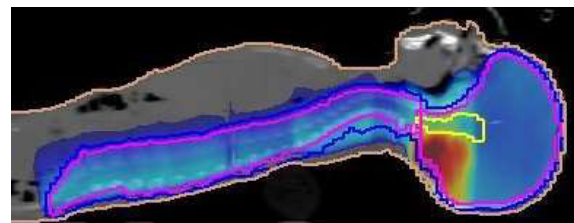
Hình 11. Đường đồng liều bao phủ PTV kế hoạch PTV kế hoạch 2

Sau khi lựa chọn các thông số về liều lượng, các góc chùm tia thì sự phân bố liều lượng cụ thể của các chùm tia nguyên tố tương ứng sẽ được thực hiện qua phần mềm máy tính. Các thuật toán được thực hiện qua nguyên lý tích chập. Vì chuyển động của thân máy và các MLC là liên tục nên có thể tạo ra những chùm tia với kích thước tùy ý.

Độ bao phủ liều lên PTV2 đạt ít nhất 95% liều chỉ định, liều cao hotspot 110%. Các tổ chức nguy cấp trong giới hạn cho phép.

Gộp kế hoạch 1 và kế hoạch 2

Chúng tôi khảo sát đường đồng liều trên 3 hình ảnh trục giao axial, coronal, sagittal và DVH là rất tốt ưu. 90% liều chỉ định bao phủ hết toàn bộ PTV1, 95% bao phủ PTV2. Liều các tổ chức nguy cấp nhận một liều xạ không mong muốn nhưng vẫn nằm trong giới hạn cho phép.



Hình 12. Đường đồng liều cả 2 kế hoạch

Tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch

Bác sĩ cùng kỹ sư vật lý đánh giá kế hoạch theo tiêu chí phân bố liều trên PTV bằng cách xác định các vùng thể tích PTV nhận liều 90%, 95%, 100%,

110%, 115%. Liều cao hotspot và thiếu liều tại vị trí ghép trường. Các tổ chức lành liên quan.

Bảng 1. Độ bao phủ liều chỉ định tại PTV

Cơ quan	Liều chỉ định %	Thể tích PTV %	D _{Pre} (cGy)
PTV 1	90	100	3600
	95	95	
	100	87	
	110	7	
	115	0,01	
PTV 2	95	100	1800
	100	95	
	105	12.3	
	110	0.01	

Khảo sát bảng 1 cho thấy, 100% thể tích PTV1 nhận liều 90%, 95% thể tích PTV1 nhận liều 95%, 87% thể tích PTV1 nhận liều 100%, 7% thể tích PTV1 nhận liều 110% và 0.01% thể tích PTV1 nhận liều 115%; 100% thể tích PTV2 nhận liều 95%, 95% thể tích PTV2 nhận liều 100%, 12,3% thể tích PTV2 nhận liều 105% và 0.01% thể tích PTV2 nhận liều 110%.

Theo hướng dẫn của QUANTEC, Version 10.2010

Bảng 2. Liều các tổ chức nguy cấp.

OARs	Tổ chức liên tục		Tổ chức song song	
	Liều giới hạn	Kết quả kế hoạch	Liều giới hạn	Kết quả kế hoạch
Tim			Mean dose < 26%	21.5%
Phổi (2 bên)			V20 ≤ 30%	29.7%
Gan			Mean dose < 28Gy	Mean dose =13.9Gy
Thận P			Mean dose < 28Gy	Mean dose =20.8Gy
Thận T			Mean dose < 28Gy	Mean dose =8.6Gy
Thân não	Dmax<54Gy	Dmax= 54Gy		
Não	Dmax<60Gy	Dmax= 58.2Gy		
Dây TK thị P	Dmax<55Gy	Dmax= 41Gy		
Dây TK thị T	Dmax<55Gy	Dmax=40.7Gy		
Óc tai P	Mean dose ≤ 45Gy	Mean dose = 41.4Gy		
Óc tai T	Mean dose ≤ 45Gy	Mean dose = 41.3Gy		

Khảo sát bảng 2 cho thấy, các tổ chức nguy cấp lân cận đều nhận một lượng liều xạ ở mức an toàn, thấp hơn liều giới hạn D_{gh} của chúng.

Tóm lại: Khi các tổ chức nguy cấp nhận liều xạ không cần thiết có thể nhận được các biến chứng không mong muốn như viêm, xơ phổi, xạ, bỏng da

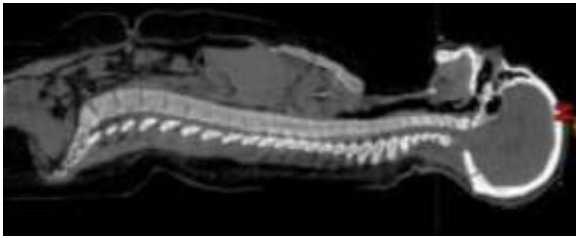
BÀN LUẬN

Kế hoạch 1 sau mỗi 7 phân liều, tiến hành dịch tâm 5mm theo 1 chiều để dịch chuyển vị trí ghép trường. Mục đích dịch chuyển này để giảm thiểu mức độ quá liều hay hụt liều tại vị trí ghép trường trong quá trình đặt vị trí bệnh nhân hàng ngày.

Trong lúc gây mê có thể bệnh nhân sẽ hạ oxy.

Trong quá trình bệnh nhân hồi tỉnh có thể gây nôn.

Độ bao phủ và đồng nhất liều trên PTV1 đều không đạt 95% liều chỉ định do bệnh nhân có gậy mê nên tư thế cột sống bệnh nhân không thể thẳng được nên khi lập kế hoạch khoảng cách từ nguồn đến PTV1 trong 1 trường chiếu có sự khác nhau lớn về khoảng cách. Dẫn đến sự bao phủ liều sẽ khác nhau.



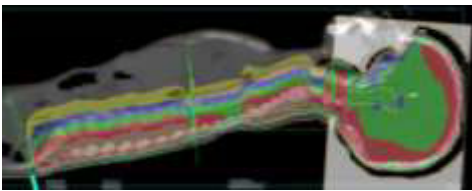
Hình 13. Tư thế bệnh nhân khi không gậy mê



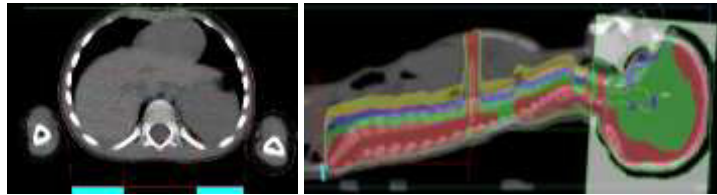
Hình 14. Tư thế bệnh nhân khi có gậy mê

Có 2 vị trí giao nhau của ghép trường nên có sự hở của sự giao nhau này. Bên cạnh đó cũng có sự chồng chập của vùng ghép trường này nên liều cao hotspot lên đến 115%.

Nhưng so với kỹ thuật xạ trị trường tủy dưới mà không xoay bàn điều trị 270° thì vùng giao nhau của vị trí ghép trường này liều cao hotspot lên đến 135% và sự hụt liều cũng chỉ đạt 80% liều chỉ định.



Hình 15. Vị trí giao nhau trường



Hình 16. Vị trí giao nhau trường khi không xoay bàn điều trị 270°

Kế hoạch xoay bàn điều trị 270° của tâm 3 sẽ mất nhiều thời gian để kỹ thuật viên phải di chuyển các thiết bị phục vụ gậy mê và xoay bàn điều trị.



Hình 17. Vị trí máy và bệnh nhân khi điều trị tâm 3

KẾT LUẬN

Sau khi triển khai kỹ thuật này, chúng tôi đưa ra một số ưu, nhược điểm sau:

Ưu điểm

Nhờ kết hợp với gậy mê, bệnh nhi mới hoàn thành phác đồ xạ trị toàn não - tủy. Đồng thời việc phối hợp trên đem lại độ chính xác cao, hiệu quả điều trị tốt.

Áp dụng kỹ thuật xoay giường 270° ở trường tủy dưới trong thực hành lâm sàng, cho thấy kỹ thuật

này sẽ hạn chế liều cao hotspot và giảm sự hụt liều chỉ định tại vùng ghép trường.

Nhược điểm

Tốn nhiều thời gian và nhân lực cho quá trình lập kế hoạch và điều trị.

Phải thêm 1 hệ thống cho gậy mê.

Chi phí điều trị cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lawrence B. Marks, M.D. "Use of normal tissue complication probability model in the clinic" *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 76, No. 3, pp 1-19, 2010.
2. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991.
3. W. A Parker, C. R. Freeman. "A simple technique for craniospinal radiotherapy in the supine position" *Radiation. Oncol.*, vol. 78, no 2, pp 217-22, 2006

TÌNH HÌNH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRẺ EM TẠI KHOA NỘI 3 BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN MINH KIM¹, NGÔ THỊ THANH THỦY²

TỔNG QUAN

Bối cảnh: Bệnh ung thư ngày càng gia tăng trên toàn thế giới, tuổi mắc bệnh cũng ngày càng trẻ hơn. Theo American Cancer Society, ung thư trẻ em chiếm 1 - 2% trong tổng số ung thư ở các nước phát triển và 4% ở các nước đang phát triển, gây nên 1% tổng số ca tử vong trên thế giới. Tỷ suất mới mắc hàng năm trung bình trên thế giới dao động trong khoảng 50 - 200/1,000,000 trẻ dưới 15 tuổi, 90 - 300/1,000,000 trẻ 15 - 19 tuổi. Loại ung thư ở trẻ em cũng khác so với người lớn, chủ yếu là các ung thư máu và hệ tạo huyết (bệnh bạch cầu cấp, lymphoma), u phôi bào (u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào võng mạc) và các u ở não, xương, mô liên kết, với tỷ suất thay đổi trên thế giới. Tỷ lệ sống còn 5 năm của ung thư trẻ em khoảng 30% vào 50 năm trước, nay tỷ lệ này đã lên đến 80% ở các nước phát triển, nhưng vẫn còn tương đối thấp ở các nước đang phát triển (vd: 40% ở Ấn Độ). Tỷ lệ 1 trẻ được chẩn đoán ung thư phát triển tới tuổi trưởng thành là 1/300 ở nam và 1/333 ở nữ.

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ các mặt bệnh ung thư ở trẻ em nhập viện điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Nội 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ 01/01/2017 đến 31/12/2017.

Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang tất cả các bệnh nhi nhập viện điều trị tại khoa Nội 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ 01/01/2017 đến 31/12/2017.

Kết quả: Có 541 bệnh nhi nhập viện điều trị tại khoa Nội 3 - bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong năm 2017. 5 loại bệnh ung thư thường gặp, trong đó Bệnh bạch cầu cấp chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 134 bệnh nhi (24.8%), các loại u não chiếm hàng thứ hai với 57 bệnh nhi (10.5%), xếp thứ ba là lymphoma với 51 bệnh nhi (9.4%), u nguyên bào thần kinh và bướu tể bào mầm chiếm tỷ lệ tương đương với 43 bệnh nhi (7.9%). Tỷ lệ ung thư phân bố nhiều nhất ở độ tuổi 0 - 5, nam và nữ nói chung gần tương đương nhau. Sự phân bố mặt bệnh ung thư trẻ em ở khoa Nội 3 gần giống với phân bố trên thế giới, với khác biệt là lymphoma đứng hàng thứ 3 so với thế giới đứng hàng thứ 5.

Kết luận: Bệnh ung thư được điều trị tại khoa Nội 3 - bệnh viện Ung Bướu tập trung chủ yếu là bệnh bạch cầu cấp với tỷ lệ 24.8%, nhiều nhất ở độ tuổi 0 - 5 tuổi.

Từ khóa: Ung thư trẻ em, bệnh bạch cầu cấp, u não...

ABSTRACT

The situation of cancer treatment at oncology department for children of Ho Chi Minh City Oncology Hospital from 01/01/2017 to 31/12/2017

Background: Cancer rate is increasing rapidly on a worldwide scale and more young people are diagnosed with cancer. According to American Cancer Society, childhood cancers account for approximately 1 - 2% of the total cases in high-income countries but about 4% in low-income countries and 1% cancer deaths. Overall estimated annual incidence rates vary between 50 and 200 per million in children under 15 years of age, and between 90 and 300 per million in adolescents aged 15 - 19. The types of cancers that occur in children differ from those of adults and mainly comprise neoplasms of the blood and lymphatic system (leukemia or lymphoma), embryonal tumors (e.g. retinoblastoma, neuroblastoma, nephroblastoma) and tumors of brain, bones, and connective tissues, with international variations. While fifty years ago only about 30% of childhood cancer patients survived five years following diagnosis, the current proportion is now 80% in high-income countries but remain low in low- and middle-income countries (e.g. 40% in India). The likelihood of a young person reaching adulthood and being diagnosed with cancer during childhood is approximately 1/300 for males and 1/333 for females.

¹ BS. Phòng Chỉ đạo tuyến - BS Điều trị Khoa Nội 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

Objective: Assess epidemiological and pattern of cancers treated at Oncology department for Children - HCMC Oncology Hospital from 01/01/2017 to 31/12/2017.

Method: Retrospective descriptive study cross, including all hospitalized patients at Oncology department for Children - HCMC Oncology Hospital from 01/01/2017 to 31/12/2017.

Results: There were 541 patients hospitalized at Oncology department for Children - HCMC Oncology Hospital in 2017. 5 most popular types of cancers included leukemia which comprised the highest rate with 134 patients (24.8%), the second was brain tumors with 57 patients (10.8%), the third was lymphoma with 51 patients (9.4%), followed by neuroblastoma and germ cell tumors with 43 patients for each type (7.9%). Group 0 – 5 years old accounted for the highest cancer rate. Moreover, males and females had the same cancer rates. The distribution of childhood cancers at Oncology department for Children - HCMC Oncology Hospital was nearly the same as pattern of cancers worldwide, however there was a difference in the incidence of lymphoma between our department and global scale.

Conclusion: The distribution of cancers at Oncology department for Children – HCMC Oncology Hospital from 01/01/2017 to 31/12/2017 indicated that the highest rate was leukemia with 24.8%, and cancers mainly occurred in group 0 - 5 years old

Key word: Childhood cancer, leukemia, brain tumors

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh ung thư ngày càng gia tăng trên toàn thế giới, tuổi mắc bệnh cũng ngày càng trẻ hơn. Theo American Cancer Society, ung thư trẻ em chiếm 1 - 2% trong tổng số ung thư ở các nước phát triển và 4% ở các nước đang phát triển, gây nên 1% tổng số ca tử vong trên thế giới. Tỷ suất mới mắc hàng năm trung bình trên thế giới dao động trong khoảng 50 - 200/1,000,000 trẻ dưới 15 tuổi, 90 - 300/1,000,000 trẻ 15 - 19 tuổi. Loại ung thư ở trẻ em cũng khác so với người lớn, chủ yếu là các ung thư máu và hệ tạo huyết (bệnh bạch cầu cấp, lymphoma), u phôi bào (u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào võng mạc...) và các u ở não, xương, mô liên kết, với tỷ suất thay đổi trên thế giới. Tỷ lệ sống còn 5 năm của ung thư trẻ em khoảng 30% vào 50 năm trước, nay tỷ lệ này đã lên đến 80% ở các nước phát triển, nhưng vẫn còn tương đối thấp ở các nước đang phát triển (vd: 40% ở Ấn Độ). Tỷ lệ 1 trẻ được chẩn đoán ung thư phát triển tới tuổi trưởng thành là 1/300 ở nam và 1/333 ở nữ.

Mục tiêu nghiên cứu của đề tài là đánh giá tỷ lệ các mặt bệnh ung thư ở trẻ em nhập viện điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Nội 3 - Bệnh viện Ung Bướu TPHCM từ 01/01/2017 đến 31/12/2017.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thời gian nghiên cứu

Từ 01/01/2017 đến 31/12/2017.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang.

Chọn bệnh

Tất cả các bệnh nhi được chẩn đoán ung thư nhập viện điều trị tại khoa Nội 3 - Bệnh viện Ung Bướu TPHCM từ 01/01/2017 đến 31/12/2017.

Phương pháp tiến hành

Thu thập hồ sơ bệnh án của tất cả các bệnh nhi được chẩn đoán ung thư và điều trị tại khoa Nội 3.

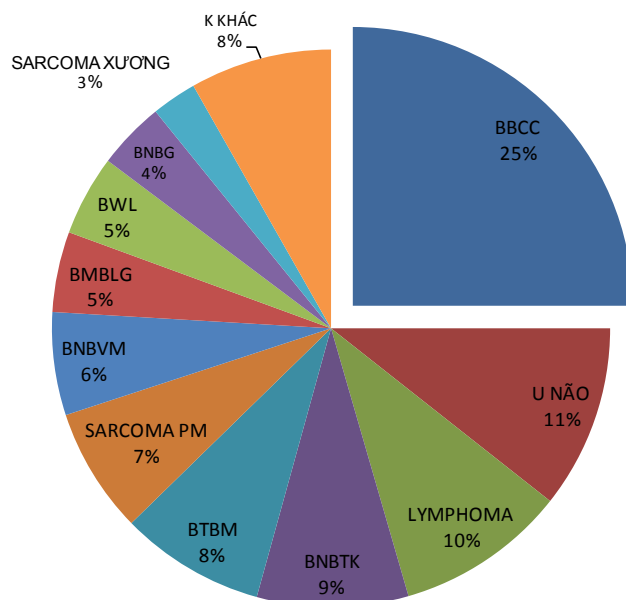
Dữ liệu được thống kê thành các bảng theo đặc điểm phân bố chung của các loại ung thư, phân bố theo giới tính, theo độ tuổi.

Sử dụng phần mềm thống kê thông dụng: Excel 2007.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số bệnh nhi ung thư nhập viện điều trị và phân bố chung của các loại bệnh từ 01/01/2017 đến 31/12/2017.

	Số ca	%
Bệnh bạch cầu cấp	134	24.8
U não	57	10.5
Lymphoma	53	9.8
Bướu nguyên bào thần kinh	47	8.7
Bướu tế bào mầm	45	8.3
Sarcoma phần mềm	39	7.2
Bướu nguyên bào võng mạc	32	5.9
Bướu mô bào Langerhans	25	4.6
Bướu Wilm's	25	4.6
Bướu nguyên bào gan	21	3.9
Sarcoma xương	19	2.6
K khác	44	8.1
Tổng số	541	



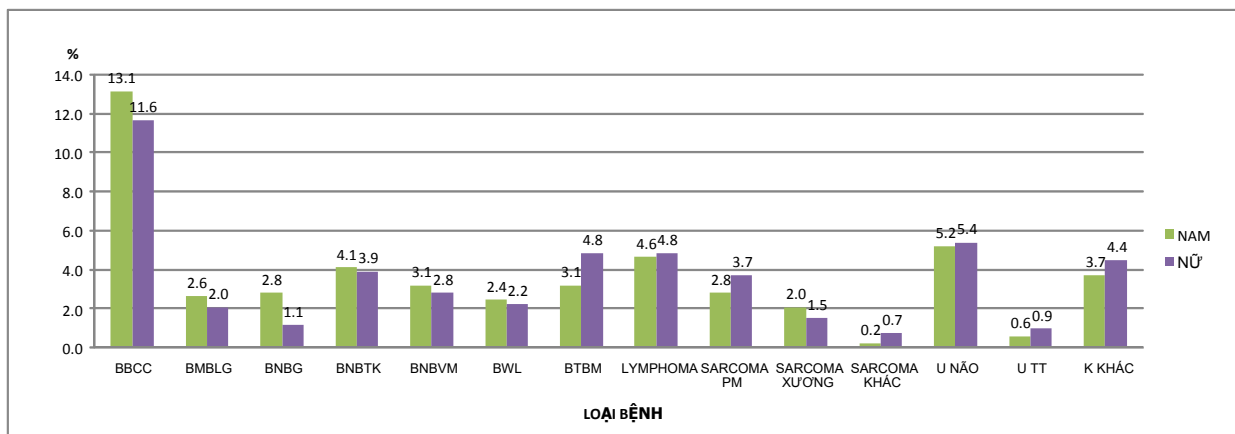
* BBCC: bệnh bạch cầu cấp, BMBLG: bệnh mô bào Langerhans, BNBG: bướu nguyên bào gan, BNBTK: bướu nguyên bào thần kinh, BNBVM: bướu nguyên bào võng mạc, BWL: bướu Wilm's, BTBM: bướu tế bào mầm, U TT: u trung thất

Có 541 ca bệnh mới trong năm 2017.

Bệnh bạch cầu cấp (bao gồm bệnh bạch cầu lympho cấp và bệnh bạch cầu tủy cấp) chiếm tỉ lệ nhiều nhất: 134 ca (24.8%), kế đến là u não 57 ca (10.5%), lymphoma (bao gồm lymphoma Hodgkin và không Hodgkin) 53 ca (9.8%), bướu nguyên bào thần kinh 47 ca (8.7%) và bướu tế bào mầm 45 ca (8.3%).

Ngoài ra, các loại ung thư khác như bướu nguyên bào gan, bệnh mô bào Langerhans, bướu nguyên bào võng mạc, bướu Wilm's, bướu tế bào mầm, sarcoma phần mềm, sarcoma xương,... chiếm tỉ lệ thấp.

Phân bố các loại ung thư theo giới (01/01/2017 - 31/12/2017)



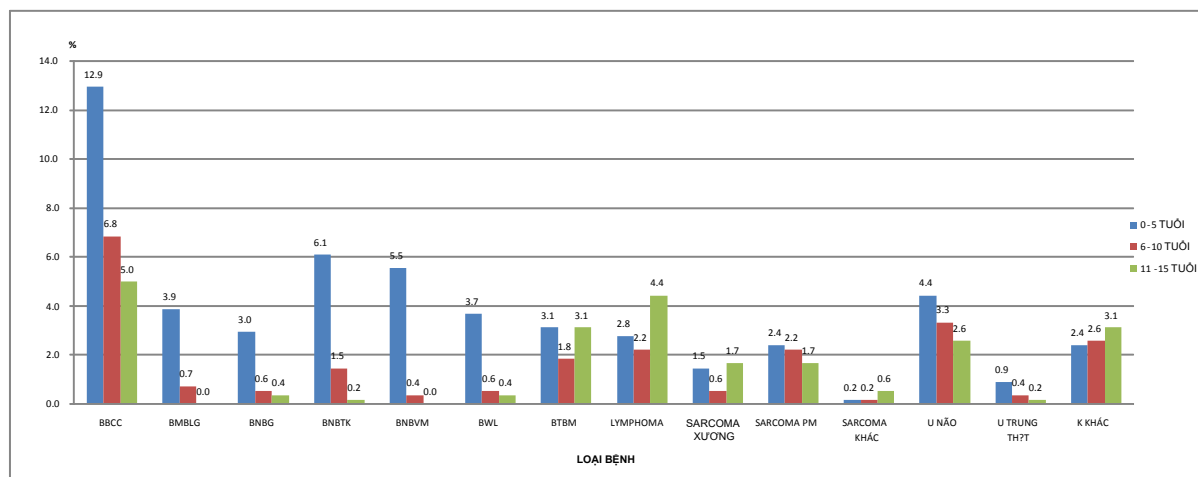
* BBCC: bệnh bạch cầu cấp, BMBLG: bệnh mô bào Langerhans, BNBG: bướu nguyên bào gan, BNBTK: bướu nguyên bào thần kinh, BNBVM: bướu nguyên bào võng mạc, BWL: bướu Wilm's, BTBM: bướu tế bào mầm, sarcoma PM: sarcoma phần mềm, U TT: u trung thất

Trong tổng số bệnh nhi nhập viện điều trị năm 2017, tỉ lệ nam có cao hơn nữ không nhiều với nam 272 ca, nữ 269 ca.

Bệnh bạch cầu lympho cấp chiếm tỉ lệ cao nhất cả ở 2 giới, nam 71 ca (14.1%) nhiều hơn nữ 63 ca (11.6%). Kế đến là u não chiếm tỉ lệ gần tương đương ở 2 giới với 5.2% nam và 5.4% nữ. Lymphoma chiếm 4.6 % ở nam và 4.8% ở nữ. Bướu tế bào mầm có 3.1% nam và 4.8% nữ. Bướu nguyên bào thần kinh có 4.1% nam và 3.9% nữ.

Nhìn chung tỉ lệ nam - nữ trong từng loại bệnh xấp xỉ gần bằng nhau.

Phân bố các loại ung thư theo 3 độ tuổi 0-5, 6-10 và 11-15 (01/01/2017 - 31/12/2017)



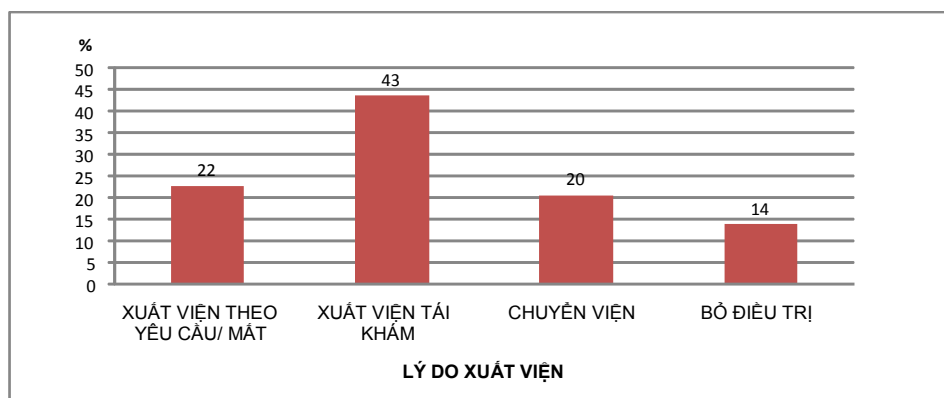
* *BBCC: bệnh bạch cầu cấp, BMBLG: bệnh mô bào Langerhans, BNBG: bướu nguyên bào gan, BNBTk: bướu nguyên bào thần kinh, BNBVM: bướu nguyên bào võng mạc, BWL: bướu Wilm's, BTBM: bướu tế bào mầm, sarcoma PM: sarcoma phần mềm, U TT: u trung thất*

Trong tổng số bệnh nhi nhập viện điều trị năm 2017, độ tuổi 0-5 chiếm tỉ lệ nhiều nhất với hơn 50% số ca, 2 độ tuổi còn lại (6-10 và 11-15) có tỉ lệ gần bằng nhau theo thứ tự là 23.8% và 23.3%.

So sánh trong từng nhóm tuổi, bệnh bạch cầu cấp chiếm tỉ lệ cao nhất trong cả 3 nhóm, với 12.9% ở nhóm 0-5 tuổi, 6.8% ở nhóm 6-10 tuổi, 5.0% ở nhóm 11-15 tuổi. Trong độ tuổi 0-5, đứng hàng thứ hai là bướu nguyên bào thần kinh (6.1%), kế đến là bướu nguyên bào võng mạc (5.5%) và u não (4.4%). Độ tuổi 6-10 có u não đứng hàng thứ hai (3.3%), tiếp theo là lymphoma và sarcoma phần mềm chiếm tỉ lệ tương đương (2.2%). Khác với 2 nhóm tuổi trên, độ tuổi từ 11-15 tuổi có lymphoma đứng hàng thứ hai (4.4%), sau đó là bướu tế bào mầm (3.1%) và u não (2.6%).

So sánh theo từng loại ung thư, bệnh bạch cầu cấp phân bố chủ yếu ở nhóm tuổi 0-5t sau đó giảm dần theo tuổi, tương tự đối với u não, bướu nguyên bào thần kinh, bướu nguyên bào võng mạc và sarcoma phần mềm. Lymphoma tập trung ở độ tuổi 11-15 tuổi, bướu tế bào mầm chiếm chủ yếu ở 2 độ tuổi 0-5 và 11-15 với tỉ lệ tương đương.

Tình hình xuất viện ở khoa Nội 3 từ 01/01/2017 – 31/12/2017



Trong năm 2017 có 569 ca xuất viện, trong đó có 247 ca (43%) xuất viện tái khám (điều trị khỏi), 128 ca (22%) xuất viện theo yêu cầu hoặc mất, 116 ca (20%) chuyển viện, 78 ca (14%) bỏ điều trị.

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang năm 2017 khoa Nội 3 có 541 bệnh nhi nhập viện điều trị. Trong đó, bệnh bạch cầu cấp chiếm tỉ lệ nhiều nhất (24.8%), đứng thứ hai là u não (10.5%), lymphoma (9.4%), bướu nguyên bào thần kinh và bướu tế bào mầm chiếm tỉ lệ tương đương (7.9%).

So với y văn thế giới, tỉ lệ mới mắc của ung thư trẻ em rất khác nhau giữa các nước, trong đó số liệu ở Mỹ đáng tin cậy vì có 94% tổng số ca bệnh được báo cáo. Số liệu năm 2017 ở Mỹ cho thấy bệnh bạch cầu cấp đứng hàng đầu với khoảng 30%, thứ hai là u não và hệ thần kinh trung ương khoảng 26%, lymphoma 8%, bướu nguyên bào thần kinh 6%, bướu Wilm's 5%. Như vậy sự phân bố các loại ung thư ở khoa Nội 3 gần giống với sự phân bố ở Mỹ.

Tỉ suất mới mắc bệnh bạch cầu cấp của nam cao hơn nữ không nhiều. U não và lymphoma theo nghiên cứu là gần giống nhau ở 2 giới, khác với số liệu Mỹ là nam cao hơn nữ.

Theo y văn, đỉnh tuổi mắc bệnh của bệnh bạch cầu cấp là 2-5 tuổi, u não là 0-10 và giảm dần theo tuổi, lymphoma tăng dần theo tuổi đặc biệt sau 10 tuổi, bướu nguyên bào thần kinh tập trung trước 10 tuổi. Như vậy sự phân bố các loại ung thư theo độ tuổi ở khoa Nội 3 gần giống với y văn.

Phân tích về tình hình xuất viện tại khoa, số liệu cho thấy tỉ lệ bệnh nhi được điều trị khỏi sau đó tái khám theo dõi chiếm gần 50%, tỉ lệ mất hay xuất viện theo yêu cầu do bệnh nặng chiếm gần 25%. Tỉ lệ chuyển viện tương đối cao do đặc thù khoa chủ yếu là hóa trị và xạ trị mà không có phẫu thuật, một số ca cần phẫu thuật phải chuyển viện qua bệnh viện Nhi Đồng 1 và 2, sau đó về nhập lại khoa Nội 3. Bên cạnh đó cũng có một số ca chuyển viện bệnh viện Nhiệt Đới do bệnh nhiễm. Tỉ lệ bỏ điều trị còn cao (14%) do hiểu biết của người dân còn hạn chế, một số không nhận biết được mức độ nặng của bệnh, một số sau khi điều trị khỏi không tái khám.

KẾT LUẬN

Nhìn chung sự phân bố của các loại bệnh ở khoa Nội 3 bệnh viện Ung bướu TP HCM gần giống với sự phân bố theo y văn thế giới. Ung thư trẻ em nói chung chiếm tỉ lệ cao nhất ở lứa tuổi 0-5, nam cao hơn nữ, tập trung nhiều nhất là bệnh bạch cầu cấp và u não – hệ thần kinh trung ương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Principle and Practice of Pediatric Oncology 7th.
2. American Cancer Society – Cancer in children.
3. American's Children and Environment – Childhood cancer.

BẢO TỒN CHỨC NĂNG SINH SẢN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ¹

PHAN THỊ HỒNG ĐỨC¹

TÓM TẮT

Điều trị bệnh lý ác tính cũng như một số tình trạng lành tính hoặc tiền ung có thể phải phẫu thuật cắt bỏ cơ quan sinh sản hoặc sử dụng thuốc hóa trị hoặc xạ trị gây độc tính sinh sản. Điều này đưa đến mất khả năng sinh sản, ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống.

Tất cả các bệnh nhân cần cân nhắc điều trị độc sinh dục hoặc phẫu thuật cắt bỏ sinh dục và có mong muốn sinh sản trong tương lai cần được khám với chuyên gia nội tiết sinh sản để thảo luận về các chọn lựa bảo tồn sinh sản.

- Phương pháp được ưa chuộng nhất để bảo tồn khả năng có con ở phụ nữ có nguy cơ suy sinh dục là trữ lạnh phôi.

- Khi không thể trữ lạnh phôi, trữ lạnh trứng trưởng thành trong ống nghiệm là một chọn lựa hợp lý.

- Trữ lạnh mô buồng trứng đang nghiên cứu, không có sẵn rộng rãi, có hiệu quả không chắc chắn.

- Nếu trữ lạnh phôi hoặc trứng không khả thi, các chọn lựa thay thế để bảo tồn sinh sản thay đổi dựa trên điều trị dự kiến.

Với kế hoạch và can thiệp thích hợp trước điều trị, kế hoạch sinh sản sinh học có thể cho nhiều bệnh nhân nam và nữ sẽ mất chức năng sinh sản do phẫu thuật hoặc độc tính sinh dục. Chủ đề này sẽ bàn về các biện pháp bảo tồn chức năng sinh sản ở phụ nữ trẻ nhận các tác nhân có khả năng có độc tính sinh dục.

ABSTRACT

Treatment of malignancy, as well as some precancerous and benign conditions, may necessitate surgical resection of reproductive organs or administration of gonadotoxic chemotherapy or radiation therapy. This often leads to infertility, which is a major quality of life concern.

All patients who are considering gonadotoxic therapy or gonad-removing surgery and who desire future fertility are referred to a reproductive endocrinologist for a discussion of fertility preservation options.

- *The most well-established method for preservation of child-bearing potential in women at risk of gonadal failure is embryo cryopreservation.*

- *When embryo cryopreservation is not feasible, cryopreservation of oocytes matured in vivo is a reasonable option.*

- *Cryopreservation of ovarian tissue is investigational, is not widely available, and has an uncertain efficacy.*

- *If embryo or oocyte cryopreservation is not feasible, alternate options for fertility preservation vary based on the planned treatment.*

With appropriate pretreatment planning and intervention, biologic parenthood is possible for many men and women who will lose reproductive function because of surgery or gonadotoxic treatment. This topic will discuss several measures for preserving fertility in young women receiving potentially gonadotoxic agents. The approach to fertility preservation in healthy women who wish to delay child-bearing is discussed separately.

Key words: *Preserving fertility, embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation, GnRH agonists.*

¹ TS.BS. Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu - Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch
- BS Điều trị Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị bệnh lý ác tính, một số bệnh lành tính hoặc tiền ung có thể phải phẫu thuật cắt bỏ cơ quan sinh sản, sử dụng thuốc hóa trị hoặc xạ trị gây độc tính sinh sản. Điều này đưa đến mất khả năng sinh sản, ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống.

Với kế hoạch và can thiệp thích hợp trước điều trị, kế hoạch sinh sản sinh học có thể tạo cơ hội cho nhiều bệnh nhân mất chức năng sinh sản do phẫu thuật hoặc độc tính sinh dục. Chủ đề này sẽ bàn về các biện pháp bảo tồn chức năng sinh sản ở phụ nữ trẻ nhận các tác nhân có khả năng có độc tính sinh dục.

TƯ VẤN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

Trước khi bắt đầu điều trị có khả năng có độc tính sinh dục, bác sĩ nên thảo luận nguy cơ mất khả năng sinh sản gây ra do điều trị và các can thiệp để bảo tồn khả năng sinh sản. Bất kỳ khi nào có thể, tất cả các bệnh nhân mới được chẩn đoán nên gặp chuyên gia nội tiết sinh sản và vô sinh nếu sinh sản là mối quan tâm, thường là trước khi điều trị. Trong một nghiên cứu hồi cứu 303 bệnh nhân ung thư vú ≤ 40 tuổi, 80 bệnh nhân (26%) có thảo luận với bác sĩ về vấn đề sinh sản, nhưng gần 90% những bệnh nhân này theo đuổi các tư vấn bảo tồn chức năng sinh sản sau đó. Việc thảo luận này nên thực hiện sớm sau chẩn đoán vì các can thiệp để bảo tồn chức năng sinh sản cần thời gian và có thể gây trì hoãn điều trị. Nên giới thiệu bệnh nhân đến bác sĩ chuyên khoa sớm.

Bảo tồn chức năng sinh sản cần được cá thể hóa. Tiếp cận tối ưu tùy thuộc vào loại điều trị độc tính sinh dục (xạ trị so với hóa trị), thời gian có sẵn, tuổi bệnh nhân, các bệnh lý đặc biệt, bệnh nhân có người hôn phối hay không, chi phí điều trị, vấn đề lâu dài (lưu trữ và sử dụng trứng hoặc phôi đông lạnh).

PHƯƠNG PHÁP BẢO TỒN SINH SẢN Ở NỮ

Không có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn để đánh giá phần lớn các can thiệp được mô tả dưới đây, cũng như không có các nghiên cứu theo dõi lâu dài đánh giá các tác động có thể có của điều trị lên khả năng sinh sản. Nhiều bác sĩ ung thư vẫn còn cảnh báo việc sử dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) truyền thống ở những phụ nữ có bệnh lý ác tính phụ thuộc estrogen, vì ART gồm kích thích buồng trứng và gây ra nồng độ estrogen tăng cao.

Sự hiện diện của ung thư có thể không ảnh hưởng dự trữ buồng trứng hoặc đáp ứng với gonadotropins trước điều trị độc sinh dục, nhưng dữ liệu còn bàn cãi.

TRỮ LẠNH PHÔI

Trữ lạnh phôi là kỹ thuật hiệu quả để bảo tồn khả năng sinh sản; trữ lạnh sau khi đã đông phôi sử dụng được khoảng 20% trong các chu kỳ hỗ trợ sinh sản. Trữ lạnh noãn trưởng thành cũng được chứng minh, trong khi trữ lạnh noãn chưa trưởng thành hoặc mô buồng trứng là các tiếp cận hứa hẹn với các báo cáo có nhiều trẻ sinh sống nhưng vẫn còn đang nghiên cứu. Trữ lạnh toàn bộ buồng trứng với nguyên cuống và mạch máu nuôi cũng được nghiên cứu và chưa có kết quả.

Trữ lạnh phôi và trứng có thể được nhiều năm. Phôi đông lạnh sống còn sau quá trình rã đông tốt hơn trứng hiến tặng (>90% sống còn so với 50-70%). Tại một trung tâm kinh nghiệm, tỉ lệ sinh sống ở bệnh nhân sử dụng trứng đông lạnh thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) gần 21% so với 60% bệnh nhân sử dụng IVF với trứng tươi. Do đó, trữ lạnh một phôi được ưa chuộng hơn trữ lạnh trứng khi có thể.

Tuy nhiên, trữ lạnh phôi hoặc trứng không đảm bảo bảo tồn sinh sản vì các bất thường nhiễm sắc thể hiện diện ở một số trứng, ngay cả ở phụ nữ trẻ.

Phôi

Trữ lạnh phôi là một kỹ thuật tốt để trữ các phôi thừa của bệnh nhân thực hiện IVF. Trữ lạnh phôi có thể không dễ dàng cho mọi bệnh nhân vì các lý do sau:

Chống chỉ định thời gian

Vì điều trị độc sinh dục thường thực hiện ngay sau khi chẩn đoán ung thư, do đó không đủ thời gian kích thích buồng trứng và phục hồi noãn, thường cần 2-3 tuần.

Với tình trạng khẩn cấp, phục hồi noãn suốt pha hoàng thể và trưởng thành trong ống nghiệm (thay vì trưởng thành tự nhiên) sau đó đông lạnh trong ống nghiệm và trữ lạnh phôi có thể là một chọn lựa. Trong chu kỳ letrozole, kích thích buồng trứng có thể bắt đầu tại một thời điểm ngẫu nhiên trong chu kỳ mà không làm ảnh hưởng tỉ lệ sinh sản. Khi cố gắng tăng số lượng trứng/phôi, một nhóm thực hiện thành công 2 chu kỳ kích thích liên tiếp với tính an toàn tương tự so với phụ nữ trải qua 1 chu kỳ đơn độc. Một nghiên cứu khác IVF tương tự có tỉ lệ thành công từ trứng có được sau kích thích buồng trứng bắt đầu ở chu kỳ 2 so với chu kỳ ngày 15. Không khuyến cáo kích thích buồng trứng trước hóa trị vì buồng trứng sau kích thích và chất lượng của noãn giảm với hóa trị. Hóa trị có thể tạo ra vỡ chuỗi xoắn đôi DNA trong noãn. Do đó, khuyến cáo phụ nữ có hóa trị nên chờ 6 tháng trước khi cố gắng có thai. Thời gian này cho phép các nang có tổn thương DNA được thải đi khỏi buồng trứng và nang mới được tạo ra từ các nang nguyên thủy còn sống sót.

Không có người hôn phối

IVF có thể chỉ cung cấp cho những phụ nữ có sẵn người hôn phối, trừ khi người phụ nữ chọn lựa sử dụng tinh trùng hiến tặng.

Vấn đề hợp pháp và đạo đức

Kích thích buồng trứng và IVF có thể không được chấp nhận về đạo đức với các trẻ em sau hành kinh bị ung thư. Một số nơi phản đối việc sử dụng phôi trữ lạnh và nó được xem là bất hợp pháp ở nhiều nước (ví dụ: Đức, Thụy sĩ, Ý...)

Bướu nhụy nội tiết

Có thể bị kích thích do nồng độ estrogen cao khi buồng trứng bị kích thích.

Noãn bào

Noãn trưởng thành: Trữ lạnh noãn trưởng thành là một chọn lựa ở các phụ nữ không có người hôn phối mà không sử dụng tinh trùng hiến tặng cho IVF. Ngược lại với trữ lạnh phôi và tinh trùng, trữ lạnh noãn là một kỹ thuật khó hơn vì noãn chứa nhiều nước, nhạy cảm với chấn thương lạnh do sự tạo thành các tinh thể đá. Trữ giảm phân, khung tế bào, hạt vỏ và màng trong suốt là các cấu trúc đặc biệt có nguy cơ do đông lạnh. Bằng cách sử dụng kỹ thuật đông lạnh đặc biệt, khoảng 70% nang noãn trữ đông sống sót từ quá trình rã đông, có thể lên đến 90%.

Trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, tỉ lệ mang thai với nang noãn trưởng thành trữ đông thường tương tự với noãn tươi. 2 nghiên cứu quan sát lớn báo cáo tỉ lệ thành công nhưng thấp hơn so với trứng tươi. Dựa trên những dữ liệu này, năm 2013, ASRM (the Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine) và SART (Society for Assisted Reproductive Technology) kết luận trữ lạnh noãn trưởng thành là chọn lựa hợp lý cho bảo tồn sinh sản khi có chỉ định và trữ lạnh phôi không thể được.

Hai phương pháp trữ lạnh là kỹ thuật “lạnh chậm” và thủy tinh hóa (thay đổi nước thành đặc mà không tạo ra tinh thể đá bằng cách sử dụng “đông lạnh” rất nhanh và đông đặc trong suốt). Đông đặc trong suốt có vẻ thành công hơn đông lạnh chậm, nhưng cần nhiều nghiên cứu hơn để xác định có phương pháp nào ưu thế hơn hay không.

Noãn chưa trưởng thành: Noãn chưa trưởng thành trong ống nghiệm (IVM) hoặc trước đông lạnh hoặc sau rã đông; tuy nhiên, noãn tươi có tỉ lệ IVF cao hơn IVM.

Noãn chưa trưởng thành trong ống nghiệm là kỹ thuật đang nghiên cứu. So với kích thích buồng trứng truyền thống, các thuận lợi gồm tránh được

liều cao gonadotropins, các nguy cơ đi kèm và chi phí cao, cũng như tiếp xúc của buồng với estrogen liều cao. Hơn nữa, noãn chưa trưởng thành có thể chống lại chấn thương do lạnh hơn noãn trưởng thành do chúng không chứa trụ hậu kỳ.

Truy nhiên, tỉ lệ cấy mỗi phôi chuyển (5,5 - 21,6%) thấp hơn có ý nghĩa và mất phôi chuyển cao hơn IVF truyền thống. Một số ít thai kỳ từ noãn rã đông được báo cáo, cần đánh giá lại các kết quả này.

Toàn bộ buồng trứng và cuống: trữ lạnh toàn bộ buồng trứng với mạch máu nuôi có thể giảm mức độ mất nang trứng suốt thời gian thiếu máu cục bộ sau cấy ghép, nhưng có khó khăn trong bảo tồn cả nang trứng và cuống mạch buồng trứng. Hiện tại, không có kỹ thuật tốt để trữ lạnh hiệu quả cả buồng trứng và cuống mạch của nó.

Mô buồng trứng: Trữ lạnh mô buồng trứng sau đó ghép khác chỗ (như thành bụng, cẳng tay, thành ngực) hoặc đúng vị trí (như mô buồng trứng còn lại hoặc phúc mạc chậu) là một tiếp cận đang nghiên cứu, chủ yếu vì các dữ liệu lâu dài không được thực hiện như trữ lạnh phôi. Bệnh nhân cần các điều trị độc sinh dục và các bé gái trước tuổi dậy thì là những ứng cử viên cho tiếp cận này. Khi so sánh với trữ lạnh phôi, các thuận lợi gồm không kích thích buồng trứng cũng như không cần người hôn phối và mô buồng trứng ghép có thể tiếp tục tiết hormone. Tuy nhiên, quay lại chức năng buồng trứng sau ghép mô buồng trứng với mô tươi dường như dễ dàng hơn mô rã đông. Ở động vật, ghép mô buồng trứng rã đông gây mất nang trứng có ý nghĩa vì tổn thương do thiếu máu cục bộ mô ghép.

Mô buồng trứng nên lấy trước hóa trị vì dự trữ buồng trứng giảm với mỗi chu kỳ hóa trị

Trong 1 nghiên cứu bệnh nhân trữ lạnh mô buồng trứng để bảo tồn sinh sản, số nang nguyên thủy ở bệnh nhân có hóa trị thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng không hóa trị ($5,4 \pm 1,3$ so với $9,6 \pm 2,2$), và những bệnh nhân dùng tác nhân alkylating có số lượng nang trứng nguyên thủy thấp hơn so với những người điều trị tác nhân không phải alkylating ($2,9 \pm 1$ so với $7,9 \pm 1,6$).

Với liều đơn độc cyclophosphamide khi điều trị ung thư vú, nang trứng sẽ chết tế bào theo lập trình bắt đầu sớm sau 12 giờ dùng thuốc. Trước 48 giờ, 93% dự trữ buồng trứng bị mất do cơ chế chết tế bào theo lập trình.

Chọn lựa bệnh nhân: Tiêu chuẩn Edinburgh là tiêu chuẩn chặt chẽ để chọn lựa ứng cử viên cho trữ lạnh buồng trứng. Tiêu chuẩn này giới hạn ở những bé gái/ phụ nữ <35 tuổi chưa có con và với ít nhất 50% nguy cơ suy buồng trứng sau điều trị ung thư.

Chống chỉ định và nguy cơ: bảo tồn mô buồng trứng không là chọn lựa cho các phụ nữ ung thư buồng trứng hoặc có nguy cơ cao phát triển ung thư buồng trứng. Phụ nữ có đột biến gen *BRCA 1* và *BRCA 2* có nguy cơ phát triển ung thư buồng trứng 60% và trong suốt cuộc đời 10 - 20%. Những phụ nữ này cần cắt buồng trứng dự phòng (thường sau khi hoàn tất sinh đẻ) để giảm nguy cơ phát triển ung thư buồng trứng hoặc là một phần của kế hoạch điều trị ung thư vú. Tuy nhiên giả thuyết mô buồng trứng đông lạnh khi rất trẻ và ở nguy cơ rất thấp bị ung thư buồng trứng, trữ lạnh mô buồng trứng có thể được cân nhắc.

Ở bệnh nhân ung thư vú thể ống xâm lấn là phân nhóm thường gặp nhất, ít khi đi kèm xa đến buồng trứng, ngược lại với ung thư vú tiểu thùy, thường có suốt nhiều năm sau đó.

Khi có vấn đề liên quan đến buồng trứng có ý nghĩa, tiến trình trữ lạnh không nên thực hiện với mục đích ghép tự thân trong tương lai. Nên đánh giá mô học kỹ lưỡng trên phần mô buồng trứng thu được để loại trừ vi di căn. Sử dụng các dấu hiệu phân tử để phát hiện tối đa số lượng nhỏ các tế bào di căn ở mô khi có tồn tại các dấu ấn đó.

BẢO VỆ CHỨC NĂNG BUỒNG TRỨNG TỰ NHIÊN

Bất cứ khi nào có thể, tất cả các bệnh nhân mới được chẩn đoán và có vấn đề sinh sản nên gặp chuyên gia sinh sản, ưu tiên trước điều trị, để thảo luận các chọn lựa bảo tồn chức năng sinh sản.

Với bệnh nhân có xạ trị

Các nang trứng nhạy cảm với tổn thương DNA từ tia ion hóa. Xạ trị buồng trứng có thể làm teo buồng trứng và giảm số lượng nang trứng. Mức độ tổn thương buồng trứng tùy thuộc vào tuổi bệnh nhân và liều xạ phân phối đến buồng trứng, phức tạp hơn nếu có hóa trị. Điều trị nội khoa để giảm tổn thương buồng trứng do xạ trị không thành công ở người.

Chuyển vị (oophoropexy)

Khi trường chiếu xạ được lên kế hoạch để điều trị ung thư, các chuyên gia xạ trị và phẫu thuật viên sinh sản có thể làm việc cùng nhau để lập kế hoạch phẫu thuật di chuyển buồng trứng đến một vị trí sẽ được bảo vệ tốt nhất khỏi trường chiếu xạ. Ở những bệnh nhân bước không phải ở vùng chậu và trường chiếu xạ đường giữa hẹp, cố định buồng trứng đơn giản có thể có ích để phòng ngừa tổn thương buồng trứng do xạ. Ở bệnh nhân có xạ trị rộng vùng chậu, chuyển buồng trứng ra khỏi trường chiếu xạ là một chọn lựa để bảo tồn chức năng sinh dục khi không có hóa trị.

Chuyển vị có thể thực hiện bằng nội soi ngay trước khi bắt đầu xạ trị. Thực hiện tiến trình sát thời gian xạ trị giảm cơ hội thất bại khi di chuyển buồng trứng trở lại vùng điều trị. Tỷ lệ thành công được báo cáo 16 - 90%. Các thất bại do nhiều yếu tố như xạ phân tán, mạch máu, liều xạ, tuổi bệnh nhân và có che chắn buồng trứng lúc xạ hay không. Các biến chứng trong suốt quá trình theo dõi gồm đau buồng trứng mạn tính, nhồi máu vòi Fallope, tạo thành các nang buồng trứng.

Khi chức năng buồng trứng được bảo tồn, có thể có thai tự nhiên mà không cần đưa buồng trứng trở lại vị trí ban đầu; do đó buồng trứng không được đưa lại vị trí cũ trừ khi bệnh nhân không có thai lại. Nếu bệnh nhân cần IVF, thu thập trứng từ buồng trứng chuyển vị có thể thực hiện qua bụng hơn là qua âm đạo. Phôi sinh ra từ trứng lấy từ buồng trứng chuyển vị có thể được dùng để chuyển cho bệnh nhân hoặc nếu bệnh nhân phải cắt tử cung, chúng có thể được chuyển cho người mang thai hộ.

Che chắn

Che chắn bên ngoài buồng trứng để giảm hậu quả của xạ trị phân tán là một chọn lựa cho bệnh nhân có trường chiếu xạ xa vùng chậu.

Ghép tự thân

Ở bệnh nhân dự kiến xạ trị vùng chậu, ghép tự thân buồng trứng tươi đến chi trên với sự tạo ra thông nối mạch máu lấy đi buồng trứng từ trường chiếu xạ và do đó bảo vệ chúng khỏi tổn thương do xạ. Vấn đề thực hành lâm sàng của tiếp cận này còn là một câu hỏi.

Với bệnh nhân hóa trị

Cung cấp kỹ thuật trữ lạnh cho những phụ nữ muốn bảo tồn chức năng sinh sản.

GnRH agonist

Khuyến cáo không sử dụng gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists như điều trị nguyên phát để bảo tồn chức năng buồng trứng vì các điều trị này không bằng hoặc ưu thế hơn trữ lạnh phôi hoặc noãn. Tuy nhiên, với bệnh nhân mà tiến trình trữ lạnh không là chọn lựa (do tiếp cận, thời gian, các lý do liên quan ung thư, hoặc vấn đề của bệnh nhân), một số thầy thuốc cung cấp GnRH agonist với mục tiêu bảo tồn chức năng buồng trứng. Tuy nhiên, bệnh nhân phải hiểu rằng điều trị này có lợi ích giới hạn để bảo tồn chức năng sinh sản, không thể thay thế các phương pháp đã được thiết lập như trữ lạnh trứng hoặc phôi, và có các nguy cơ về lý thuyết. Ngược lại, GnRH agonists được sử dụng để giảm rong kinh rong huyết.

Điều trị GnRH để bảo tồn sinh sản gặp khó khăn trong đánh giá vì nhiều nghiên cứu sử dụng các kết quả không đáng tin cậy hoặc không thích hợp. Hơn nữa, hầu hết các nghiên cứu trên bệnh nhân có các thể bệnh khác nhau. Đo lường cuối cùng của sinh sản là tỉ lệ sinh sống. Tuy nhiên, số lượng sinh sống trong các nghiên cứu này thường ít và đánh giá thống kê bị giới hạn do cỡ mẫu nhỏ. Các dấu ấn khác được báo cáo, nhưng kết quả không đánh giá được tỉ lệ sinh có ý nghĩa. Ví dụ, có kinh lại là một dấu hiệu tiên đoán về sinh sản không tốt vì bệnh nhân có thể có kinh lại nhưng vẫn vô sinh. Ở phụ nữ trẻ, có kinh không đều đặn là một triệu chứng thường gặp của thiếu hụt chức năng buồng trứng hơn những người có kinh đều đặn. Mức độ FSH thay đổi hàng ngày, qua các chu kỳ và không thể được so sánh trừ khi chúng được đo vào ngày 2 hoặc 3 của chu kỳ kinh. Mức độ anti-müllerian hormone (AMH) và số lượng nang thứ cấp (antral follicle counts (AFC)) là yếu tố tiên đoán tốt hơn về dự trữ buồng trứng. Nghiên cứu về AMH và AFC không báo cáo bất kỳ lợi ích nào của GnRH agonists để bảo tồn dự trữ buồng trứng.

Các cơ chế của GnRH agonists để bảo vệ chức năng buồng trứng không rõ ràng. GnRH agonists đè nén chức năng buồng trứng và do đó có giả thuyết bảo vệ buồng trứng vào thời điểm tác động của độc chất như hóa trị. Tuy nhiên, các nang trứng vẫn còn tiếp xúc với các tác nhân làm tổn thương DNA mặc dù sản xuất nội tiết buồng trứng bị đè nén. Vì nang trứng nguyên thủy không biểu lộ thụ thể gonadotropin, liệu pháp kháng GnRH không rõ có làm tăng sống còn của các tế bào này hay không.

Bệnh nhân ung thư vú

Khuyến cáo trữ lạnh để bảo tồn sinh sản.

Hiệu quả của GnRH agonist đè nén chức năng buồng trứng trên những phụ nữ hóa trị ung thư vú còn bàn cãi.

Một số phân tích hậu kiểm cho thấy tăng tỉ lệ có kinh lại ở những phụ nữ điều trị GnRH agonist có hóa trị so với những người chỉ hóa trị, trong khi các báo cáo khác không thấy sự khác biệt. Các kết quả hỗn hợp này có thể do những khác biệt về tiêu chuẩn, sử dụng tamoxifen, thời gian theo dõi (12 tháng hoặc lâu hơn) giữa các nghiên cứu.

Một nghiên cứu năm 2015 cho thấy nếu điều trị với GnRHagonist goserelin bảo tồn chức năng buồng trứng ở phụ nữ ung thư vú có hóa trị, nhưng còn nhiều hạn chế. Nghiên cứu thực hiện ngẫu nhiên trên 218 phụ nữ ung thư vú tiền mãn kinh mổ được, thụ thể nội tiết âm được hóa trị tiêu chuẩn có hay không phối hợp goserelin. Kết quả ban đầu quy về chức năng buồng trứng, đo lường bằng có kinh

lại và mức độ FSH. Các kết quả thứ phát bao gồm tỉ lệ có thai và sống còn không bệnh.

- Với 135 phụ nữ có dữ liệu kết cuộc chính hoàn tất, số được điều trị goserelin và hóa trị có suy buồng trứng ít hơn so với chỉ hóa trị tiêu chuẩn (8 so với 22%) (odds ratio 0,30, 95% CI 0,09-0,97).

- Với 218 bệnh nhân được chia nhóm ngẫu nhiên, những người điều trị với goserelin có khả năng có thai (21 so với 11%) và có khả năng có ≥ 1 con (15 so với 7%) cao hơn so với chỉ hóa trị tiêu chuẩn.

Tỉ lệ sống còn không bệnh 4 năm tốt hơn với phụ nữ sử dụng goserelin (89 so với 78%).

Tuy nhiên, nghiên cứu này có nhiều điểm yếu về phương pháp luận

Các kết cuộc được sử dụng trong nghiên cứu (ví dụ: ngừng kinh nguyệt, FSH, estradiol, và Inhibin-B) có khả năng kém trong thay thế chức năng buồng trứng và sinh sản.

Thông tin sử dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) trong mỗi nhóm không được bao gồm; sự khác biệt về sử dụng ART có thể tác động tỉ lệ mang thai và sinh sống.

Trong nghiên cứu, tỉ lệ có thai được tính trừ nhóm nghiên cứu tổng và có khuynh hướng số liệu các phụ nữ cố gắng có thai cao hơn trong nhóm GnRH agonist. Tuy nhiên, khi tính toán dựa trên số lượng phụ nữ cố gắng thụ thai hơn toàn bộ các phụ nữ trong nhóm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm (12/18, hoặc 67%, trong nhóm chứng so với 22/25, hoặc 88%, trong nhóm GnRH agonist; $p=0.188$). Thêm vào đó, những người có thai trẻ hơn so với những người không có thai; vì vậy có thể tuổi bệnh nhân, và không phải là điều trị GnRH agonist, là biến số thích hợp.

Các tác giả không báo cáo tình trạng kinh nguyệt, điều này có ý nghĩa vì bệnh nhân trẻ quanh mãn kinh thường có kinh không đều đặn.

Cuối cùng, tính hợp lý về sinh học của liệu pháp này bị thiếu. Mức độ Gonadotropin không bị đè nén hoàn toàn với liều thuốc sử dụng trong nghiên cứu bắt đầu 1 tuần trước khi hóa trị. Hơn nữa, các nang trứng nguyên thủy sẽ tạo nên dự trữ buồng trứng, không có thụ thể FSH hoặc GnRH agonist và do đó không đáp ứng với bất kỳ sự lôi kéo về nội tiết nào.

Không rõ lý do tại sao đè nén GnRH sẽ kéo dài sống còn không bệnh ở bệnh nhân thụ thể nội tiết âm. Giải thích có thể là do các thay đổi lúc mang thai; và không phải do GnRH agonist, kéo dài sống còn. Trước khi sử dụng GnRH agonists cho mục đích này cần chứng minh rõ hơn.

Phụ nữ với các bệnh lý khác

Tương tự với bệnh nhân ung thư vú, khuyến cáo các bệnh nhân nữ có hóa trị do các chỉ định khác nên thực hiện các kỹ thuật trữ đông. Không khuyến cáo sử dụng GnRH đề nén để bảo tồn buồng trứng ở bệnh nhân nữ vì các nghiên cứu báo cáo không có sự cải thiện về tỉ lệ có thai sau điều trị GnRH agonist. Nhiều dữ liệu thiết lập tính an toàn và hiệu quả của điều trị đồng thời GnRH agonist là cần thiết.

Mặc dù 2 phân tích hậu kiểm báo cáo tỉ lệ suy buồng trứng thấp hơn ở phụ nữ điều trị GnRH agonist và hóa trị so với hóa trị tiêu chuẩn, các nghiên cứu này bị giới hạn do gồm nhiều phác đồ thuốc khác nhau. Hơn nữa, tỉ lệ mang thai không được cải thiện. Một phân tích hậu kiểm lớn khác gồm 10 nghiên cứu ngẫu nhiên, bệnh nhân điều trị với GnRH agonist và hóa trị tiêu chuẩn không cải thiện chức năng buồng trứng so với nữ không điều trị GnRH agonist (68 so với 60%, RR 1,12, 95% CI 0,99-1,27). Quan trọng nhất, không có sự khác biệt và tỉ lệ mang thai tự nhiên giữa nhóm điều trị kết hợp và nhóm chỉ hóa trị. (RR 1,63, 95% CI 0,94-2,82). Ngoài ra, không có sự khác biệt giữa điều trị GnRH agonist và không điều trị khi phân tích phân nhóm theo loại bệnh ác tính, tuổi bệnh nhân, loại GnRH agonist. Khi phân tích các dấu ấn dự trữ buồng trứng, bao gồm FSH, số nang trứng thứ phát, anti-müllerian hormone, không có lợi ích cho đồng điều trị GnRH agonist.

Hơn nữa, điều trị kết hợp với GnRH agonist và ức chế hormon không ưu thế hơn chỉ ức chế hormon trong bảo vệ rối loạn chức năng buồng trứng.

Phụ nữ có rong kinh

Mặc dù không sử dụng thường quy GnRH agonists để bảo tồn chức năng buồng trứng ở bệnh nhân có hóa trị, khuyến cáo sử dụng GnRH agonists để phòng ngừa rong kinh ở bệnh nhân nữ có nguy cơ rong kinh cao do giảm tiểu cầu do hóa trị. Nếu có thể, GnRH agonist nên bắt đầu ít nhất 2 tuần hoặc 3 tuần trước khi hóa trị cho phép đủ thời gian để điều chỉnh xuống và tránh bất kỳ hiện tượng xuất huyết do bùng phát và tiếp tục đến khi kết thúc hóa trị. Các tác dụng phụ gồm cơn bốc hỏa và khô âm đạo.

Các mối quan tâm

Tính an toàn của sử dụng GnRH agonists ở bệnh nhân chưa được thiết lập. Vì các thụ thể GnRH biểu lộ bằng nhiều cách trong ung thư và có các hiệu quả gián tiếp (như ức chế tăng sinh, gây ra ngừng chu kỳ tế bào, ức chế chết tế bào theo lập trình), có thể việc điều trị GnRH agonist đồng thời với hóa trị sẽ làm giảm hiệu quả của công cụ hóa trị.

CÁC PHƯƠNG PHÁP THAY THẾ

Cấy ghép mô buồng trứng

Ghép có thể gồm tự thân khác chỗ với buồng trứng tươi hoặc rã đông, hoặc ghép không tự thân cùng vị trí buồng trứng hoặc mô buồng trứng tươi. Ghép mô buồng trứng là một kỹ thuật dễ hơn ghép toàn bộ buồng trứng vì phương pháp thứ hai đòi hỏi kỹ thuật vi mạch máu cao hơn. Nếu chưa có ngay kỹ thuật để trữ lạnh toàn bộ buồng trứng.

Ghép tự thân khác vị trí

Mô buồng trứng hoặc toàn bộ buồng trứng được cấy ghép dưới da dưới cẳng tay, da bụng thấp hoặc thành ngực; vị trí tối ưu không được xác định. Mang thai lần đầu diễn tiến sau ghép khác vị trí với mô buồng trứng trữ đông được báo cáo ở 1 bệnh nhân trước đó được cắt buồng trứng 2 bên vì bướu tế bào hạt. Sau ghép mô buồng trứng rã đông vào thành ngực trước, bệnh nhân đã được kích thích buồng trứng với 2 noãn thu được sau đó thực hiện IVF với ICSI.

Ở bệnh nhân hóa trị, ghép tự thân khác vị trí buồng trứng hoặc mô buồng trứng tươi sẽ không hữu ích vì hiệu quả của hóa trị là toàn thân. Tuy nhiên ghép mô buồng trứng đông lạnh tự thân khác vị trí sẽ là chọn lựa ở những bệnh nhân này. Vì tuổi thọ của mô ghép này có giới hạn, tiến trình ghép tự thân của mô buồng trứng đông lạnh sẽ không nên thực hiện đến khi bệnh nhân sẵn sàng mang thai. Điều này cần 2-3 tháng trước khi ghép mô buồng trứng để bắt đầu chức năng. Ghép tự thân khác vị trí lần thứ hai có thể thực hiện nếu chức năng buồng trứng suy.

Ngoài các tình huống lâm sàng đã nêu, ghép khác vị trí có thể sử dụng trong

- Khi có nguy cơ cao di căn xa, hoặc bệnh tái phát. Ở những bệnh nhân như thế, mô buồng trứng cần đặt ở một vị trí có thể bảo vệ khỏi gieo rắc tại chỗ của bướu và dễ dàng theo dõi và được lấy đi khi cần.
- Trong một vùng chậu không thích hợp cho ghép đúng vị trí do xạ trị trước đó hoặc tạo sẹo nghiêm trọng.
- Khi chi phí và sự xâm lấn tại đúng vị trí cấy ghép là vấn đề cần quan tâm.
- Khi cần chích trực tiếp các tác nhân vào mô buồng trứng ghép để tăng sự sống còn mô ghép.

Ghép đúng vị trí không tự thân

Có thuận lợi về mạch máu nội tại và hệ thống thần kinh để giúp bảo tồn chức năng của mô ghép buồng trứng hoặc buồng trứng tươi.

Hiến tặng trứng có thể thực tế hơn khi ghép buồng trứng không tự thân vì 2 bất lợi chính của tiếp cận này

- Khi mô buồng trứng lấy đi từ 1 người hiến, người hiến có nguy cơ cao suy buồng trứng chưa trưởng thành.

- Có ít ứng cử viên cho tiến trình này vì cần xác định miễn dịch của người hiến.

Một trong các yếu tố giới hạn sự thành công trong ghép mô buồng trứng là mất khối nang trứng trong pha tái cấu trúc mạch máu. Một nghiên cứu sử dụng sphingosine-1-phosphate (S1P) có thể làm tăng tốc cấu trúc mạch máu mô ghép và cải thiện có ý nghĩa sống còn nang trứng. Nghiên cứu khác cho thấy điều trị ghép buồng trứng với huyết tương giàu tiểu cầu hoặc làm mát 5 độ Celsius trong 24 giờ trước khi trữ lạnh có lợi ích cho trữ lạnh mô buồng trứng người.

Các hướng tương lai

Ghép tử cung: Ghép tử cung có thể có lợi ích cho bệnh nhân có điều trị làm tổn thương tử cung (ví dụ: xạ trị vùng chậu) hoặc cho phụ nữ có bất thường tử cung bẩm sinh. Tuy nhiên kỹ thuật này đang thực nghiệm và không phải không có nguy cơ.

CÁC VẤN ĐỀ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ

Với bệnh nhân mong muốn có thai trong tương lai, giới thiệu bệnh nhân đến chuyên gia nội tiết sinh sản càng sớm càng tốt khi ung thư vú được chẩn đoán để các can thiệp bảo tồn chức năng sinh sản thực hiện được trong khi tối thiểu hóa bất kỳ trì hoãn nào giữa chẩn đoán và bắt đầu điều trị. Một số quy trình cần 2-3 tuần để hoàn tất; về lý tưởng, các quá trình bảo tồn sinh sản có thể thực hiện trong thời gian giữa phẫu thuật và bắt đầu hóa trị.

Kích thích buồng trứng: Có khoảng thời gian trống điển hình khoảng 4-6 tuần sau phẫu thuật ung thư vú và bắt đầu hóa trị. Mặc dù noãn có thể lấy suốt 1 chu kỳ tự nhiên, sản lượng cực kỳ thấp do vậy kích thích buồng trứng có kiểm soát được thực hiện thường quy. Khoảng thời gian 4-6 tuần là đủ để hoàn tất 1 chu kỳ kích thích và lấy trứng. Thúc đẩy bệnh nhân đến chuyên gia nội tiết sinh sản có thể cho phép thời gian đủ cho 2 chu kỳ, kết quả là tăng số lượng các trứng đạt được để trữ lạnh trứng hoặc phôi.

Các protocol kích thích buồng trứng cổ điển thường cho kết quả mức độ estradiol cao gấp 10 lần so với chu kỳ bình thường. Đây là một mối quan tâm ở bệnh nhân ung thư vú có các tế bào có thụ thể estrogen dương tính. Ngay cả bệnh nhân ung thư vú thụ thể estrogen âm tính cũng có thể đáp ứng

với estrogen, đặc biệt khi tiếp xúc với nồng độ estrogen cao.

Vì lý do này, khuyến cáo bệnh nhân ung thư vú nên được tiếp xúc tối thiểu estrogen trong quá trình bảo tồn sinh sản. 2 tác nhân thường được sử dụng để kích thích buồng trứng có kiểm soát ở những bệnh nhân này là letrozole và tamoxifen. Bệnh nhân ung thư vú có kích thích buồng trứng với các tác nhân này dường như không có nguy cơ gia tăng tái phát hoặc tử vong, nhưng dữ liệu bị giới hạn.

Ức chế aromatase: Ức chế aromatase (như letrozole) kết hợp với gonadotropin nổi lên như một chất kích thích buồng trứng mới khi thực hiện IVF ở bệnh nhân ung thư vú. Thuận lợi của kích thích buồng trứng với ức chế aromatase là nồng độ estradiol đỉnh gần với các chu kỳ bình thường.

Khuyến cáo protocol letrozole-follicle stimulating hormone (FSH) cho bệnh nhân ung thư vú sẽ được thực hiện IVF cho trữ lạnh phôi hoặc noãn vì các kết quả kết hợp cho thấy tiếp xúc estradiol thấp và phục hồi trứng cao; do đó về lý thuyết, các thuốc này sẽ có tính an toàn cao. Anastrozole có vẻ làm cho estradiol tăng cao hơn letrozole.

- **Hiệu quả:** Hiệu quả và giá trị của protocol letrozole-FSH để kích thích buồng trứng được phác thảo trong một nghiên cứu tiền cứu so sánh letrozole/ liều thấp- FSH (LetFSH-IVF), tamoxifen/liều thấp - FSH (TamFSH-IVF), và chỉ tamoxifen. LetFSH-IVF có kết quả sản lượng phôi cao nhất ($5,3 \pm 0,8$ so với $3,8 \pm 0,8$ với TamFSH-IVF và $1,3 \pm 0,2$ với Tam-IVF) và mức độ đỉnh estradiol thấp nhất (380 ± 57 so với 419 ± 39 với Tam-IVF và 1182 ± 271 pg/mL với TamFSH-IVF).

Các nghiên cứu sau đó chứng minh rằng kích thích letrozole/ FSH giảm gonadotropin khoảng 44% so với nhóm chứng hồi cứu ghép cặp tuổi. Độ dài của kích thích, số phôi đạt được và tỉ lệ sinh sản tương tự giữa 2 nhóm.

Sử dụng một GnRH agonist làm khởi phát việc tăng sản lượng các noãn trưởng thành và phôi trong các chu kỳ ức chế aromatase; giảm tiếp xúc estradiol sau đó, cũng như nguy cơ hội chứng kích thích quá mức ở bệnh nhân ung thư vú.

- **Tính an toàn:** Tính an toàn của protocol letrozole-FSH được mô tả trong một nghiên cứu tiền cứu 215 bệnh nhân ung thư vú trong đó 79 bệnh nhân được chọn kích thích buồng trứng có kiểm soát với letrozole và gonadotropins và 136 bệnh nhân không thực hiện bảo tồn chức năng sinh sản (nhóm chứng). Mặc dù thời gian giữa phẫu thuật và bắt đầu hóa trị dài hơn bệnh nhân làm IVF so với những người không thực hiện (trung bình 45 so với 34

ngày), hazard ratio cho tái phát của bệnh nhân thực hiện IVF là 0,56 (95% CI 0,17-1,9); sống còn không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng.

Nhóm tương tự sau đó được thực hiện một nghiên cứu đánh giá tính an toàn và tính khả thi của việc cho phép 2 chu kỳ kích thích buồng trứng liên tiếp ở bệnh nhân ung thư vú. Sản lượng noãn của 2 chu kỳ cao hơn 1 chu kỳ (16 so với 9) và phôi phát sinh (6,4 so với 3,7), không kéo dài có ý nghĩa khoảng thời gian từ phẫu thuật đến khi hóa trị (64 so với 58 ngày). Tỷ lệ tái phát sau khoảng thời gian theo dõi trung bình 59 tháng tương tự giữa 2 nhóm (0/17 bệnh nhân 2 chu kỳ so với 2/49 bệnh nhân 1 chu kỳ).

• **Tỉ lệ có thai:** Trong 1 nghiên cứu 131 bệnh nhân ung thư vú ≤ giai đoạn 3 được kích thích buồng trứng với letrozole để bảo tồn sinh sản, tỉ lệ sinh sống tương tự với 33 bệnh nhân cố gắng chuyển phôi so với dữ liệu ghép cặp tuổi và năm. 17/33 bệnh nhân có ít nhất 1 trẻ sinh sống cho tỉ lệ bảo tồn sinh sản 51,5% trên mỗi phụ nữ cố gắng có thai. Tuổi trung bình bệnh nhân ở thời điểm kích thích buồng trứng là $35,8 \pm 4,1$ tuổi và tuổi trung bình bệnh nhân tại thời điểm trữ lạnh phôi chuyển là $41,5 \pm 4,3$ tuổi. Trung vị thời gian từ lúc bắt đầu điều trị đến khi chuyển phôi là 5,25 năm. Hơn phân nửa số trường hợp có mang thai hộ. Không có bất thường bẩm sinh hoặc di tật nào được báo cáo trong 25 trẻ em sau thời gian theo dõi trung bình $40,4 \pm 26,4$ tháng.

Một vấn đề quan tâm trong ung thư vú là người mang đột biến gen *BRCA1* là những bệnh nhân có tỉ lệ đáp ứng letrozole-FSH thấp hơn những người không đột biến (3 so với 33%), và tạo ra trứng ít hơn (7 so với 12). Nhiều nghiên cứu cho thấy người mang đột biến *BRCA* mãn kinh sớm hơn người không đột biến. Ngoài ra, một nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có đột biến *BRCA1* đặc biệt có mức độ anti-Müllerian hormone (AMH) và số lượng các nang trứng nguyên thủy thấp hơn. Nghiên cứu tương tự cho thấy khiếm khuyết sửa chữa DNA ở người có trứng đột biến *BRCA* dễ bị tổn thương với các kích ứng độc gen (như gốc oxy hóa và hóa trị), giải thích cơ chế giảm dự trữ buồng trứng ở những người mang đột biến *BRCA*. Trong một nghiên cứu cắt ngang trên gần 700 bệnh nhân, mức độ AMH ở người mang đột biến *BRCA1* là 25% thấp hơn so với không đột biến.

Tamoxifen: Tamoxifen, điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc với hoạt động trên mô vú, có hiệu quả bằng clomiphene citrate trong điều trị vô sinh không rụng trứng và do đó dường như có lợi cho bệnh nhân ung thư vú. Điều này được mô tả trong một nghiên cứu tiền cứu xem xét tính hiệu quả và an

toàn của tamoxifen trong kích thích buồng trứng ở bệnh nhân ung thư vú và sau đó so sánh các kết quả này với một nghiên cứu hồi cứu có chu kỳ IVF tự nhiên. Bệnh nhân được kích thích với tamoxifen có các chu kỳ bị hủy thấp hơn (1/15 so với 4/9), và số trứng trưởng thành cao hơn ($1,6 \pm 0,3$ so với $0,7 \pm 0,2$ trong nhóm chứng) và tổng số phôi ($1,6 \pm 0,3$ so với $0,6 \pm 0,2$ trong nhóm chứng). Trong 12/12 bệnh nhân được kích thích với tamoxifen, một phôi có thể được tạo ra; ngược lại, chu kỳ IVF tự nhiên có kết quả tạo phôi chỉ trong 3 bệnh nhân. Mặc dù nồng độ đỉnh estradiol trong nhóm tamoxifen cao hơn nhóm chứng không kích thích, tỉ lệ tái phát ung thư không tăng sau thời gian theo dõi trung bình 2 năm.

Các chọn lựa cho bệnh nhân không thể thực hiện kích thích buồng trứng: Với bệnh nhân ung thư vú có bướu lớn hoặc tiến triển tại chỗ (như dạng viêm), hóa trị tân hỗ trợ cần bắt đầu ngay lập tức sau khi chẩn đoán và trước khi phẫu thuật. Khi kích thích buồng trứng không thể vì thời gian và vấn đề an toàn, thu hoạch trứng chưa trưởng thành là một chọn lựa.

Người mang *BRCA* và các bệnh nhân khác có các hội chứng ung thư vú-buồng trứng di truyền không là các ứng cử viên tối ưu cho trữ lạnh mô buồng trứng để cấy ghép sau đó, vì nguy cơ phát triển ung thư buồng trứng và xuất độ cao ung thư buồng trứng.

Hiệu quả của đề nén gonadal còn bàn cãi.

TÓM TẮT VÀ KHUYẾN CÁO

Tất cả các bệnh nhân cần cân nhắc điều trị độc sinh dục hoặc phẫu thuật cắt bỏ sinh dục và có mong muốn sinh sản trong tương lai cần được khám với chuyên gia nội tiết sinh sản để thảo luận về các chọn lựa bảo tồn sinh sản.

Phương pháp được ưa chuộng nhất để bảo tồn khả năng có con ở phụ nữ có nguy cơ suy sinh dục là trữ lạnh phôi. Khuyến cáo việc trữ lạnh phôi này cho tất cả bệnh nhân thích hợp hơn trữ lạnh trứng hoặc các kỹ thuật khác.

Khi không thể trữ lạnh phôi, trữ lạnh trứng trưởng thành trong ống nghiệm là một chọn lựa hợp lý.

Trữ lạnh mô buồng trứng đang nghiên cứu, không có sẵn rộng rãi, hiệu quả không chắc chắn. Tuy nhiên, số lượng mang thai do kỹ thuật này đang tăng. Có sự thuận lợi của bảo tồn chức năng nội tiết buồng trứng cũng như khả năng có thai. Trữ lạnh mô buồng trứng không phải là chọn lựa cho bệnh nhân ung thư buồng trứng hoặc có nguy cơ phát triển ung thư buồng trứng cao.

Nếu trữ lạnh phôi hoặc trứng không khả thi, các chọn lựa thay thế để bảo tồn sinh sản thay đổi dựa trên điều trị dự kiến.

Với bệnh nhân dự kiến xạ trị mà không hóa trị, chuyển vị buồng trứng ra khỏi trường chiếu xạ có thể thực hiện.

Với bệnh nhân hóa trị, khuyến cáo không sử dụng gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist để bảo tồn chức năng sinh sản (Grade 2C). Mặc dù một số thầy thuốc sử dụng điều trị này, bệnh nhân phải hiểu rằng lợi ích không được chứng minh và có nguy cơ trên lý thuyết.

Hiến tặng trứng và sử dụng người mang thai hộ hoặc thay thế là các phương pháp thành công để điều trị vô sinh do suy cơ quan ở phụ nữ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Logan S, Perz J, Ussher J, et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psychooncology* 2018; 27:748.
2. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:1994.
3. McCray DK, Simpson AB, Flyckt R, et al. Fertility in Women of Reproductive Age After Breast Cancer Treatment: Practice Patterns and Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:3175.
4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:1214.
5. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:1224.
6. Das M, Shehata F, Moria A, et al. Ovarian reserve, response to gonadotropins, and oocyte maturity in women with malignancy. *Fertil Steril* 2011; 96:122.
7. Knopman JM, Noyes N, Talebian S, et al. Women with cancer undergoing ART for fertility preservation: a cohort study of their response to exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 2009; 91:1476.
8. Robertson AD, Missmer SA, Ginsburg ES. Embryo yield after in vitro fertilization in women undergoing embryo banking for fertility preservation before chemotherapy. *Fertil Steril* 2011; 95:588.
9. Pal L, Leykin L, Schifren JL, et al. Malignancy may adversely influence the quality and behaviour of oocytes. *Hum Reprod* 1998; 13:1837.
10. Quintero RB, Helmer A, Huang JQ, Westphal LM. Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. *Fertil Steril* 2010; 93:865.
11. Domingo J, Guillén V, Ayllón Y, et al. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil Steril* 2012; 97:930.
12. Almog B, Azem F, Gordon D, et al. Effects of cancer on ovarian response in controlled ovarian stimulation for fertility preservation. *Fertil Steril* 2012; 98:957.
13. Nurudeen SK, Douglas NC, Mahany EL, et al. Fertility Preservation Decisions Among Newly Diagnosed Oncology Patients: A Single-Center Experience. *Am J Clin Oncol* 2016; 39:154.
14. Taylan E, Oktay KH. Current state and controversies in fertility preservation in women with breast cancer. *World J Clin Oncol* 2017; 8:241.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted Reproductive Technology. 2008 Assisted Reproductive Technology Report. <http://www.cdc.gov/art/ART2008/section3.htm> (Accessed on May 17, 2011).

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

NGUYỄN QUANG TRUNG¹, VŨ ĐÌNH GIÁP², LÊ THỊ SƯƠNG³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị sớm ung thư biểu mô buồng trứng tại bệnh viện Ung bướu nghệ An từ 2015 - 2018.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc 28 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn I-III được phẫu thuật tối ưu và điều trị tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 2015-2018.

Kết quả: Thời gian theo dõi sống thêm trung bình là 23.1 ± 11.4 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 35.5 ± 1.9 tháng. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình 32.9 ± 2.0 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm tương ứng là 52.2% và 81.4%. Sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ giảm dần theo giai đoạn với $p < 0.05$ (DFS và OS giai đoạn I, II, III tương ứng 100%, 77.8%, 60% và 100%, 94.4%, 60%).

Kết luận: Với thời gian theo dõi còn ngắn và lượng bệnh nhân còn ít nhưng bước đầu cho thấy kết quả điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An cho kết quả tương đối khả quan.

ABSTRACT

Study early result in patients with stage I-III ovarian cancer in Nghe An Oncology Hospital

Purpose: To assess early results of treatment ovarian carcinoma in Nghệ An oncology hospital 2015-2018.

Patients and methods: 28 patients with stage I-III postoperative ovarian cancer were treated in Nghe An Oncology Hospital 2015-2018.

Results: The medium follow-up 23.1 ± 11.4 months, The medium overall survival (OS) is 35.5 ± 1.9 months. The medium disease free survival (DFS) is 32.9 ± 2.0 months. DFS rate and OS rate 3 years follow-up were 52.2% and 81.4%. DFS and OS decreased with stage disease $p < 0.05$ (DFS and OS of stage I, II, III were 100%, 77.8%, 60% and 100%, 94.4%, 60%).

Conclusion: The initial result treatment ovarian cancer of stage I-III in Nghe An oncology is possible.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong năm 2018, ước tính có khoảng 22.240 ca mắc mới và 14.070 ca tử vong vì ung thư buồng trứng tại Mỹ. Tỷ lệ sống thêm 5 năm là khoảng 46.5%, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm mô bệnh học ít phổ biến. Tại Việt Nam, ung thư buồng trứng (UTBT) cũng là 1 trong 10 ung thư thường gặp. Mô bệnh học UTBT gồm nhiều loại: ung thư biểu mô, ung thư tế bào mầm, ung thư tế bào mô đệm dây sinh dục, trong đó ung thư biểu mô là loại hay gặp nhất. UTBT giai đoạn đầu có triệu chứng mơ hồ mơ hồ nên hơn 70% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa.

Điều trị UTBT chủ yếu vẫn là phẫu thuật công phá u tối đa và hóa chất hỗ trợ. Bệnh viện Ung bướu Nghệ An đã điều trị UTBT nhiều năm nay, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào tổng kết về kết quả điều trị. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị bước đầu UTBM buồng trứng tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ năm 2015-2018.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

¹ TS. Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

² ThS.BS. Khoa Ngoại Vú - Phụ khoa - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

³ ThS.BS. Khoa Nội I - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Bao gồm bệnh nhân UTBM buồng trứng giai đoạn I- III đã được phẫu thuật tối ưu, điều trị hoá chất bổ trợ theo chỉ định tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 1/2015 đến 8/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán UTBM buồng trứng giai đoạn I – III theo AJCC và FIGO 2010.

Được điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật công phá u tối ưu theo chỉ định tùy theo loại mô bệnh học và giai đoạn (UTBM dạng nội mạc tử cung và dạng thanh dịch thì điều trị bổ trợ giai đoạn IA,B grad 2 hoặc ≥ giai đoạn IC, hoặc grad 3 mọi giai đoạn, ung thư biểu mô nhày giai đoạn ≥IC, ung thư biểu mô dạng sarcoma, ung thư biểu mô tế bào sáng mọi giai đoạn).

Không mắc ung thư khác ngoài UTBT.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Có thông tin sau điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không đủ các tiêu chuẩn trên.

Phương pháp nghiên cứu

Bao gồm bệnh nhân UTBM buồng trứng giai đoạn I- III đã được phẫu thuật công phá u tối ưu, điều trị hoá chất bổ trợ theo chỉ định tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 1/2015 đến 8/2018.

Cỡ mẫu: Chọn tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu

Các bước tiến hành:

Thu thập số liệu bệnh nhân đủ tiêu chuẩn theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Thu thập theo các biến tuổi, kích thước u, giai đoạn bệnh, loại mô bệnh học. Bệnh nhân được phẫu thuật công phá u tối ưu (cắt tử cung toàn bộ, hai phần phụ và mạc nối lớn), hóa chất theo chỉ định tùy loại mô bệnh học, giai đoạn bệnh. Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ khi bệnh nhân phẫu thuật lần đầu đến lúc xuất hiện tái phát, di căn hoặc tử vong mà trước đó chưa phát hiện tái phát hoặc có thông tin cuối cùng tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Thời gian sống thêm toàn bộ tính từ lúc PT lần đầu đến khi bệnh tử vong do bệnh hoặc có thông tin cuối cùng tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Phân tích và xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi

Bệnh nhân có tuổi ≤ 60 chiếm 64,3%, trên 60 tuổi là hơn 35%.

Kích thước u

Tỷ lệ bệnh nhân có u > 10cm chiếm hơn 57%, gần 43% là u ≤10cm.

Bảng 1. Một số đặc điểm bệnh nhân

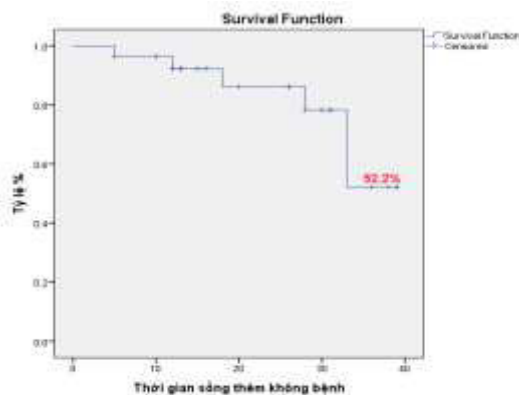
	Đặc điểm	N	%
Giai đoạn bệnh	IC	5	17.9
	II	18	64.2
	III	5	17.9
Mô bệnh học	UTBM thanh dịch	19	67.9
	UTBM nhày	3	10.7
	UTBM dạng nội mạc tử cung	2	7.1
	UTBM khác	3	14.3
Tổng		28	100

Nhận xét: Giai đoạn II chiếm chủ yếu với 64.2%, UTBM dạng thanh dịch có tỷ lệ cao nhất gần 68%.

Kết quả điều trị

Thời gian sống thêm không bệnh

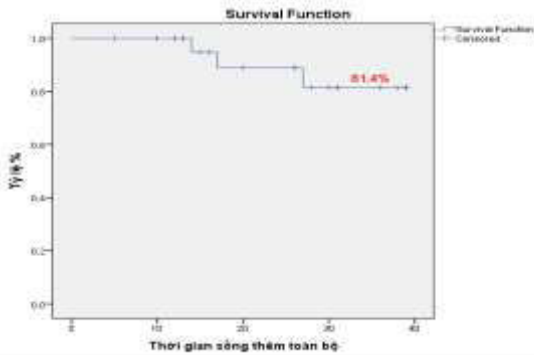
Biểu đồ 1. Tỷ lệ sống thêm không bệnh



Nhận xét: tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 92.2%; 86.1%; 52.2%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 33.9 ± 2 tháng. Trong đó có 6 bệnh nhân tái phát lần lượt ở tháng thứ 5, 12, 18, 28 và tháng thứ 33.

Thời gian sống thêm toàn bộ

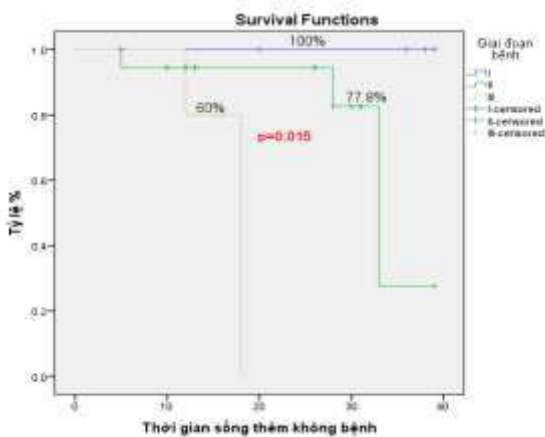
Biểu đồ 2. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ



Nhận xét: Theo dõi 28 bệnh nhân chúng tôi có tỉ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 94.5%, 88.8% và 81.4%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 35.5 ± 1.9 tháng. Trong đó 3 bệnh nhân tử vong lần lượt ở các tháng thứ 14, 24 và 27.

Mối liên quan giữa sống thêm không bệnh và giai đoạn bệnh

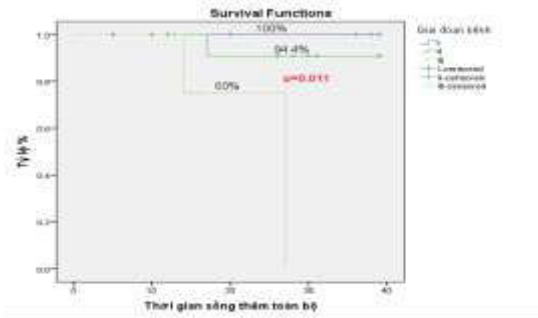
Biểu đồ 3. Mối liên quan DFS và giai đoạn bệnh



Nhận xét: Giai đoạn IC có tỷ lệ sống thêm cao nhất 100%, giai đoạn II có tỷ lệ sống thêm là 77.8%, thấp nhất là giai đoạn III với tỉ lệ DFS là 60% với $p < 0.05$.

Mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ và giai đoạn bệnh

Biểu đồ 4. Mối liên quan OS và giai đoạn bệnh



Nhận xét: Giai đoạn IC có tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao nhất là 100%, tiếp đó là giai đoạn II là 94.4%, thấp nhất là giai đoạn III với tỷ lệ 60% với $p < 0.05$.

BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi có nhóm tuổi: ≤ 60 tuổi gặp nhiều hơn so với nhóm trên 60 tuổi tương ứng là 64.3% và 35.5%. Kết quả này phù hợp với tác giả Nguyễn Tuyết Mai, độ tuổi ≤ 60 là 73.3% và tuổi trên 60 là 26.7%. Theo y văn UTBMBT có nguy cơ mắc bệnh tăng theo tuổi. Tại Mỹ, theo thống kê tỉ lệ mắc UTBMBT ở tuổi > 65 là 52.7/100,000 dân, còn tỉ lệ mắc ở người < 65 tuổi là 9.34/100,000 dân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN lựa chọn là có điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật do vậy mà có thể độ tuổi trên 60 ít gặp hơn.

Về kích thước u chúng tôi gặp BN có $u > 10\text{cm}$ chiếm tỉ lệ cao hơn so với $u \leq 10\text{cm}$ với tỉ lệ lần lượt là 57% và 43% và chủ yếu bn ở giai đoạn II chiếm tỉ lệ là 64.2%. Kết quả của chúng tôi khác biệt so với tác giả Nguyễn Tuyết Mai tỉ lệ $u > 10\text{cm}$ thấp hơn chiếm 48%. Có sự khác biệt này có thể do nhóm BN trong nghiên cứu của chúng tôi rộng hơn từ giai đoạn I-III. Trong nghiên cứu của chúng tôi thể mô bệnh học hay gặp nhất là UTBM dạng thanh dịch chiếm 67.9%, thấp hơn là UTBM nhầy chiếm 10.7%, UTBM dạng nội mạc tử cung chiếm 7.1%, các thể UTBM khác ít gặp. Kết quả của chúng tôi tương đương với các tác giả trong nước và ngoài nước UTBMBT hay gặp nhất vẫn là dạng thanh dịch. Theo tác giả Du Boi A và cs thì UTBM dạng thanh dịch chiếm hơn 70%.

Kết quả nghiên cứu

Với thời gian theo dõi sống thêm trung bình là 23.1 ± 11.4 tháng, 28 BN có thông tin đầy đủ. Trong quá trình theo dõi có 6 bệnh nhân tái phát và 3 bệnh

nhân tử vong do tiến triển bệnh. Trong đó 4 bệnh nhân tái phát là giai đoạn II, 2 BN tái phát ở giai đoạn III, BN tử vong chủ yếu ở giai đoạn III. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm tương ứng là 52.2% và 81.4%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Nguyễn Tuyết Mai, trong nghiên cứu của Nguyễn Tuyết Mai thì lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm lần lượt là 62.8% và 79.9%. Điều này có thể giải thích do nghiên cứu của chúng tôi có cả BN ở giai đoạn III, còn nghiên cứu của Nguyễn Tuyết Mai BN chỉ gồm giai đoạn IC-II. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với tác giả Paul A Valey và cs, trong nghiên cứu của Paul A tỷ lệ sống thêm 2 năm là 68.9%, do trong nghiên cứu này đối tượng nghiên cứu bao gồm BN từ giai đoạn IC-IV.

Giai đoạn bệnh là một yếu tố tiên lượng rất quan trọng ảnh hưởng đến kết quả sống thêm của bệnh nhân UTBMBT. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ giảm dần theo giai đoạn bệnh, nghĩa là giai đoạn bệnh càng muộn thì thời gian sống thêm càng ngắn với $p < 0.05$ có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng đúng với các nghiên cứu trong nước cũng như trên thế giới. Theo Germana Tognon và cs thì tỷ lệ sống thêm không bệnh 10 năm của nhóm giai đoạn IC là 72% còn ở nhóm giai đoạn IIA là 46%.

Nghiên cứu của chúng tôi với số lượng bệnh nhân còn ít và thời gian theo dõi còn ngắn tuy vậy bước đầu cho thấy kết quả sống thêm của UTBMBT tại Nghệ An cũng rất khả quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. National Comprehensive Cancer Network (2016). Ovarian cancer version 1. 2016.
2. Nguyễn Văn Hiếu (2015). Ung thư buồng trứng. Bệnh học ung thư, Nhà xuất bản y học Hà Nội, 235- 255.
3. Howlader, N., et al. (2013), SEER cancer statistics review, 1975–2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site.
4. Du Bois A, Luck HJ, Meier W et al (2003). A randomized clinical trail of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst: 1320-1329
5. Nguyễn Tuyết Mai (2013). Mối liên quan giữa nồng độ CA125 với một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư buồng trứng tại bệnh viện K. Tạp chí ung thư học việt nam, số 1-2013.
6. Fei Deng, Xia xu, et al (2017). Age is associated with prognosis serous ovarian cancer. Journal of Ovarian Research.
7. Germana Tognon, Mario Carnazza, et al (2013). Prognostic factors in early-stage ovarian cancer. Ecancer: 7: 325.

CARCINÔM TUYẾN GIỐNG TUYẾN VÚ Ở ÂM HỘ KÈM BỆNH PAGET: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

NGUYỄN VĂN TIẾN¹, TẠ THANH LIÊU², PHẠM QUỐC CƯỜNG³, NGUYỄN HỮU CHÍNH⁴,
HUỠNH BÁ TẤN⁴, VÕ TIẾN TÂN NHI⁵, NGUYỄN DUY THU³, LƯƠNG CHẤN LẬP³,
ĐOÀN TRỌNG NGHĨA⁴, PHAN XUÂN MINH THỊNH³, NGUYỄN HOÀNG DUY THANH⁶

TÓM TẮT

Carcinôm tuyến giống tuyến vú ở âm hộ kèm bệnh Paget là cực kỳ hiếm gặp. Vì vậy, điều quan trọng là cần đánh giá đầy đủ về giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch để chẩn đoán phân biệt với di căn từ tuyến vú và các bướu phần phụ của âm hộ. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh Paget âm hộ kèm carcinôm tuyến bên dưới giống như carcinôm tuyến vú đã được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Ngoại 1 Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM. Chúng tôi cũng đồng thời điếm lại các trường hợp carcinôm tuyến giống tuyến vú ở âm hộ kèm theo hay không bệnh lý Paget đã được báo cáo trong y văn.

Từ khóa: Carcinôm tuyến giống tuyến vú, âm hộ, Bệnh Paget.

ABSTRACT

Mammary-like adenocarcinoma of the vulva associated to paget's disease: Case report and review of the literature

Mammary-like adenocarcinoma of the vulva associated to Paget's disease is exceedingly rare. So, it is very important to perform all the pathological and immunohistochemical investigations to achieve differential diagnosis from both a metastatic lesion from an orthotopic breast cancer and a vulvar adnexal tumor. This report describes a case of vulvar Paget's disease associated with underlying mammary-like adenocarcinoma diagnosed and treated in the Department of Gynecologic Oncology Surgery (Departement of Surgery 1) of The Oncology Hospital of Ho Chi Minh City, Viet Nam. We also review previously reported cases of primary breast-like carcinoma of the vulva with or without Paget's disease.

Key words: Mammary-like adenocarcinoma, vulva, Paget's disease.

MỞ ĐẦU

Âm hộ là vị trí thường gặp nhất của Bệnh Paget ngoài vú (76%)⁽¹⁾. Mặc dù nguồn gốc của bệnh Paget ngoài vú vẫn còn nhiều tranh cãi, Paget âm hộ gần đây được chia thành 3 nhóm khác nhau dựa trên nguồn gốc của tế bào bướu^(2,3), là Paget trong biểu mô âm hộ nguyên phát (type 1a), Paget trong biểu mô âm hộ nguyên phát có xâm lấn (type 1b) và Carcinom tuyến nguyên phát bên dưới của âm hộ biểu hiện như bệnh Paget (type 1c). Nhóm thứ 3, carcinoma tuyến nguyên phát bên dưới của âm hộ được báo cáo xảy ra ở khoảng 4% tất cả các trường hợp Paget âm hộ⁽⁴⁾ và thường xuất phát từ tuyến Bartholin hay tuyến phần phụ của da⁽³⁾.

Tuy nhiên, một dạng hiếm gặp hơn nữa của carcinoma tuyến ở âm hộ có thể xuất phát từ các tuyến giống như tuyến vú ở âm hộ và biểu hiện các đặc điểm của cả tuyến vú và tuyến bài tiết. Đây là một bệnh lý cực kỳ hiếm gặp với khoảng 20 ca, được báo cáo trong Y văn từ năm 1872 đến năm 2014 (Bảng 1). Có 5 ca có kèm bệnh Paget ở lớp thượng bì.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh Paget âm hộ kèm carcinoma tuyến giống tuyến vú bên dưới đã được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM. Để làm sáng tỏ khả năng đây có phải là một trường hợp carcinoma tuyến vú nguyên phát ở âm hộ hay không, chúng tôi

¹ BSKKII. Trưởng Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² BSKKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

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

⁴ ThS.BSKKI. Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁵ BSKKII. Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁶ BS. Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

đã xác định các đặc điểm hóa mô miễn dịch của tế bào bướu. Theo ghi nhận của chúng tôi, đây là trường hợp đầu tiên được báo cáo tại Việt Nam cho đến thời điểm hiện tại. Chúng tôi cũng điểm lại các trường hợp carcinoma tuyến giống tuyến vú ở âm hộ có kèm hay không bệnh Paget đã được báo cáo trước đây trong Y văn.

BỆNH ÁN BÁO CÁO

Hành chánh

Họ và tên: Nguyễn Thị M, nữ, tuổi: 71.

Số hồ sơ: 8145/18. Nhập viện ngày 2/3/2018.

Lý do nhập viện

Ung thư âm hộ.

Bệnh sử

Cách nhập viện 1 năm, bệnh nhân phát hiện sang thương môi lớn bên trái, ngứa, không chảy máu. Bệnh nhân không điều trị gì. 2 tháng gần đây, bệnh nhân thấy ngứa và đau nhức nhiều hơn nên đi khám Bệnh viện Thủ Đức và được sinh thiết sang thương, kết quả Giải phẫu bệnh: Carcinom tế bào gai, grad 3 xâm nhiễm. Do đó bệnh nhân nhập viện Ung Bướu để điều trị.

Tiền căn

Bệnh nhân đã mổ bướu giáp (bướu lành) trên 20 năm và hiện đang điều trị hội chứng FAHZ tại Khoa nội thần kinh Bệnh viện Thủ Đức.

Bệnh nhân không có tiền căn bệnh lý ác tính hay bệnh lý tuyến vú.

Gia đình cũng không ghi nhận tiền căn bệnh lý ung thư.

Khám lâm sàng

Tổng trạng: Bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, KPS = 90.

Khám phụ khoa: Sang thương khoảng 2 cm, dạng mảng đỏ và loét ở giữa môi nhỏ và môi lớn trái, chưa xâm lấn vào âm đạo, tiền đình, âm vật, lỗ tiểu, hậu môn và môi âm hộ bên phải (hình 1). Hạch bẹn 2 bên không sờ chạm.

Khám hậu môn trực tràng không thấy bướu.

Khám vú không sờ thấy bướu.



Hình 1. Sang thương âm hộ

Cận lâm sàng

Siêu âm bụng bẹn: Không thấy hạch trong ổ bụng, hạch chậu. Hạch bẹn 2 bên kích thước 6 - 8mm theo dõi hạch di căn.

Siêu âm vú + nhũ ảnh: bình thường.

X quang phổi: Nốt mờ 1/3 giữa phổi phải, bờ không đều, giới hạn rõ, theo dõi nốt xơ.

CT scan ngực, bụng- chậu: trong giới hạn bình thường.

Nội soi đại trực tràng, nội soi cổ tử cung: bình thường.

Các xét nghiệm tiền phẫu khác trong giới hạn bình thường. CA 15-3: bình thường.

Kết quả sinh thiết (Bệnh viện Thủ Đức - MS: TN 18 61): Trên sinh thiết thấy các tế bào gai tăng sinh, nhân tăng sắc, lớn nhỏ không đều, phân bào nhiều, xâm nhiễm xuống mô đệm từng đám, còn tạo được chất sừng. Kết luận: Carcinom tế bào gai, grade 3, xâm nhiễm.

Chẩn đoán trước mổ

Ung thư âm hộ T1N1Mx.

Phẫu thuật

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ cộng nạo vét hạch bẹn 2 bên.

Đánh giá trong lúc mổ: nốt sượng 2cm môi lớn trái, hạch bẹn 2 bên 1-2cm, chắc, theo dõi di căn. Cắt âm hộ toàn bộ với rìa cắt cách sang thương 1cm ở môi bé và 2cm ở môi lớn, lấy toàn bộ da âm hộ.

Giải phẫu bệnh sau mổ

Sang thương âm hộ: Carcinom tuyến grad 3, xâm nhiễm dạng Paget.

Rìa da môi lớn T (bên sang thương): Carcinom tuyến grad 3, xâm nhiễm dạng Paget.

Hạch bẹn: Carcinom tuyến grad 3, di căn hạch (di căn 6/13 hạch cả 2 bên)

Các cơ quan còn lại bình thường.

Nhuộm hóa mô miễn dịch

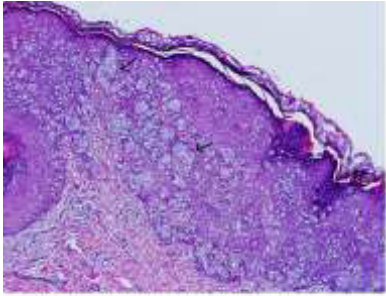
CK 20 (-), CK 7 (+), CK 5/6 (-).

CEA (+), EMA (+).

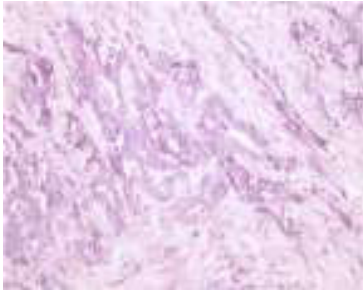
HMB45 (-), S100 (-).

ER (+), PR (-), HER2 ++.

Phân tích kết quả giải phẫu bệnh



Hình 2: Melanoma (H&E, X100) ở lớp Paget của đầu vú đã được chẩn đoán trong biểu mô gai và các ống tuyến. Các hạt nhỏ của tế bào Paget và các ống tuyến đã được chẩn đoán trong biểu mô gai. Hình ảnh này là hình ảnh của các tế bào Paget và các ống tuyến đã được chẩn đoán trong biểu mô gai.



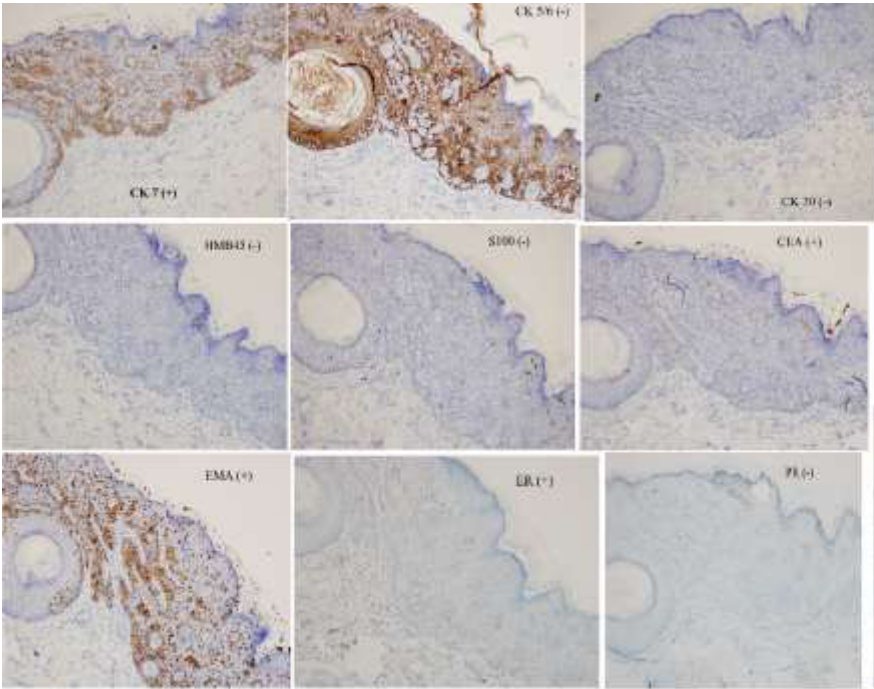
Hình 3: Có sự hiện diện của carcinôm tuyến xâm lấn, với cấu trúc dạng ống và xâm lấn khoang mạch máu và khoang cạnh thần kinh, cũng như gia tăng chỉ số phân bào.

Hình ảnh giải phẫu bệnh (hình 2, 3) cho thấy có những vùng hiện diện tế bào Paget đơn độc hay đi thành đám trong biểu mô gai. Chúng lan chủ yếu ở lớp đáy và cận đáy, một số ăn lan lên tới lớp bề mặt. Khác với tế bào sừng hóa, các tế bào này có bào tương nhiều và sáng màu, nhân có nhiễm sắc chất bất màu nhạt hơn các tế bào sừng hóa bên cạnh. Ở những vùng khác, có sự hiện diện của carcinoma tuyến xâm lấn với cấu trúc dạng ống và xâm lấn khoang mạch máu và khoang cạnh thần kinh, cũng như gia tăng chỉ số phân bào. Di căn được tìm thấy ở hạch bẹn 2 bên.

Nhuộm hóa mô miễn dịch (hình 4), tế bào Paget và tế bào carcinoma tuyến bên dưới dương tính với cytokeratin biểu hiện trên tế bào tuyến (CK7), nhưng âm tính với các cytokeratin biểu hiện trên tế bào gai

(CK5/6). CK 20, một trong các keratin tuyến, âm tính. Tế bào bướu cũng âm tính với HMB45, S100 (đặc trưng của melanôm). Hơn nữa, cả 2 đều dương tính với CEA và kháng nguyên màng tế bào biểu mô (EMA). Về thụ thể hormone, cả 2 loại tế bào bướu dương tính với thụ thể estrogen (ERs) và âm tính với thụ thể progesterone (PRs). Kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh của chúng tôi là Carcinôm tuyến giống tuyến vú kèm theo theo bệnh Paget ở âm hộ.

Bệnh nhân được khảo sát và không phát hiện bướu hay di căn từ tuyến vú, tử cung, trực tràng, hậu môn. Do đó chẩn đoán của chúng tôi là bệnh Paget kèm theo carcinoma tuyến vú nguyên phát ở âm hộ. Hiện nay bệnh nhân đang được xạ trị và hướng sẽ hóa trị sau đó.



HÌNH 4: Kết quả hóa mô miễn dịch:
• CK 7 (+), CK 20 (-), CK 5/6 (-).
• HMB45 (-), S100 (-).
• CEA (+), EMA (+).
• ER (+), PR (-), HER2 ++.

BÀN LUẬN

Trong khoảng 10 - 20% trường hợp, Bệnh Paget âm hộ được biết là có liên quan đến những tổn thương carcinoma tuyến xâm lấn⁽⁵⁾. Nó có thể biểu hiện như là Bệnh Paget trong biểu mô xâm lấn nguyên phát^(6,7) hay là carcinoma tuyến nguyên phát của tuyến Bartholin^(8,9) hay các tuyến phụ của da⁽⁵⁾.

Vào năm 1936, Greene là người đầu tiên mô tả một trường hợp ung thư vú nguyên phát ở âm hộ⁽¹⁵⁾ và tổng quan y văn của chúng tôi tìm được 20 ca như vậy, bao gồm ca hiện tại^(12,13,15-28, 30 - 32) (bảng 1). Tuổi bệnh nhân từ 45 đến 82 tuổi (tuổi trung bình là 62), tương tự như bệnh nhân ung thư vú (trung bình là 62 tuổi)⁽¹³⁾. Triệu chứng thường gặp nhất là ngứa, đau rát, nổi u hay đôi khi là một chỗ loét đau nhức⁽³³⁾. Một sang thương nhìn thấy được, điển hình là mảng dạng hồng ban xuất hiện ở hầu hết bệnh nhân. Kích thước bướu từ 1 đến 20cm (trung bình 4cm). Bướu ở môi lớn (16 bệnh nhân), môi nhỏ (2 bệnh nhân), tiền đình âm hộ (1 bệnh nhân) hay xung quanh âm vật (1 bệnh nhân). Về mô bệnh học, 13 trường hợp là carcinoma ống tuyến, bao gồm 2 trường hợp là dạng mụn cóc (bã khô), 2 trường hợp là carcinom tiểu thùy, 2 trường hợp là carcinom tuyến, 1 trường hợp là u tuyến và 1 trường hợp là dạng ống. Trong phần lớn trường hợp, điều trị chủ yếu là phẫu thuật có hay không xạ trị hậu phẫu hay hóa trị. 13 bệnh nhân còn sống có hay không bệnh từ 4 - 48 tháng, và 4 bệnh nhân tử vong do bệnh.

Nguồn gốc mô học của carcinom vú của âm hộ hiện vẫn chưa biết rõ. Mô vú lạc chỗ có thể xuất hiện ở bất kỳ đâu dọc theo đường sữa nguyên thủy của phôi thai. Ban đầu, các bướu này được cho là phát triển từ các mô vú lạc chỗ mà người ta tin rằng tồn tại ở vùng âm hộ. Mô vú lạc chỗ ở âm hộ dường như rất dễ bị loạn sản và thay đổi ác tính⁽¹²⁾. Trong trường hợp của chúng tôi, chúng tôi biện luận rằng tế bào Paget đã di chuyển từ carcinom vú bên dưới xuất phát từ mô vú lạc chỗ ở âm hộ. Tuy nhiên, gần đây, khái niệm "tuyến hậu môn sinh dục giống tuyến vú" đã được nêu ra như một cấu trúc giải phẫu bình thường của âm hộ và chia sẻ nhiều đặc điểm phổ biến của cả tuyến bài tiết và tuyến vú^(29, 34). Những tuyến này khác với tuyến mồ hôi thông thường bởi biểu hiện dương tính với thụ thể hormone (estrogen và progesterone). Hơn thế nữa, những tuyến này cũng có cấu trúc vi thể khác biệt với cả tuyến mồ hôi và tuyến vú⁽³⁴⁾. Carcinom tuyến xuất phát từ những tuyến này sẽ có đặc điểm mô bệnh học tương tự như của carcinom tuyến vú nguyên phát. Tuy nhiên, đến bây giờ, vẫn chưa có phương pháp phân biệt carcinoma mô vú lạc chỗ với carcinom tuyến từ những tuyến hậu môn sinh dục giống tuyến vú. Vì

vậy, trường hợp của chúng tôi là bệnh Paget âm hộ như là một biểu hiện của carcinom tuyến vú bên dưới, có thể xuất phát từ mô vú lạc chỗ hay tuyến hậu môn sinh dục giống tuyến vú ở âm hộ.

Chẩn đoán Carcinom vú nguyên phát của âm hộ thường dựa vào hình thái mô học^(12,13). Nếu mô vú bình thường được tìm thấy cùng với carcinom, chúng ta sẽ tự tin xác định chẩn đoán. Tuy nhiên, điều này là không thường gặp, do đó những tiêu chuẩn sau là đủ để chẩn đoán carcinom vú có nguồn gốc nguyên phát từ âm hộ^(12,13):

1. Có kiểu hình phù hợp với carcinom vú;
2. Có sự hiện diện ER và/hoặc PR;
3. Dương tính với các marker thông thường của ung thư vú như EMA, CEA và keratin tuyến.

Cần chẩn đoán phân biệt với di căn từ các ung thư tại tuyến vú (chúng có xu hướng đa ổ và phát triển lan tràn, không có carcinom tại chỗ hay mô vú bình thường, và có sự tắc mạch do bướu)⁽²⁸⁾, với carcinom phụ da nguyên phát, bệnh Paget xâm lấn và carcinom nguyên phát của các tuyến tiền đình lớn và nhỏ (thuộc cơ quan sinh dục ngoài) (tuyến Bartholine và tuyến Skene) (trên cơ sở mô hình giải phẫu bệnh)⁽²⁵⁾. Để phân biệt các ung thư trên và carcinom tuyến giống tuyến vú rất khó khi không có sự hiện diện của tuyến giống tuyến vú bình thường và có vùng chuyển tiếp giữa vùng mô lành và mô bướu. Vì thế những tiêu chuẩn trên là đủ để xếp loại carcinom tuyến vú có nguồn gốc từ âm hộ.

Trường hợp của chúng tôi hội đủ các tiêu chuẩn trên, và vì thế hợp lý để chẩn đoán khối u âm hộ này giống như carcinom vú. Về phần keratin tuyến, đã có nghiên cứu cho thấy 82% carcinom ống tuyến vú có biểu hiện CK7 (+) / CK 20 (-) (14). Các tế bào bướu trong trường hợp này dương tính với CK7 và âm tính với CK 20, tức là phù hợp với carcinom vú. Về các thụ thể hormone, tế bào bướu trong trường hợp của chúng tôi có ER dương tính và PR âm tính. Trong 19 trường hợp đã được báo cáo trước đó, 5 ca không khảo sát thụ thể, 7 ca dương tính cả 2, 4 chỉ dương tính với ER và 3 âm tính cả 2 (bảng 1).

Paget âm hộ gần đây được phân thành 3 nhóm khác nhau dựa trên nguồn gốc của tế bào bướu (35): là Paget trong biểu mô âm hộ nguyên phát (type 1a), Paget trong biểu mô âm hộ nguyên phát có xâm lấn (type 1b) và Carcinom tuyến nguyên phát bên dưới của âm hộ biểu hiện như bệnh Paget (type 1c). Sự khác biệt giữa 3 nhóm là thiết yếu để tránh sự nhầm lẫn có thể xảy ra và phẫu thuật không cần thiết⁽³⁵⁾. Bên cạnh đó, kinh nghiệm của Yale cho thấy có sự liên quan giữa dự hậu của bệnh Paget ngoài vú và biểu hiện quá mức Her-2/neu. Nghiên cứu thấy rằng tỷ lệ biểu hiện quá mức Her-2/neu cao hơn ở bệnh nhân có bệnh xâm lấn (71% so với

54%)(³⁵). Khám phá này ủng hộ việc điều trị sử dụng kháng thể kháng Her-2/neu (Trastuzumab). Bên cạnh đó, biểu hiện Ki-67 và Cyclin D1 cũng được tìm thấy ở mức cao hơn ở sang thương xâm lấn so với sang thương tại chỗ(³⁶).

Hầu hết các ca được báo cáo trong Y văn được điều trị bằng phẫu thuật với cắt rộng bướu hay cắt âm hộ tận gốc và nạo hạch, hóa trị hỗ trợ, liệu pháp hormone hay xạ trị sau đó, tương tự như xử trí một khối u ác tính đơn độc ở vú. Trong 10 - 20% trường hợp, Paget âm hộ có liên quan đến ung thư ở một cơ quan khác, như vú, đại tràng, đường sinh dục và cổ tử cung(³⁷). Một nghiên cứu ở Tây Ban Nha báo cáo Paget âm hộ ngoài vú liên quan đến carcinom tuyến phần phụ của da trong 4% trường hợp và với ung thư ở nơi khác trong 20% trường hợp(³⁷). Do tỷ lệ cao có kèm ung thư ở nơi khác, việc chẩn đoán Paget âm hộ cần khảo sát thêm nguồn gốc bệnh như chụp nhũ ảnh, nội soi đại tràng, soi cổ tử cung và phết tế bào cổ tử cung(³⁸). Chúng tôi cũng đề nghị bệnh nhân có ung thư tuyến vú lạc chỗ cần được theo dõi như họ bị ung thư vú, với Xquang ngực, siêu âm gan và xạ hình xương để đánh giá các cơ quan hay bị di căn. Xét nghiệm Ca 15.3 huyết thanh cũng là một chất đánh dấu sinh học đáng tin cậy để đánh giá tái phát và đáp ứng với hóa trị ở những bệnh nhân này(³⁸).

Abbott và Ahmed(³⁹) kết luận rằng phác đồ điều trị phẫu thuật triệt để, đặc biệt ở những trường hợp bướu khu trú ở da, cần được xem xét lại, bởi những biến chứng của nó. Họ đề nghị nên áp dụng phẫu thuật vi thể Mohs cho những khối u khu trú ở da, đặc

biệt ở những người lớn tuổi hay những người có bệnh nội khoa nặng đi kèm. Vì tỷ lệ cao bị di căn hạch khi chẩn đoán của carcinoma tuyến giống tuyến vú, vai trò của sinh thiết hạch lymphatic cần được khảo sát thêm, nhất là khi không có bằng chứng của bệnh này rõ ràng trên cả lâm sàng và hình ảnh X quang(⁴⁰).

KẾT LUẬN

Khi xác định bệnh Paget kèm carcinoma tuyến giống tuyến vú bên dưới ở âm hộ, điều cực kỳ quan trọng là cần thực hiện tất cả khảo sát giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch để có thể chuẩn đoán phân biệt với sang thương di căn từ ung thư vú hay ung thư phần phụ da ở âm hộ. Việc điều trị cũng giống như điều trị ung thư tuyến vú: phẫu thuật cắt bỏ và nạo hạch, sau đó xạ trị, hóa trị hay liệu pháp nội tiết tố. Nên theo dõi những bệnh nhân này giống như bệnh nhân ung thư vú vì đặc điểm sinh học của cả 2 bệnh lý khá tương đồng. Để khảo sát di căn xa, bệnh nhân nên được chỉ định làm X-Quang ngực, siêu âm kiểm tra gan, xạ hình xương toàn thân và chụp CT vùng chậu. Định lượng CA15.3 được dùng để theo dõi tái phát và đáp ứng với hóa trị. Tóm lại, ung thư vú nguyên phát ở âm hộ là một bệnh lý rất hiếm gặp, và chẩn đoán dựa trên kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch, cũng như loại trừ ung thư tại tuyến vú để phân biệt với ung thư vú di căn và những carcinom tuyến khác của âm hộ. Việc điều trị nên giống như ung thư vú ở cùng giai đoạn, và bao gồm phẫu, hóa, xạ và liệu pháp nội tiết tố.

Bảng 1. 20 ca báo cáo về ung thư vú nguyên phát ở âm hộ

STT	Y văn	Tuổi	Đặc điểm lâm sàng	Loại mô học	ER/PR	Kèm với bệnh Paget	Điều trị	Theo dõi (Tháng)
1	Greene(¹⁵)	49	Bướu 20x15cm, môi lớn phải	U tuyến/xơ chai	Không khảo sát	-	Không	Chết do bệnh(¹)
2	Hendrix và Behrman(¹⁶)	58	Nốt 3cm, môi nhỏ trái	Tuyến/xơ chai	Không khảo sát	-	Cắt âm hộ toàn bộ	Mất dấu
3	Guerry và Pratt-Thomas(¹⁷)	62	Nốt 1,5cm, môi lớn trái	Ống tuyến (mụn cóc)	Không khảo sát	-	Cắt rộng bướu	Chết do bệnh(²⁴)
4	Guercio và cộng sự(¹⁸)	49	Nang 2cm, môi lớn trái	Tiểu thùy	Không khảo sát	-	Cắt âm hộ toàn bộ + Xạ trị	Còn sống(³⁶)
5	Cho và cộng sự(¹⁹)	70	Nốt 3 x 4 x 4cm môi lớn phải	Ống tuyến	+/+	-	Cắt âm hộ toàn bộ + Tamoxifen	Còn sống(²⁴)
6	Simon và cộng sự(²⁰)	60	Nốt 2 x 2cm, môi lớn phải	Ống tuyến	+/+	-	Cắt âm hộ toàn bộ + Hóa trị + Xạ trị + Tamoxifen	Chết do bệnh(²⁷)
7	Rose và cộng sự(²¹)	68	Khối 3.5 x 3.5cm, môi lớn phải	Ống tuyến	+/Không khảo sát	-	Cắt âm hộ toàn bộ + Xạ trị + Tamoxifen	Mất dấu

8	Di Bonito và cộng sự ⁽²²⁾	46	Nốt 1.5cm, môi lớn phải	Ống tuyến	Không khảo sát	+	Cắt âm hộ toàn bộ	Còn sống (4)
9	Bailey và cộng sự ⁽²³⁾	65	Sang thương 3 x 2cm, môi lớn phải	Ống tuyến	+/+	-	Cắt âm hộ toàn bộ + Tamoxifen	Còn sống ⁽¹²⁾
10	Levin và cộng sự ⁽¹²⁾	62	Nốt 2.5cm, cạnh trái âm vật	Ống tuyến	+/-	-	Cắt rộng buồng + Tamoxifen	Còn sống ⁽³⁶⁾
11	Kennedy và cộng sự ⁽²⁴⁾	71	Khối 5 x 2cm, môi lớn trái	Ống tuyến	-/-	-	Cắt âm hộ toàn bộ + hóa trị + xạ trị	Còn sống ⁽¹⁵⁾
12	Irvin và cộng sự ⁽²⁵⁾	64	Nốt 2.7 x 1cm, bên trái tiền đình âm hộ	Ống tuyến	+/+	-	Cắt rộng buồng + Hóa trị + Xạ trị + Tamoxifen	Còn sống ⁽⁴⁾
13	Neumann và cộng sự ⁽²⁶⁾	60	Bướu, môi lớn phải	Tiểu thùy	+/- Không khảo sát	-	Cắt rộng buồng + Hóa trị + Xạ trị + Tamoxifen	Còn sống ⁽²⁰⁾
14	Gorisek và cộng sự ⁽²⁷⁾	81	Bướu 2x3cm, môi lớn trái	Ống tuyến	+/+	-	Cắt rộng buồng + Tamoxifen	Còn sống ⁽¹⁹⁾
15	Miliaras ⁽²⁸⁾	45	Nốt 1cm, môi lớn phải	Ống tuyến	-/-	-	Cắt buồng	Chết do bệnh ⁽¹¹⁾
16	Piura và cộng sự ⁽¹³⁾	69	Nốt 3x3x3cm, môi lớn trái	Ống tuyến	+/+	+	Cắt âm hộ toàn bộ + Hóa trị + Xạ trị + Tamoxifen	Còn sống ⁽¹²⁾
17	Ohira và cộng sự ⁽³⁰⁾	82	Khối 5x3cm, môi lớn trái	Ống tuyến (mụn cóc)	+/-	+	Cắt rộng buồng	Còn sống ⁽²⁰⁾
18	Sawsen Meddeb và cộng sự ⁽³¹⁾	41	Bướu 2 cm, giữa môi lớn và môi bé trái	Tuyến	-/- (Her-2/neu +)	+	Cắt âm hộ toàn bộ + nạo hạch bẹn 2 bên + xạ trị + hóa trị	Còn sống ⁽⁴⁾
19	Ana Teresa Minhoto Diniz da Costa và cộng sự ⁽³²⁾	82	Nốt 2 cm, môi bé trái	Ống	+/+	-	Letrozole 2.5 mg/ngày + xạ trị	Còn sống (48)
20	Ca của chúng tôi	71	Bướu 2cm, giữa môi bé và môi lớn trái	Ống	+/-	+	Cắt âm hộ toàn bộ + Xạ trị	Còn sống (7)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, Bevers MW, Shen-Gunther J, Gershenson DM. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol.* 2000; 77(1):183-9. PubMed |Google Scholar.
2. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia (PUIN). *Mod Pathol* 2001; 13: 134A.
3. Wilkinson EJ. Premalignant and malignant tumors of the vulva. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th edn. New York: Springer-Verlag, 2002, 99-149.
4. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 24-7.
5. Curtin JP, Rubin SC, Jones WB, Hoskins WJ, Lewis JL. Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 374-7.
6. Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. Vulvar Paget's disease: The need to exclude an invasive lesion. *Gynecol Oncol* 1990;38: 81-9.
7. Fishman DA, Chambers SK, Schwartz PE, Kohorn EI, Chambers JT. Extramammary Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995;56: 266-70.

8. Tchang F, Okagaki T, Richart RM. Adenocarcinoma of Bartholin's gland associated with Paget's disease of vulvar area. *Cancer* 1973; 31: 221-5.
9. Hastrup N, Andersen ES. Adenocarcinoma of Bartholin's gland associated with extramammary Paget's disease of the vulva. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 375-7.
10. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 287-92.
11. Keating L, Sinclair J, Wright C et al. C-erbB-2 oncoprotein expression in mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical study. *Histopathology* 1990; 17: 243-7.
12. Levin M, Pakarakas RM, Chang HA, Golberg SL. Primary breast carcinoma of the vulva: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 448-51.
13. Piura B, Gemer O, Rabinovich A, Yanai-Inber I. Primary breast carcinoma of the vulva: Case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 21-4.
14. Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, Bacchi CE, Gown AM. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. *Appl Immunohistochem* 1995; 3: 99-107.
15. Greene HJ. Adenocarcinoma of supernumerary breasts of the labia majora in a case of epidermoid carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1936; 2: 660-3.
16. Hendrix RC, Behrman SJ. Adenocarcinoma arising in a supernumerary mammary gland in the vulva. *Obstet Gynecol* 1956; 8: 238-41.
17. Guerry RL, Pratt-Thomas HR. Carcinoma of supernumerary breast of vulva with bilateral mammary cancer. *Cancer* 1976; 38: 2570-4.
18. Guercio E, Cesone P, Saracino A, Gatti M, Arisio R, Oberto F. Adenocarcinoma occurring in an aberrant mammary gland located in the vulva. *Minerva Ginecol* 1984; 36: 315-9.
19. Cho D, Buscema J, Rosenshein NB, Woodruff JD. Primary breast cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 79S-81S.
20. Simon KE, Dutcher JP, Runowicz CD et al. Adenocarcinoma arising in vulvar breast tissue. *Cancer* 1988; 62: 2234-8.
21. Rose PG, Roman LD, Reale FR, Tak WK, Hunter RE. Primary adenocarcinoma of the breast arising in the vulva. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 537-9.
22. Di Bonito L, Patriarca S, Falconieri G. Aggressive "breast-like" adenocarcinoma of the vulva. *Pathol Res Pract* 1992; 188: 211-4.
23. Bailey CL, Sankey HZ, Donovan JT, Beith KA, Otis CN, Powell JL. Primary breast cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 379-83.
24. Kennedy DA, Hermina MS, Xanos ET, Schink JC, Hafez GR. Infiltrating ductal carcinoma of the vulva. *Pathol Res Pract* 1997; 193: 723-6.
25. Irvin WP, Cathro HP, Grosh WW, Rice LW, Andersen WA. Primary breast carcinoma of the vulva: a case report and literature review. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 155-9.
26. Neumann I, Strauss HG, Buchmann J, Koelbl H. Ectopic lobular breast cancer of the vulva. *Anticancer Res* 2000; 20: 4805-8.
27. Gorisek B, Zegura B, Kavalar R, But I, Krajnc I. Primary breast cancer of the vulva: a case report and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 855-8.
28. Miliaras D. Breast-like cancer of the vulva: primary or metastatic? A case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 350-2.
29. Van der Putte SCJ. Mammary-like glands of the vulva and their disorders. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 150-60.
30. S.Ohira, K.Ito, K.Osada, K.Oka, A.Suzuki, R.Osada, M.Kobayashi, I.Konishi. Vulvar Paget's disease with underlying adenocarcinoma simulating breast carcinoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2004, 14, 1012-1017.
31. Sawsen Meddeb, Mohamed Salah Rhim, Sarra Mestiri, Mouna Kouira, Mohamed Bibi, Hedi Khairi, Mohamed Tahar Yacoubi. Mammary-like adenocarcinoma of the vulva associated to Paget's disease: a case report. *Pan African Medical Journal* 2014 – ISSN: 1937- 8688.
32. Ana Teresa Minhoto Diniz da Costa, Ana Maria Coelho, Alexandre Valentim Lourenco, Margarida Bernardino, Ana Luisa Ribeirinho, MD and Carlos Calhaz Jorge. Primary Breast Cancer of the Vulva: A Case Report. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal*

- of Lower Genital Tract Disease, Volume 16, Number 2, 2012, 155-157.
33. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Jewell E, Jones EL, Valdes CL, Bentley RC, Selim MA, Robboy SJ . Paget disease of the vulva: a study of 56 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2010; 149(1):86-91. PubMed | Google Scholar.
 34. Van der Putte SC. Ultrastructure of the human anogenital "sweat" gland. *Anat Rec.* 1993; 235(4):583-90. PubMed | Google Scholar.
 35. Brown HM, Wilkinson EJ. Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hu Pathol.* 2002; 33(5):545-8. PubMed | Google Scholar.
 36. Valenzano Menada M, Papadia A, Lorenzi P, Fulcheri E, Ragni N. Breast cancer metastatic to the vulva after local recurrence occurring on a rectus abdominis myo cutaneous flap: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003; 24(6):577-9. PubMed | Google Scholar.
 37. Tebes S, Cardosi R, Hoffman M. Paget's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.*2002; 187(2): 281-3. PubMed | Google Scholar.
 38. Dimitroulas T, Settas L. Paget's disease of the vulva in a patient with scleroderma and underlying adenocarcinoma: Case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009; 30(4):458-PubMed | Google Scholar.
 39. Abbott JJ, Ahmed I. Adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva: report of a case and review of the literature. *Am J of Dermatopathol.*2006; 28(2):127-33. PubMed | Google Scholar.
 40. Minicozzi A, Borzellino G, Momo R, Steccanella F, Pitoni F, de Manzoni G. Perianal paget's disease: presentation of six cases and literature review. *Int J Colorectal Dis.* 2010; 25(1):1-7. PubMed | Google Scholar.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP CẮT CỔ TỬ CUNG TẬN GỐC NGÃ BỤNG: TỔNG HỢP Y VĂN

HUYỀN BÁ TẤN¹, NGUYỄN VĂN TIẾN², TẠ THANH LIÊU³, PHẠM QUỐC CƯỜNG⁴,
NGUYỄN HỮU CHÍNH⁵, ĐOÀN TRỌNG NGHĨA¹, VÕ TIẾN TÂN NHI⁶, LƯƠNG CHẤN LẬP⁴,
NGUYỄN DUY THU⁴, PHAN XUÂN MINH THỊNH⁴, NGUYỄN HOÀNG DUY THANH⁷

TÓM TẮT

Cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng với kỹ thuật mổ tương tự như cắt tử cung tận gốc giúp bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm khỏi bệnh mà vẫn bảo tồn được chức năng sinh sản. Chúng tôi báo cáo trường hợp cắt cổ tử cung tận gốc được thực hiện lần đầu tại bệnh viện ung bướu Tp.HCM trên bệnh nhân 26 tuổi chưa sinh con lần nào và qua đó nhìn lại y văn về hiệu quả của phương pháp điều trị này.

Từ khóa: Cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng.

ABSTRACT

Abdominal radical trachelectomy: A case report and literature review

Abdominal radical trachelectomy with surgical technique similar to radical hysterectomy can cure early-stage cervical cancer without sacrificing fertility. We report the first case at Oncology Hospital at Ho Chi Minh City and review literature of this surgical technique.

Keyword: Abdominal radical trachelectomy

MỞ ĐẦU

Ung thư cổ tử cung là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng. Tại Việt Nam, ung thư cổ tử cung hay gặp đứng hàng hai, sau ung thư vú. Điều trị tiêu chuẩn đối với ung thư cổ tử cung bao gồm phẫu thuật, từ cắt tử cung đơn giản đến cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu, hóa – xạ trị triệt để. Tất cả những phương pháp này đều dẫn đến hậu quả cuối cùng là bệnh nhân sau khi khỏi bệnh sẽ không còn khả năng sinh con được nữa. Gần đây, nhờ ý thức chăm sóc sức khỏe của người dân tăng lên nên thường xuyên đi khám phụ khoa, do đó có thể phát hiện được ung thư cổ tử cung ở giai đoạn sớm. Mặt khác, khuynh hướng lập gia đình và sinh con trẻ đang ngày càng phổ biến trong xã hội hiện đại. Do đó, những trường hợp phụ nữ phát hiện mắc ung thư cổ tử cung khi chưa sinh con hoặc chưa

sinh đủ con không còn là hiếm nữa. Trong những tình huống này, phẫu thuật bảo tồn chức năng sinh sản sẽ giúp cho bệnh nhân có cơ hội mang thai và sinh con sau khi khỏi bệnh.

Trong khuôn khổ bài viết này, chúng tôi báo cáo một trường hợp cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng trên một bệnh nhân 26 tuổi chưa sinh con lần nào, và qua đó nhìn lại y văn về hiệu quả phương pháp điều trị này.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân Nguyễn Thị Cẩm Ng., 1989.

SHS: 24834/18.

Lý do khám bệnh: Huyết trắng âm đạo.

¹ ThS.BSCKI. Giảng viên Bộ môn Ung thư học ĐHYDTP. HCM - BSĐT Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² BSCKII Trưởng Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³ BSCKII Phó Trưởng Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁴ BSCKI. BSĐT Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁵ ThS.BSCKI. BSĐT Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁶ BSCKII. BSĐT Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁷ BSĐT Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Bệnh sử

Bệnh nhân có huyết trắng âm đạo, đi khám phụ khoa, được xét nghiệm tế bào cổ tử cung dạng nhúng dịch, kết quả: ASC-US. Soi cổ tử cung, kết quả: Cổ tử cung tái tạo không điển hình. HPV16(+). Giải phẫu bệnh: tân sinh trong biểu mô cổ tử cung độ III (CIN III).

Khoét chóp cổ tử cung, giải phẫu bệnh sau mổ: carcinôm tế bào gai, không sừng hóa, grad 2.

Bệnh nhân được hội chẩn, tư vấn và quyết định cách điều trị: cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng.

Thời gian mổ: 170 phút.

Cắt lạnh diện cắt cổ tử cung: Bình thường.

Không có tai biến và biến chứng sau mổ.

Hiện tại, sau mổ 3 tháng, bệnh nhân có lại chu kỳ kinh nguyệt bình thường.



Hình 1. Phẫu thuật cắt tử cung tận gốc hoàn tất. Âm đạo đã được khâu vào môm cụt cổ tử cung

BÀN LUẬN

Lịch sử

Phẫu thuật cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng được một bác sĩ phụ khoa người Rumani tên là Eugen Aburel mô tả lần đầu tiên vào năm 1956 nhưng gần như bị quên lãng cho đến bốn thập kỷ sau mới được nhắc đến trong những báo cáo của Smith và cs, Ungár và cs, trong những năm 90 của thế kỷ trước^[26]. Cùng với kỹ thuật “cắt cổ tử cung tận gốc ngã âm đạo và nạo hạch chậu qua nội soi ổ bụng” được Dargent mô tả năm 1994, cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng tạo cho bệnh nhân bị ung thư cổ tử cung giai đoạn IA2 đến IB2 (và có thể áp dụng cho IIA) một cơ hội thật sự để giữ lại chức năng sinh sản của mình. Ca mang thai thành công và sinh thường đủ tháng đầu tiên được báo cáo năm 2001^[16].

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Để đạt được kết quả về mặt ung thư học tốt nhất trong khi vẫn bảo tồn được chức năng sinh sản,

bệnh nhân phải thỏa mãn một số tiêu chuẩn nhất định. Các tiêu chuẩn này được Roy và Plante đề xuất đầu tiên vào năm 1998. Cho đến nay, hầu hết các tác giả đều đồng ý bệnh nhân phải thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Có nguyện vọng sinh con trong tương lai.

Có chẩn đoán là ung thư cổ tử cung.

Loại mô học: Carcinôm tế bào gai, cacrcinôm tuyến hoặc carcinôm gai tuyến.

Kích thước bướu nhỏ hơn 2cm.

Giai đoạn IA1 có xâm lấn khoang mạch máu – bạch huyết, IA2, hoặc IB1.

Bướu khu trú ở cổ tử cung, được xác định bằng MRI hoặc PET-CT.

Rìa an toàn sau khi cắt tối thiểu 5mm.

Không có bằng chứng di căn hạch trên lâm sàng và hình ảnh.

Không có tiền sử vô sinh.

Ngoài ra, tất cả bệnh nhân phải hiểu rằng cơ hội để sinh con thành công sau mổ cắt cổ tử cung tận gốc thấp hơn một phụ nữ bình thường khác^[22].

Kỹ thuật mổ

Kỹ thuật cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng cũng tương tự như cắt tử cung tận gốc. Có thể sử dụng đường mổ dọc hoặc ngang trên xương mu. Nạo hạch chậu hai bên được thực hiện trước khi cắt cổ tử cung. Hạch nào nghi ngờ di căn sẽ được gửi cắt lạnh, nếu kết quả dương tính sẽ chuyển sang cắt tử cung tận gốc. Nếu không có hạch di căn sẽ tiếp tục tiến hành các bước tiếp theo, theo tuần tự^[12]:

1. Cắt dây chằng tròn hai bên.
2. Bộc lộ khoang cạnh bàng quang và khoang cạnh trực tràng. Bộc lộ niệu quản.
3. Kẹp, cắt và cột động mạch tử cung tại gốc.
4. Cắt nếp phúc mạc bàng quang – âm đạo, tách bàng quang ra khỏi cổ tử cung.
5. Cắt nếp phúc mạc trực tràng – âm đạo, tách trực tràng ra khỏi âm đạo.
6. Cắt ngang cổ tử cung ở mức khoảng 1 cm dưới chỗ nối thân tử cung và cổ tử cung. Lấy mô diện cắt gửi cắt lạnh.
7. Lật thân tử cung lên phía trên.
8. Cắt dây chằng tử cung – cùng hai bên.
9. Tiếp tục đẩy bàng quang ra khỏi âm đạo khoảng 3cm.

10. Đẩy niệu quản ra ngoài, cắt rộng chu cung hai bên.
11. Cắt dài xuống âm đạo 2cm, lấy bệnh phẩm ra ngoài.
12. Khâu thắt mồm cụt cổ tử cung bằng chỉ Prolene số 1.
13. Nối âm đạo vào phần còn lại của cổ tử cung bằng mũi rời hay liên tục.

Biến chứng

Tỷ lệ biến chứng chung tương đương với tỷ lệ biến chứng của cắt tử cung tận gốc ngã bụng.

Những biến chứng chuyên biệt cho cắt cổ tử cung tận gốc là khoảng 9,5%, bao gồm chít hẹp lỗ cổ tử cung, vô kinh, bung chỉ khâu thắt cổ tử cung, tăng tỷ lệ sảy thai tự nhiên và sinh non^[23], viêm màng ối do mất các tuyến ở cổ trong và giảm tiết chất nhầy.

Để phòng ngừa biến chứng chít hẹp lỗ cổ tử cung, một số tác giả khuyên đặt một ống thông tạm thời qua lỗ cổ tử cung trước khi khâu thắt cổ tử cung. Ống thông này sẽ được rút trong thời gian hậu phẫu^[5]. Lúc mang thai, bệnh nhân phải chịu cuộc mổ bắt con chứ không thể sinh ngã âm đạo được vì nguy cơ vỡ tử cung khi có cơn gò tử cung.

Bệnh nhân cũng có tăng nguy cơ vô sinh thứ phát do giảm tiết chất nhầy, là điều kiện không thể thiếu cho tinh trùng di chuyển lên trên tử cung và trưởng thành.

Ngoài ra, cũng không loại trừ được sự tạo dây dính trong ổ bụng sau phẫu thuật.

Tiên lượng về mặt ung thư học

Trong một nghiên cứu, Diaz và cộng sự so sánh tiên lượng của 40 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB1 được cắt cổ tử cung tận gốc (28 trường hợp cắt ngã âm đạo và 12 trường hợp cắt tử cung tận gốc). Thời gian theo dõi trung bình 44 tháng. Tỷ lệ sống còn không tái phát 5 năm đối với nhóm cắt cổ tử cung tận gốc là 96% so với 86% của nhóm cắt tử cung tận gốc. Các tác giả kết luận đối với bệnh nhân giai đoạn IB1 được chọn lọc kỹ thì cắt cổ tử cung tận gốc bảo tồn sinh sản cho tiên lượng tương đương với nhóm bệnh nhân cắt tử cung tận gốc^[6].

Một nghiên cứu hậu kiểm do Pareja thực hiện năm 2013 cho kết quả chỉ có 3,8% trong tổng số 485 trường hợp cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng bị tái phát^[17].

Một nghiên cứu hậu kiểm khác do Quing Zhang thực hiện năm 2017 ghi nhận tỷ lệ tái phát sau cắt cổ tử cung tận gốc là 2,3%, tỷ lệ tử vong là 0,7%^[21].

Tiên lượng về mặt sản khoa

Dự hậu sản khoa sau mổ cắt cổ tử cung tận gốc có nhiều hạn chế. Đa số tác giả cho rằng bệnh nhân phải đợi ít nhất 6 – 12 tháng sau khi mổ mới được mang thai^[4]. Do có sự tạo thành mô sẹo sau mổ cắt cổ tử cung và có thể có biến chứng hẹp lỗ cổ tử cung nên bệnh nhân sẽ khó đậu thai tự nhiên hơn người bình thường, nhiều trường hợp cần phải có can thiệp của các chuyên gia sinh sản hỗ trợ. Do nguy cơ cao bị sảy thai ở tam cá nguyệt thứ hai và bị sinh non nên nếu bệnh nhân mang thai sau cắt cổ tử cung tận gốc phải được xếp vào thai kỳ nguy cơ cao và phải được siêu âm thường xuyên để theo dõi chiều dài của mồm cụt cổ tử cung. Nên tránh đẻ sinh ngã âm đạo vì nguy cơ rách mồm cụt cổ tử cung lan rộng đến mạch máu tử cung và gây xuất huyết ồ ạt rất nguy hiểm^[28].

Trong một tổng kết được thực hiện tại hai bệnh viện ở Rumania năm 2014, các tác giả báo cáo trong 23 trường hợp được cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng có 7 bệnh nhân cố gắng mang thai, nhưng chỉ có 3 người đậu thai. Cuối cùng, chỉ có 1 trường hợp sinh thành công sau mổ lấy thai còn 2 trường hợp còn lại bị sảy thai^[15].

Trong một tổng kết toàn bộ y văn của Pajera thực hiện năm 2013, có 485 bệnh nhân được cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng trên toàn thế giới, 413 bệnh nhân (85%) còn giữ được chức năng sinh sản, 113 bệnh nhân (38%) còn giữ ý định muốn sinh con, nhưng chỉ có 67 trường hợp (59,3%) đậu thai^[17].

Okugawa (2017) hồi cứu 151 trường hợp cắt cổ tử cung ngã bụng (89 ca cắt cổ tử cung tận gốc, 48 ca cắt cổ tử cung tận gốc biến đổi, 14 ca cắt cổ tử cung đơn giản). Có 61 bệnh nhân vẫn giữ ý muốn mang thai, trong đó có 15 bệnh nhân thành công (25%). Tổng số thai kỳ có được là 21. Mười lăm đứa trẻ ra đời nhờ mổ lấy thai giữa tuần lễ thứ 23 và 37. Sáu đứa trẻ được mổ lúc đủ tháng. Sáu trường hợp vỡ ối non^[9].

Theo dõi

Theo khuyến cáo của Hội ung thư phụ khoa châu Âu (ESGO) đưa ra năm 2017 thì tất cả bệnh nhân bảo tồn chức năng sinh sản đều có nguy cơ tái phát và phải theo dõi sát. Thời gian theo dõi là mỗi 3 – 4 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 – 12 tháng trong 3 năm tiếp theo, sau đó theo dõi giống như dân số chung. Tuy nhiên, cần cá thể hóa tùy theo nguy cơ tái phát hoặc biến chứng điều trị.

Khi tái khám, ngoài việc khám lâm sàng thường quy cần phải thực hiện xét nghiệm HPV có hoặc không có phết tế bào kèm theo. Hoặc có thể kết hợp soi cổ tử cung với test HPV. Xét nghiệm tìm HPV nguy cơ cao mỗi 6, 12, 24 tháng sau điều trị, nếu âm tính thì thực hiện lại mỗi 3-5 năm một lần.

Khâu thắt cổ tử cung hay không?

Một báo cáo của Ma và cs năm 2014 trên 46 bệnh nhân, đưa ra đề nghị không cần khâu thắt cổ tử cung trước hoặc trong thai kỳ sau khi cắt cổ tử cung tận gốc ngã âm đạo^[13].

Tuy nhiên, theo khuyến cáo mới nhất của ESGO năm 2017, nên khâu thắt cổ tử cung khi cắt cổ tử cung tận gốc.

Một khảo sát được thực hiện trên tất cả thành viên Hội Ung thư Phụ khoa Hoa Kỳ (SGO) được thực hiện năm 2016. Kết quả cho thấy 66% có khâu thắt cổ tử cung trong lúc cắt cổ tử cung tận gốc; trong đó 47% sử dụng chỉ prolene, 10,5% sử dụng goretex, 33% sử dụng mersilene, 9% sử dụng ethibond hoặc nylon^[4].

Cắt lạnh diện cắt trong lúc mổ

Để bảo đảm bờ an toàn tối thiểu 0,5cm thì nhà giải phẫu bệnh phải trả lời hai câu hỏi, đó là: Có tế bào ung thư ở diện cắt hay không? Và nếu không thì khoảng cách từ chỗ cao nhất của bướu đến diện cắt có đủ ít nhất 0,5cm hay không? Để trả lời câu hỏi thứ hai nhà giải phẫu bệnh phải cắt bệnh phẩm theo cả chiều ngang lẫn chiều dọc. Mặt khác, để trả lời chính xác những tổn thương tuyến khó chẩn đoán trên mẫu cắt lạnh không phải là điều dễ dàng nếu không muốn nói là không thể^{[18][27]}.

Chăm sóc thai kỳ

Chăm sóc thai kỳ ở bệnh nhân cắt cổ tử cung tận gốc là một thách thức lớn dành cho các nhà sản khoa, đòi hỏi phải có sự phối hợp của bác sĩ ung thư phụ khoa, bác sĩ sản khoa và bác sĩ sơ sinh. Những nguy cơ có thể xảy ra là sẩy thai ở tam cá nguyệt thứ hai, vỡ ối non, và sinh non.

Sinh non là biến chứng quan trọng và hay gặp nhất sau mổ cắt cổ tử cung tận gốc (25 – 39%)^{[8][19][2][16]}. Sinh non sau vỡ ối non một phần là do nhiễm trùng ngược dòng. Đa số tác giả khuyến nghị khâu thắt cổ tử cung khi cắt cổ tử cung; tuy nhiên khi đó bệnh nhân sẽ có nguy cơ bị chít hẹp cổ tử cung và bực chỉ khâu cổ tử cung. Một phương pháp khác để phòng ngừa biến chứng do cổ tử cung yếu là khâu bí hoàn toàn lỗ cổ tử cung khi bắt đầu bước sang tam cá nguyệt thứ hai. Cần phải siêu âm kiểm tra chiều dài của cổ tử cung mỗi hai tuần, bắt đầu từ tam cá nguyệt thứ hai trở đi^[11].

Viêm âm đạo ngược dòng có thể gây ra viêm màng ối. Plante ghi nhận tỷ lệ sẩy thai ở tam cá nguyệt thứ hai ở bệnh nhân đã cắt cổ tử cung tận gốc cao gấp đôi phụ nữ bình thường (8,6% so với 4%), phần lớn là do nhiễm trùng ngược dòng và vỡ ối non^[18]. Không có nút nhầy cổ tử cung bảo vệ là yếu tố góp phần gây ra tình trạng nhiễm trùng ngược dòng^[24]. Shepherd đưa ra khuyến cáo nên sử dụng kháng sinh dự phòng vào những thời điểm nhạy cảm (tuần lễ thứ 16 và 24) để loại bỏ vi khuẩn trong âm đạo hoặc thực hiện tầm soát mỗi hai tháng một lần bắt đầu từ tuần lễ thứ 16 và điều trị bằng kháng sinh nếu cần thiết^[7]. Một số tác giả khác đề nghị sử dụng povidone-iodine để vệ sinh âm đạo và đặt ulinastatin âm đạo mỗi ngày để phòng ngừa nhiễm khuẩn^[7].

Nhiều phân tích hậu kiểm cho thấy hiệu quả của progesterone trong việc bảo vệ bệnh nhân khỏi sinh non tái diễn. Có thể dự phòng với 17-alpha-hydroxy-progesterone caproate tiêm bắp mỗi tuần^[14] hoặc đặt âm đạo mỗi ngày với progesterone^[3].

Sử dụng corticosteroid tiêm bắp khi bệnh nhân có dấu hiệu dọa sinh non. Steroid đã được chứng minh có hiệu quả trong phòng ngừa suy hô hấp nếu được sử dụng trước sinh trên 24 giờ và không quá 7 ngày trước khi sinh^[1].

Thời điểm mổ lấy thai cũng là vấn đề còn tranh cãi. Một số tác giả khuyến nghị nên mổ sớm khi thai được 34 tuần để tránh cơn gò tử cung^[11], trong khi các tác giả khác khuyến nghị mổ lúc 37 tuần^[13]. Xuất hiện cơn gò tử cung trên những bệnh nhân này có thể dẫn đến nguy cơ vỡ tử cung và xuất huyết^[10].

Một số tác giả khuyến nghị nên sử dụng đường mổ dọc thân tử cung kinh điển để tránh nguy cơ đường mổ mở rộng sang bên quá mức làm tổn thương mạch máu tử cung và gây chảy máu sau mổ^[7]. Tuy nhiên, đường mổ này lại làm tăng nguy cơ chảy máu trong lúc mổ nhiều hơn đường mổ ngang đoạn dưới tử cung. Mặt khác, một số tác giả cũng chứng minh được rằng đường mổ ngang vẫn an toàn cho bệnh nhân đã cắt cổ tử cung tận gốc^{[13][7]}.

KẾT LUẬN

Cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng là một giải pháp an toàn về mặt ung thư cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm và thỏa mãn một số điều kiện nhất định. Nó giúp cho bệnh nhân có cơ hội giữ lại chức năng sinh sản sau khi khỏi bệnh mặc dù tỉ lệ sinh con thành công còn khiêm tốn và đòi hỏi quá trình chăm sóc thai kỳ thật sát sao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brownfoot F.C, Gagliardi D.J. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of

- preterm birth. *Cochrane Database Syst.* 2013; Rev.8, CD006764.
2. Cibula D, Slama J. Update on abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 111(2): 111-115.
 3. Da Fonseca E.B, Bittar R.E. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188(2): 419-424.
 4. Davenport S.M, Jackson A.L, Herzog T.J. Cerclage during trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 141 (1): 76-77.
 5. Delia Nicolaiciuc, Gabriela Simionescu, B. Doroftei. Abdominal radical trachelectomy as a method of preserving fertility in patients with cervical cancer. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.* 2018; 122: 96:101.
 6. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 111(2):255-60.
 7. Ishioka S, Endo T. Pregnancy-related complications after vaginal radical trachelectomy for early stage invasive uterine cervical cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2007; 12(5): 350-355.
 8. Jolley J.A, Wing D.A. Pregnancy management after cervical cervical surgery. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2008; 20(6): 528-533.
 9. Kaoru Okugawa, Hiroaki Kobayashi. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J. Clin Oncol* 2016.
 10. Kay T.A, Renninson J.N. Successful pregnancy following radical trachelectomy and in vitro fertilisation with ovum donation. *BJOG* 2006; 113(8): 965-966.
 11. Knight L.J, Acheson N. Obstetric management following fertility-sparing radical vaginal trachelectomy for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 30(8): 784-789.
 12. Laszlo Ungar, Laszlo Palfalvi, Deborah C. M. Boyle, Giuseppe Del Priore, and J. Richard Smith. Radical abdominal trachelectomy. *Atlas of gynecologic Oncology*, third edition – Investigation and Surgery. Informa Healthcare. 2011.
 13. Ma LK, Cao D.Y. Pregnancy outcome and obstetric management after vaginal radical trachelectomy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(20): 3019-24.
 14. Meis P.J, Klebanoff M. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone capronate. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(24): 2379-2385.
 15. Mihai Emil Capilna, Nicolae Ioanid. Abdominal radical trachelectomy: a Romanian series. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014; 24(3): 615-9.
 16. Palfalvi L, Ungar L, Boyle DC, et al. Announcement of healthy baby boy following abdominal radical trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13:249.
 17. Pareja R, Rendon GJ, Sanz – Lomana. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy – A systematic literature review. *Gynecologic Oncology.* 2013; 131: 77-82.
 18. Park KJ, Soslow RA, Sonada Y. Frozen-section evaluation of cervical adenocarcinoma at time of radical trachelectomy: pathologic pitfalls and the application of an objective scoring system. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3): 316-23.
 19. Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int. Gynecol. Cancer* 2013; 23(6): 982-9.
 20. Plante M. Vaginal radical trachelectomy: an update. *Gynecol Oncol* 2008; 111(2): 105-110.
 21. Quing Zang, Wenhui Li, Margaux J. Kanis. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility – sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(28): 46580-92.
 22. Ramirez P, Schmeler K, Soliman P, et al. Fertility presentation in patients with early cervical cancer: radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S25-8.
 23. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011 Feb; 12(2):192-200.
 24. Shepherd J.H, Miliken D.A. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin. Oncol (R. Coll. Radiol.)* 2008; 20(6): 395-400.

25. Shepherd J.H, Mould T, Oram D.H. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001; 108(8): 882-5.
26. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obste Gynaecol* 1997; 104: 1196-1200.
27. Tanguay C, Plante M, Renaud MC, Roy M. Vaginal radical trachelectomy in the treatment of cervical cancer: the role of frozen section. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23(2): 170-5.
28. Yong Kuei Lim, Sze Min Lek, Seow Heong Yeo. Obstetric care after radical abdominal trachelectomy in a patient with stage IB1 cervical cancer: A case report and a review of medical literature. *Gynecol Oncol Reports* 2016; 17:86-88.

PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TỬ CUNG TẬN GỐC VÀ NẠO HẠCH CHẬU 2 BÊN TRONG UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN SỚM

NGUYỄN VĂN TIẾN,¹ TẠ THANH LIÊU², NGUYỄN HỮU CHÍNH³,
HUỖNH BÁ TẤN³, VÕ TIẾN TÂN NHI⁴, NGUYỄN DUY THƯ⁵, PHAN XUÂN MINH THỊNH⁵

TÓM TẮT

Cắt tử cung tận gốc nội soi (TLRH) đã được báo cáo từ đầu những năm 1990. TLRH là khả thi về mặt kỹ thuật. Phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc an toàn như phẫu thuật cắt tử cung tận gốc ngã bụng (RAH). Thời gian của cuộc mổ nội soi chấp nhận được nhưng vẫn còn lâu hơn so với RAH. Chúng ta cũng biết rằng làm nhiều, thêm nhiều kinh nghiệm, chuẩn hóa kỹ thuật và kết hợp các tiến bộ công nghệ, thời gian có thể giảm đáng kể và có thể tương tự như của RAH. Cắt tử cung tận gốc nội soi thì ít mất máu, phục hồi nhanh hơn và hồi phục chức năng ruột nhanh hơn, nằm viện ngắn hơn và kết quả thẩm mỹ tốt hơn.

Key word: Nội soi Wertheim Meigs.

ABSTRACT

Total laparoscopic radical hysterectomy (TLRH) has been reported since the early 1990 s. TLRH is technically feasible. Its operative safety profile is comparable to that of radical abdominal hysterectomy (RAH). The duration of the procedure has become acceptable but remains still longer in comparison to RAH. It is now evident that with increasing experience, repetition, standardization, and incorporation of technological advances, duration can be reduced considerably and become similar to that of RAH. Total laparoscopic radical hysterectomy is associated with less blood loss, faster recovery and return of bowel function, shorter hospitalization, and a better cosmetic result.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là 1 trong 4 loại ung thư thường gặp ở phụ nữ: ung thư cổ tử cung, vú, buồng trứng, nội mạc tử cung.

Hầu hết ung thư cổ tử cung xâm lấn là ở giai đoạn sớm lúc chẩn đoán, khoảng 62% ở giai đoạn I, 25% ở giai đoạn II⁽¹²⁾.

Hiện nay, các hướng dẫn khuyến cáo điều trị, chọn lựa đầu tiên đối với ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm (từ IA đến IIA1) là phẫu thuật⁽¹⁴⁾. Phẫu thuật cắt tử cung tận gốc phân loại tùy theo mức độ, lần đầu tiên được mô tả do tác giả Piver vào năm 1974, dựa trên kỹ thuật của tác giả Schauta và Wertheim, biến đổi bởi tác giả Meigs, Lutzko và Okabayashi. Hệ thống phân loại phẫu thuật mới hiện

nay được chấp nhận rộng rãi là của tác giả Querleu và Morrow giới thiệu vào năm 2008.

Phẫu thuật nội soi áp dụng cho ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm từ những năm 1990, mục đích làm giảm sự sang chấn và mau hồi phục, ít đau và thẩm mỹ.

Vi vậy, Chúng tôi áp dụng kỹ thuật phẫu thuật này. Bước đầu chúng tôi thực hiện được 60 ca phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu 2 bên.

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Vai trò của phẫu thuật nội soi

¹ BSKKII. Trưởng Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² BSKKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

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

⁴ BSKKII. BSĐT Khoa Ngoại 1- Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

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

Phẫu thuật nội soi ít xâm lấn, mau hồi phục, ít đau và thẩm mỹ, khi so sánh với phẫu thuật mở bụng mở

Độ an toàn và tính khả thi

Nhiều báo cáo đã chứng tỏ tính an toàn và khả thi đối với phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu ở ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm.

Nhiều nghiên cứu tập trung ở giai đoạn IA2 và IB1, nhưng phẫu thuật nội soi có thể thực hiện thành công ngay cả ở những giai đoạn trễ hơn có chỉ định của phẫu thuật nội soi^(1-7,13).

Độ rộng ung thư

Độ rộng phẫu thuật được đánh giá bằng số lượng hạch chậu được nạo, tình trạng rìa diện cắt âm đạo và chu cung^(1,3,4,6,7)

Chủ yếu các nghiên cứu tập trung trên những mẫu bệnh nhân giai đoạn sớm, còn rất ít báo cáo về kết quả điều trị ở bệnh lý giai đoạn IB2.

Kết quả về ung thư học

Hầu hết các nghiên cứu quan tâm nhiều đến lợi ích của kỹ thuật phẫu thuật hơn là kết quả điều trị ung thư về lâu dài. Một số nghiên cứu cho thấy kết quả cả 2 loại phẫu thuật không khác biệt về vị trí tái phát và tiên lượng sống không bệnh cũng như tiên lượng sống còn toàn bộ

Kết quả bảo tồn thần kinh

Phẫu thuật nội soi làm phóng đại hình ảnh giúp xác định dễ dàng cấu trúc thần kinh chi phối chức năng bàng quang và tình dục.⁽⁸⁾

Do đó, những hướng dẫn điều trị gần đây như Scottish Intercollegiate Guidelines Network năm 2008, British National Institute for Health and Clinical Excellence năm 2010⁽¹⁵⁾, và German S3-Leitlinie zur Therapie des Zervixkarzinoms năm 2014, cũng như NCCN⁽¹⁴⁾ đều khuyến cáo áp dụng phẫu thuật nội soi thay thế cho phẫu thuật mở bụng mở đối với ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm.

PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Báo cáo loạt ca ung thư cổ tử cung giai đoạn IA2- IIA1 được phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận

Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

N	Tuổi trung bình	Giai đoạn			Số lần sinh	bmi	Kích thước ctc (mm)	Gpb			Xạ trị trước mổ	Xạ trị sau mổ	Đặt sone jj trước mổ	Đặt sone jj sau mổ
		IA2	IB1	IIA1				Gai	Tuyến	Khác				
60	44	2	55	3	2	22	30	42	15	3	10	5	21	4

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

gốc và nạo hạch chậu 2 bên từ tháng 04/2016-07/2018.

Bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh là carcinoma giai đoạn FIGO 2010 từ IA2- IIA1(T≤ 2cm)

Có chỉ định phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu.

Loại trừ: bệnh nhân chống chỉ định phẫu thuật nội soi, hoặc từ chối phẫu thuật nội soi

Chuẩn bị bệnh nhân

Được tư vấn về các lợi ích và nguy cơ của phương pháp phẫu thuật nội soi.

Tư vấn về khả năng chuyển mổ mở nếu không thuận lợi.

Các ca phẫu thuật nội soi đều do cùng 1 ê kíp mổ thực hiện. Các kết quả thu được đều được ghi chép cẩn thận trong hồ sơ bệnh án.

Phẫu thuật type C theo phân loại của hệ thống phân loại Querleu/Morrow, tương đương Wertheim- Meigs cũ

Kết quả

Kết quả thu thập bao gồm: Tuổi

Chỉ số BMI

Tiền sử xạ trị tiền phẫu

Đặc điểm mô bệnh học

Tình trạng diện cắt

Số lượng hạch nạo

Tình trạng hạch di căn

Thời gian phẫu thuật

Lượng máu mất

Trường hợp phải truyền máu

Biến chứng phẫu thuật

Tình trạng hậu phẫu

Điều trị bổ túc

Trong 60 trường hợp ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm đa số là giai đoạn IB1.

10 trường hợp được xạ trị trong âm đạo trước mổ 8 tuần, 5 trường hợp có chỉ định xạ trị sau mổ do bướu xâm lấn >1/2 lớp cơ cổ tử cung và di căn hạch chậu

21 bệnh nhân được đặt sonde JJ trước mổ, đây là những trường hợp trong 30 ca đầu tiên triển khai phẫu thuật nội soi. Khi chúng tôi nhận diện và bóc tách quện niệu quản thì không có trường hợp nào đặt sone JJ trước mổ nữa.

Kết quả phẫu thuật

N	Thời gian PT (ph)	Lượng máu mất (ml)	Số hạch nạo	Thời gian nằm viện	Lưu sonde tiểu	Bờ PT dương tính
60	193,33	115,7	13 (11-19)	6 (4-13)	7 (4-15)	0

Bảng 2. Kết quả phẫu thuật

Không có trường hợp nào phải truyền máu trong hoặc sau mổ

Độ rộng phẫu thuật			Giải phẫu bệnh sau mổ		
Chu cung (cm)	Âm đạo (cm)	P(T)	P(N)	P(chu cung)	P(diện cắt âm đạo)
2,4 (2-3)	3,3 (3-4)	50 (83%)	2 (4%)	0	0

Bảng 2. Kết quả phẫu thuật

Độ rộng phẫu thuật an toàn (bằng chứng là không có diện cắt nào dương tính)

2 trường hợp di căn hạch chậu sau mổ, phải xạ trị bổ túc

Những trường hợp giải phẫu bệnh bướu sau mổ âm tính là bệnh nhân đã xạ áp sát tiền phẫu.

Biến chứng

N	Tổn thương BQ	Tổn thương NQ	Tổn thương ruột	Tổn thương mạch máu	Tổn thương khác
60	2 (3.3%)	4(6.6%)	1(1.6%)	0	0

Bảng 3. Biến chứng trong lúc mổ

2 trường hợp dò bàng quang âm đạo (3.3%).

4 trường hợp dò niệu quản (6.6%).

1 trường hợp dò trực tràng (1.6%).

Không có biến chứng nhiễm trùng vết mổ.

BÀN LUẬN

Thuận lợi

NC	N	Thời gian PT (ph)	Lượng máu mất (ml)	Số hạch nạo	Thời gian nằm viện	Lưu sonde tiểu
Li và cs	90	263.0 ± 67.6	369.8 ± 249.9	21.3 ± 8.4		10.7 ± 7.2
Lim và cs	18	308.0 ± 66.0	425 ± 225	17 ± 7.5	5.5 ± 1.5	19.5 ± 10.3
Malzoni và cs	65	196.0 ± 14.5	55.0 ± 12.5	23.5 ± 5.1		10 ± 2
Nam và cs	263	246.8 ± 48.8	379.6 ± 350.0			7.2 ± 1.5
Zakashansky và cs	30	318.5 ± 66.0	200.0 ± 125.0	31.0 ± 12.8		
Chúng tôi	60	193,33	115,7	13(11-19)	6(4-13)	7(4-15)

Bảng 4. So sánh kết quả phẫu thuật

Trong loạt ca phẫu thuật này, thời gian phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu tương đối dài so với phẫu thuật mổ bụng mở. Thời gian của ca mổ nhanh nhất là 150 phút, ca mổ lâu nhất là 240 phút.

Tuy nhiên thuận lợi là phẫu thuật nội soi ít sang chấn hơn so với mổ mở, điều này dẫn đến việc lượng máu mất trong lúc phẫu thuật rất ít, trong loạt ca của chúng tôi lượng máu mất trung bình khoảng 115ml, thậm chí có ca mất máu rất ít chỉ khoảng 20ml, không có ca nào phải truyền máu. Hơn nữa thời gian nằm viện cũng rút ngắn, chỉ khoảng 5-7

ngày. Khoảng 2 ngày là bệnh nhân trung tiện, ăn uống và vận động lại bình thường.

Chúng tôi khảo sát mức độ đau hậu phẫu theo thang điểm Madison: trung bình 3 điểm⁽¹⁻⁷⁾ kéo dài từ hậu phẫu ngày 1 đến hậu phẫu ngày 3. Vì vậy bệnh nhân vận động sớm và hồi phục sớm.

Như vậy, thời gian phẫu thuật trung bình và lượng máu mất, số lượng hạch được nạo, thời gian hồi phục cũng gần như tương tự với những tác giả lớn khác trên thế giới.

Biến chứng

NC	Đường PT	N	Tổn thương BQ	Tổn thương NQ	Tổn thương ruột	Tổn thương mạch máu	Tổn thương khác
Yan-zhou Wang	LRH	732	22 (3.0)	9 (1.2)	2(0.3)	11 (1.5)	3 (0.4)
	RH	739	16 (2.2)	6 (0.8)	2(0.3)	10 (1.4)	2 (0.3)
Chúng tôi	LRH	60	2 (3.3%)	4 (6.6%)	1(1.6%)	0	0

Bảng 5. Biến chứng phẫu thuật

Theo các báo trên thế giới thời gian gần đây, tỷ lệ biến chứng trên đường niệu, ruột do cuộc mổ là khá thấp tương tự như mổ mở.

Trong loạt ca phẫu thuật nội soi của chúng tôi, tỷ lệ này: 2/60 trường hợp tổn thương bàng quang, 1/60 trường hợp dò trực tràng âm đạo, 4/60 trường hợp dò niệu quản; những trường hợp này rơi vào 20 ca đầu tiên của chúng tôi. Chúng ta cũng biết rằng, tỷ lệ biến chứng sẽ giảm dần với số ca được phẫu thuật. Do đó, theo thời gian và sự tích lũy kinh nghiệm, chuẩn hóa kỹ thuật, số ca biến chứng của chúng tôi đã giảm và thời gian phẫu thuật cũng nhanh hơn. Điều này cũng tương tự như vào những năm 2007, các nghiên cứu của các tác giả lớn như Ghezzi và cs (Ý), Akashansky và cs (Mỹ) đều có tỷ lệ biến chứng đường niệu cao (4/50 và 2/30), so với năm 2014-2015, các nghiên cứu của các tác giả Ditto và cs (Ý), Bogani (Ý) báo cáo tỷ lệ biến chứng thấp hơn (0/60 và 1/65).

Phân tích đa biến trên 12 nghiên cứu trước đây cho thấy, các biến chứng cũng thường xảy ra nhiều nhất ở bàng quang, niệu quản, kể đến là trực tràng và các mạch máu lớn, tỷ lệ các biến chứng xảy ra tương đương với tỷ lệ biến chứng ở nhóm bệnh nhân được mổ mở.

Khi tổn thương các mạch máu lớn, các tác giả đều khuyến cáo phải chuyển sang mổ bụng mở để sửa chữa tổn thương.

Trong loạt ca phẫu thuật nội soi của chúng tôi, không có trường hợp nào có nhiễm trùng ổ bụng hay nhiễm trùng vết mổ. Điều này đúng với các nhận định của các nghiên cứu trước: phẫu thuật nội soi có tỷ lệ nhiễm trùng sau mổ rất thấp.

Bờ phẫu thuật an toàn

Một số tác giả cho rằng phẫu thuật nội soi sử dụng dụng cụ đẩy lòng tử cung gây khó khăn cho việc ước lượng độ dài âm đạo khi cắt, hơn nữa có thể gây rơi vãi tế bào bươu, đặc biệt khi phẫu thuật mở vào âm đạo, bề mặt bươu sẽ bị áp lực của khí CO2 làm phát tán tế bào bươu; Cần cân nhắc sự an toàn rìa cắt khi áp dụng phẫu thuật nội soi thay thế cho mổ mở.

Chúng tôi hạn chế sự rơi vãi tế bào bươu trong âm đạo bằng cách khâu kín cổ tử cung và cột cổ định vào dụng cụ đẩy tử cung và âm đạo được che chắn bằng 1 ống dẫn polymere vô trùng.

Nghiên cứu của Puntamabekar năm 2007 tại Canada trên 216 bệnh nhân cho thấy có 7 bệnh nhân tái phát sau 36 tháng điều trị.

Nghiên cứu của Spirtos năm 2002 trên 78 bệnh nhân tại Đại Học Stanford, Mỹ cho thấy có 3 bệnh nhân có rìa cắt âm đạo còn tế bào bươu trên vi thể. Tỷ lệ tái phát là 5%.

Nghiên cứu của Pellegrino trên 107 bệnh nhân năm 2008, sau 30 tháng theo dõi, có 11 bệnh nhân bị tái phát.

Loạt ca của chúng tôi không có ca nào rìa diện cắt và chu cung còn bấu vụn vi thể.

Vi kỹ thuật mổ nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu 2 bên mới được triển khai trong thời gian gần đây, số lượng ca phẫu thuật còn ít và hạn chế về thời gian theo dõi, do đó chúng tôi chưa ghi nhận được tỷ lệ tái phát và đánh giá tiên lượng sống còn của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm khá an toàn và có thể thực hiện tốt. Đây là một kỹ thuật điều trị an toàn và hiệu quả trong xếp giai đoạn và điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm.

Kỹ thuật nội soi có thuận lợi là giúp giảm mất máu và bệnh nhân hồi phục nhanh, an toàn về độ rộng phẫu thuật, với chi phí phẫu thuật chấp nhận được.

Đem lại chất lượng cuộc sống tốt hơn: ít đau trở lại ngay sinh hoạt bình thường hàng ngày. Tính thẩm mỹ cao nhất là bệnh nhân còn trẻ, giúp bệnh nhân tự tin hòa nhập cộng đồng.

Để đánh giá thêm về tiên lượng và tỷ lệ tái phát, như các nghiên cứu khác trên thế giới đã báo cáo cho kết quả tốt tương tự phẫu thuật mở mổ, chúng tôi sẽ tiến hành thêm nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian dài hơn, giúp đánh giá hiệu quả điều trị chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abu-Rustum NR et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecologic Oncology*. 2003;91(2):402-9.
2. Bogani G et al. Laparoscopic versus open abdominal management of cervical cancer: long-term results from a propensity-matched analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(5):857-62.
3. Chen Y et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2847-55.
4. Chong GO et al. Robot versus laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a comparison of the intraoperative and perioperative

results of a single surgeon's initial experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(6):1145-9.

5. Ditto A et al. Implementation of laparoscopic approach for type B radical hysterectomy: a comparison with open surgical operations. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(1):34-9.
6. Frumovitz M et al. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early stage cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):96-102.
7. Kong TW et al. Comparison of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy for FIGO stage IB and IIA cervical cancer with tumor diameter of 3 cm or greater. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2):280-8.
8. Lee YS et al. Robot-assisted total preservation of the pelvic autonomic nerve with extended systematic lymphadenectomy as part of nervesparing radical hysterectomy for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(6):1133-8.
9. Li G, Yan X, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):176-80.
10. Lim YK, Chia YN, Yam KL. Total laparoscopic Wertheim's radical hysterectomy versus Wertheim's radical abdominal hysterectomy in the management of stage I cervical cancer in Singapore: a pilot study. *Singapore Med J*. 2013;54(12):683-8.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie diagnostik, therapie und nachsorge der patientin mit zervixkarzinom, Langversion 1.0. 2014.
12. Malzoni M et al. Total laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our experience. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1316-23.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cervical Cancer. Version 1.2014. 2014.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer. NICE interventional procedure guidance [IPG338]. 2010.

VAI TRÒ CỦA UNG BƯỚU NỘI KHOA TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG KHÔNG BIỂU MÔ.

VÕ THỊ NGỌC DIỆP¹, NGUYỄN HOÀNG QUÝ²

TÓM TẮT

Ung thư buồng trứng không biểu mô (UTBTKBM) chiếm tỉ lệ khoảng 10 % trong tất cả các loại ung thư buồng trứng. Hai nhóm UTBTKBM thường gặp nhất là bướu tế bào mầm (BTBM) và bướu đệm dây sinh dục (BĐDSD). Bên cạnh đó còn có các nhóm ít gặp hơn như carcinôm tế bào nhỏ buồng trứng và sarcôm buồng trứng với mức độ ác tính cao, diễn tiến lâm sàng rầm rộ và tiên lượng rất xấu. Trong khi BTBM có tiên lượng tốt với tỉ lệ chữa khỏi hoàn toàn xấp xỉ 90 -100% ở giai đoạn sớm, thì BĐDSD lại có tiên lượng xấu tỉ lệ tái phát lại khá cao. Trong bài tổng quan y văn này, chúng tôi sẽ đi sâu vào vai trò của ung bướu nội khoa trên nhóm bệnh nhân này.

ABSTRACT

Role of medical oncology in non-epithelial ovarian cancer treatment

Non-epithelial ovarian cancer (NEOC) accounts for approximately 10% in ovarian cancer. Ovarian germ cell tumors (GCT) and ovarian sex-cord stromal tumors (SCST) are highly prevalent in NEOC. Apart from those, small cell carcinomas of the ovary and ovarian sarcomas are rare and high malignancy grade, clinical aggressive and very poor prognostic. While GCT has a good prognostic with 90%-100% of curative prevalent, SCST has a poor prognostic with high recurrence. In this review, we aim at focusing on the role of medical oncology in NEOC

GIỚI THIỆU

Dịch tễ - lâm sàng

Ung thư buồng trứng không biểu mô (UTBTKBM) chiếm khoảng 10-15% trong các trường hợp ung thư buồng trứng^[1,2]. Trong khi bướu tế bào mầm (BTBM) ác tính thường gặp ở phụ nữ trẻ chiếm khoảng 5%, thì bướu đệm dây sinh dục (BĐDSD) thường gặp ở lứa tuổi trung niên và sau mãn kinh chiếm khoảng 3-5% trong các loại giải phẫu bệnh ung thư buồng trứng. Các dạng khác hiếm gặp hơn như cacrcinôm tế bào nhỏ và sarcôm buồng trứng chiếm khoảng 1%. Tỉ lệ phát hiện hàng năm đối với BTBM là 3.7/1000 000 và 2.1/1000 000 phụ nữ đối với BMĐDSD^[2].

Phần lớn bệnh nhân thường không có triệu chứng đau, bướu lớn chậm nhưng diễn tiến trên lâm sàng khi phát hiện bệnh thường rầm rộ. Không giống như BTBM thường xuất hiện ở cả 2 buồng trứng, BĐDSD và bướu tế bào steroid thường xuất hiện chỉ ở 1 bên. Đặc biệt trong nhóm BĐDSD thì bướu tế bào hạt thiếu niên, bướu tế bào Sertoli và bướu tế bào Sertoli-Leydig thường xuất hiện trong độ tuổi từ 10 đến 19 tuổi và nữ trẻ. Chính vì vậy việc phát hiện

chẩn đoán sớm, có ý nghĩa quan trọng trong chiến lược điều trị bảo tồn chức năng sinh sản của phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ^[2].

BĐDSD và bướu tế bào steroid có khả năng tiết ra một lượng lớn hóc môn nội tiết steroid. Trong nhóm này, bướu tế bào hạt thường có đặc điểm tiết nhiều estrogen, ngược lại bướu tế bào Steroli-Leydid sẽ thường tiết nhiều androgens có thể biểu hiệu trên lâm sàng với các triệu chứng liên quan đến hệ nội tiết. Bên cạnh đó, nhóm carcinôm tế bào nhỏ buồng trứng thường liên quan đến tình trạng đến biểu hiện lâm sàng của tình trạng tăng canci máu^[2].

Chẩn đoán

Bên cạnh việc khám lâm sàng, thì các công cụ chẩn đoán hình ảnh học như siêu âm, CT-scan sẽ là công cụ hữu ích cho hỗ trợ chẩn đoán. Trên bệnh nhân nữ trẻ, xét nghiệm các dấu ấn sinh học bướu như beta-hCG, AFP và LDH cũng luôn được đặt ra. Inhibin B được tiết ra từ các bướu tế bào hạt cũng là một dấu ấn đặc hiệu hỗ trợ chẩn đoán. CA 125 cần được khảo sát trước mổ. Tuy nhiên, các dấu ấn này chỉ có giá trị gợi ý chẩn đoán, việc chẩn đoán xác định cần dựa vào giải phẫu mô bệnh học, hay hóa

¹ BSCCKII. Khoa Nội 1-Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² ThS.BS. Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

mô miễn dịch kèm theo trong những trường hợp khó khăn trong chẩn đoán xác định nguồn gốc của tế bào buồng^[3].

Mô bệnh học – sinh học phân tử UTBTKBM

Buồng trứng không biểu mô thường có nguồn gốc từ các tế bào chuyên biệt khác nhau của buồng trứng như tế bào mầm, tế bào hạt, tế bào vỏ, các nguyên bào sợi đệm và tế bào steroid, một số loại khác ít gặp hơn là các tế bào trung mô. Phân lớp theo WHO 2014 cho thấy sự đa dạng về mặt hình thái giải phẫu bệnh của nhóm UTBTKBM. Việc chẩn đoán chính xác giải phẫu bệnh học có giá trị tiên lượng và góp phần hướng dẫn điều trị vì một số UTBTKBM có tiên lượng rất tốt, nhạy với hóa trị, và có thể bảo tồn được chức năng sinh sản cho bệnh nhân.

Tuy nhiên, có những đặc điểm mô bệnh học không điển hình để chẩn đoán, việc sử dụng hóa mô miễn dịch hay lai tại chỗ có huỳnh quang sẽ hỗ trợ chẩn đoán xác định. Sall4, OCT 3/4 và SOX2 là những phân tử giúp xác định nguồn gốc của các buồng nghịch mầm, buồng túi noãn hoàng và carcinôm phôi trong nhóm buồng tế bào mầm. Inhibin alpha, calretinin và FOXL2 sẽ giúp chẩn đoán trong các buồng tế bào hạt^[2].

Tiên lượng

Ngoài việc tiên lượng bệnh theo phân độ TNM và FIGO^[4], các yếu tố tiên lượng khác trên lâm sàng cũng giúp gợi ý trong chiến lược điều trị và theo dõi lâu dài cho bệnh nhân. Tuổi lúc chẩn đoán là một yếu tố tiên lượng. Đối với buồng tế bào mầm, nếu chẩn đoán ở độ tuổi chưa dậy thì hay sau 45 tuổi thì tiên lượng kém hơn nhóm tuổi khác. Đối với BMĐSD, tuổi trên 50 thường có tiên lượng bệnh kém. Đối với carcinôm tế bào nhỏ, tuổi trên 30, canci bình thường trước phẫu thuật, buồng dưới 10cm, không có sự hiện diện của tế bào lớn thì tiên lượng sẽ thuận lợi hơn so với nhóm không có những đặc điểm kể trên^[2,5].

Chính vì sự đa dạng về hình thái giải phẫu bệnh, cũng như tiên lượng bệnh khác nhau tùy thuộc vào các yếu tố trên lâm sàng cận lâm sàng trước mổ, tình trạng buồng trong quá trình phẫu thuật, nên việc điều trị hỗ trợ sau mổ bằng ung bướu nội khoa giữ một vai trò ý nghĩa trong việc điều trị khỏi, bảo tồn chức năng sinh sản, hay kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ đối với UTBTKBM. Trong phần kế tiếp của tổng quan, chúng tôi sẽ trình bày về vai trò của ung bướu nội khoa trong điều trị hỗ trợ hay trong điều trị bệnh tái phát, tiến triển sau phẫu thuật, hoặc đã tiến xa ngay lúc đầu chẩn đoán.

UNG BƯỚU NỘI KHOA TRONG UTBTKBM

Bên cạnh tầm quan trọng của phẫu thuật ung bướu phụ khoa, vai trò của hình ảnh học và giải phẫu bệnh học trong chẩn đoán xác định, thì vai trò của ung bướu nội khoa cũng có ý nghĩa trong việc điều trị UTBTKBM ở cả giai đoạn sớm trong điều trị hỗ trợ, lẫn cả giai đoạn tiến xa di căn trong điều trị triệu chứng hay cứu vớt. Chiến lược điều trị phối hợp đa chuyên khoa nhằm mang lại lợi ích lâu dài cho bệnh nhân, đặc biệt đối với phụ nữ trẻ đang còn trong độ tuổi sinh sản, điều trị bảo tồn cơ quan sinh sản luôn được đặt ra trong những tình huống lâm sàng cụ thể trên cơ sở cân nhắc những lợi ích cũng như biến cố có thể xảy ra trong quá trình điều trị. Chúng tôi sẽ tổng hợp vai trò của ung bướu nội khoa trong giai đoạn sớm và giai đoạn muộn của nhóm bệnh lý này.

Giai đoạn sớm

Buồng tế bào mầm

Khoảng từ 60 – 70% buồng tế bào mầm được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, tiên lượng tốt, sống còn không bệnh chiếm tới 90%. Hóa trị hỗ trợ từ giai đoạn IB/C, tuy nhiên ngoại trừ buồng nghịch mầm giai đoạn IA không hóa trị, thì buồng quái không trưởng thành giai đoạn IA kèm theo Grade 3 có chỉ định hóa trị, các buồng tế bào mầm khác ở giai đoạn IA như buồng túi noãn hoàng hiện vẫn còn nhiều quan điểm trái chiều trong việc ủng hộ hóa trị hay hạn chế hóa trị. Cá thể hóa từng trường hợp lâm sàng cụ thể nhằm mang lại hiệu quả lợi ích lâu dài cho bệnh nhân cần được đặt ra trong những trường hợp này. (ESMO và Bussio).

Hóa trị với phác đồ sử dụng kết hợp Bleomycin/ Etoposide/ Cisplatin (BEP) là lựa chọn được ưu tiên đặc biệt với nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân trên 40 tuổi, có vấn đề về bệnh lý hô hấp mãn tính, việc lựa chọn phác đồ có Bleomycine sẽ làm nặng thêm tình trạng tổn thương của phổi do độc tính gây xơ hóa phổi Bleomycine. Phác đồ được lựa chọn trong trường hợp này chỉ có EP mà không có Bleomycine^[2,3].

Buồng đệm dây sinh dục (BĐSD)

Có khoảng từ 60%–95% BĐSD được chẩn đoán ở giai đoạn sớm. Ngoại trừ buồng tế bào hạt giai đoạn IA có tiên lượng rất tốt và không cần điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật, thì các buồng đệm dây sinh dục khác vẫn còn nhiều ý kiến chưa cùng quan điểm về việc nên hay không hóa trị hỗ trợ. Tuy nhiên, tính đến thời điểm hiện tại, việc hóa trị hỗ trợ vẫn được ưu tiên lựa chọn hơn. Phác đồ hóa trị có platin vẫn là lựa chọn nền tảng trong các phác đồ. Bên cạnh phác đồ BEP, hóa trị thay thế bằng Paclitaxel kết hợp Carboplatin hay Etoposide kết hợp Cisplatin,

Cyclophosphamide/ Doxorubicin/ Cisplatin (CAP), hoặc chỉ là đơn chất platin. Bleomycin không được khuyến cáo cho bệnh nhân trên 40 tuổi trong chọn lựa điều trị bướu đệm dây sinh dục^[1,2].

Carcinôm tế bào nhỏ buồng trứng nhóm có tăng calci máu

Hiện tại chưa có thống nhất điều trị đối với carcinôm tế bào nhỏ kèm tăng calci máu. Phối hợp trị liệu đa mô thức với phẫu thuật, hóa trị, đồng thời có thể xạ trị. Nghiên cứu 47 trường hợp lâm sàng tế bào nhỏ buồng trứng, nhóm bệnh nhân có hóa xạ trị có tiên lượng tốt hơn so với các nhóm điều trị khác không có xạ. Mặc dù carcinôm tế bào nhỏ buồng trứng nhạy với hóa trị nhưng lại có mức độ tái phát rất cao. Lựa chọn phác đồ chủ yếu dựa vào những phác đồ trong ung thư phổi tế bào nhỏ. Phác đồ kết hợp Cisplatin và Etoposide được xem như lựa chọn hợp lý nhất. Đặc biệt, trong thời gian gần đây, sử dụng hóa trị liều cao cho nhóm bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân cho thấy cũng mang lại sống còn tốt hơn^[2,6].

Giai đoạn tiến xa lúc chẩn đoán, hoặc tiến triển tái phát trong và sau điều trị.

Bướu tế bào mầm

Bên cạnh vai trò của phẫu thuật giảm tổng khối bướu, hóa trị bằng BEP x 4 chu kỳ. Ngoài ra các phác đồ hóa trị khác thay thế như EP nếu bệnh nhân trên 40 tuổi. Ở nhóm bệnh nhân đề kháng với platin (tiến triển bệnh trên 4-6 tuần sau khi dứt hóa trị), phác đồ có chứa Vincristin/ Actinomycin D/ Cyclophosphamide hay Paclitaxel/ Gemcitabine, hoặc Gemcitabine/ Oxaliplatin cũng được khuyến cáo lựa chọn. Hóa trị liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân cũng được nghiên cứu trên bướu tế bào mầm tái phát cho thấy có hiệu quả trên sống còn toàn bộ trong nghiên cứu của Reddy và cộng sự^[7].

Các liệu pháp nhắm trúng đích khác như sử dụng ức chế tyrosin kinase, ức chế tăng sinh mạch máu hay gần đây nhất là liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đang được nghiên cứu với hứa hẹn trong tương lai sẽ mở ra nhiều cơ hội mới cho nhóm bệnh nhân này.

Bướu đệm dây sinh dục

Hóa trị với phác đồ BEP x 3 chu kỳ hay Carboplatin/ Paclitaxel x 6 chu kỳ được khuyến cáo cho nhóm bệnh nhân bướu đệm dây sinh dục tái phát. Nhóm bệnh nhân bướu tế bào steroid, tái phát sau phẫu thuật, ngoài sử dụng BEP, thì phác đồ có nhóm taxan kết hợp với platin cũng được khuyến cáo sử dụng.

Đối với bệnh nhân bướu tế bào hạt thường có tăng biểu hiện các thụ thể hormone steroide, việc sử dụng đồng vận GnRH, tamoxiphen, progestin và ức chế aromatase cũng được nghiên cứu và cho thấy có hiệu quả. Trong nghiên cứu của Van Meurs, sử dụng liệu pháp hormone cho thấy có đáp ứng toàn phần là 25.8% và đáp ứng một phần là 45.2%. Nghiên cứu pha II PARAGON đang tiếp tục về vai trò của ức chế aromatase trên nhóm bệnh nhân bướu tế bào hạt tái phát^[8].

Bên cạnh hóa trị và liệu pháp nội tiết, sử dụng ức chế tăng sinh mạch cũng đang được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha II ALIENORENGOT-ov7/ GINECO đang được tiến hành nhằm đánh giá lợi ích lâm sàng khi thêm Bevacizumab vào trong phác đồ điều trị hàng tuần với Paclitaxel, theo sau là điều trị duy trì bằng Bevacizumab^[9].

Carcinôm tế bào nhỏ buồng trứng kèm tăng calci máu

Tái phát sau điều trị carcinôm tế bào nhỏ đặt ra nhiều thách thức cho các nhà lâm sàng vì tiên lượng thường rất xấu và âm ỉ. Hóa trị triệu chứng bằng phác đồ kết hợp cyclophosphamide/ Doxorubicin/ Vincristin. Có những báo cáo ca lâm sàng về sử dụng phác đồ trong ung thư phổi tế bào nhỏ cho ung thư buồng trứng tế bào nhỏ như EP hay Topotecan trong những trường hợp cứu vớt. Tính đến hiện tại, chưa có liệu pháp nhắm trúng đích nào được thử nghiệm trên nhóm này^[2].

KẾT LUẬN

Ung thư buồng trứng không biểu mô tuy không thường gặp nhiều trên lâm sàng như ung thư buồng trứng biểu mô nhưng việc chẩn đoán sớm, điều trị phối hợp liên chuyên khoa, đa mô thức sẽ mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân. Nếu nhóm bướu tế bào mầm có tiên lượng tốt ở giai đoạn sớm với sống còn toàn bộ gần xấp xỉ 90% - 100% thì bướu dây sinh dục có tiên lượng xấu hơn. Vai trò của phẫu thuật bảo tồn chức năng sinh sản và hóa trị hỗ trợ trong những giai đoạn sớm mang lại lợi ích cho bệnh nhân, đặc biệt là nhóm phụ nữ trẻ trong độ tuổi sinh sản. Vai trò của xạ trị trong carcinôm tế bào nhỏ buồng trứng cho thấy mang lại lợi ích trên bệnh nhân. Trong giai đoạn tái phát di căn, hóa trị triệu chứng và cứu vớt cũng như phẫu thuật giảm tổng khối bướu cho thấy mang lại sống còn cho bệnh nhân, đặc biệt với sự phát triển của sinh học phân tử cùng với các đích nhắm phân tử đang được nghiên cứu hứa hẹn sẽ mang lại lợi ích lâu dài cho bệnh nhân. Các nghiên cứu tại Việt Nam trong thời gian sắp tới sẽ giúp cho có một cái nhìn tổng quan về nhóm bệnh lý ít gặp này.

Điều trị ung thư nói chung, và đặc biệt là ung thư buồng trứng nói riêng và các phân nhóm ung thư buồng trứng hiếm đã và đang cho thấy vai trò của phối hợp đa chuyên khoa của trị liệu đa mô thức kết hợp. Bên cạnh phẫu thuật ung bướu phụ khoa, nội khoa ung thư, hình ảnh học giải phẫu bệnh, thì vai trò của sản khoa trong chiến lược bảo tồn chức năng sinh sản (phẫu thuật, bảo quản phôi) cũng có ý nghĩa hết sức quan trọng. Cá thể hóa điều trị dựa vào từng tình huống, hoàn cảnh kinh tế xã hội cụ thể của từng bệnh nhân nhằm tối ưu hóa điều trị cho bệnh nhân trong kỷ nguyên của chẩn đoán và điều trị y khoa chính xác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. S. Boussios, M. Moschetta, G. Zarkavelis, A. Papadaki, A. Kefas, and K. Tatsi, "Ovarian sex-cord stromal tumours and small cell tumours: Pathological, genetic and management aspects," *Crit. Rev. Oncol. Hematol*, vol. 120, pp. 43–51, Dec. 2017.
2. I. Ray-Coquard et al., "Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, Apr. 2018.
3. S. Boussios, G. Zarkavelis, E. Seraj, I. Zerdes, K. Tatsi, and G. Pentheroudakis, "Non-epithelial Ovarian Cancer: Elucidating Uncommon Gynaecological Malignancies," *Anticancer Res.*, vol. 36, no. 10, pp. 5031–5042, 2016.
4. J. Prat and FIGO Committee on Gynecologic Oncology, "FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication," *J. Gynecol. Oncol.*, vol. 26, no. 2, pp. 87–89, Apr. 2015.
5. N. S. Reed et al., "Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian small cell cancers," *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.*, vol. 24, no. 9 Suppl 3, pp. S30–34, Nov. 2014.
6. D. Callegaro-Filho et al., "Small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type (SCCOHT): A review of 47 cases," *Gynecol. Oncol.*, vol. 140, no. 1, pp. 53–57, Jan. 2016.
7. N. Reddy Ammakkanavar, D. Matei, R. Abonour, and L. H. Einhorn, "High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*, vol. 33, no. 2, pp. 226–227, Jan. 2015.
8. H. S. van Meurs, L. R. C. W. van Lonkhuijzen, J. Limpens, J. van der Velden, and M. R. Buist, "Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: a systematic review," *Gynecol. Oncol.*, vol. 134, no. 1, pp. 196–205, Jul. 2014.
9. "Efficacy and Safety of Bevacizumab (Avastin®) Combined to Weekly Paclitaxel Followed by Bevacizumab (Avastin®) Alone in Patients With Relapsed Ovarian Sex-cord Stromal Tumours (ALIENOR) - Full Text View - ClinicalTrials.gov." [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01770301>. [Accessed: 29-Sep-2018].

KẾT QUẢ ÁP DỤNG LIỆU PHÁP ỨC CHẾ ANDROGEN KẾT HỢP BIPHOSPHONATE ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT DI CĂN XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

LA VÂN TRƯỜNG¹, TRẦN VĂN TÔN²

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt là một trong những ung thư hay gặp. Theo Globocan 2012, ước tính năm 2012 toàn thế giới có khoảng 1.094.916 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt mới mắc với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 30,7/100.000 dân; có khoảng 307.481 bệnh nhân tử vong do ung thư tuyến tiền liệt với tỷ lệ tử vong chuẩn theo tuổi là 7,8/100.000 dân. Tại Việt Nam, ước tính năm 2012 có khoảng 1.275 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt mới mắc với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 3,4/100.000 dân; có khoảng 872 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt tử vong với tỷ lệ tử vong chuẩn theo tuổi là 2,5/100.000 dân^[1].

Cũng như phần lớn các bệnh ung thư khác, chiến lược điều trị ung thư tuyến tiền liệt là điều trị đa mô thức, phối hợp nhiều phương pháp điều trị: phẫu thuật, tia xạ, ỨC CHẾ ANDROGEN, HÓA CHẤT, ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH... Lựa chọn điều trị cụ thể căn cứ vào giai đoạn bệnh, mức nguy cơ, các yếu tố tiên lượng, kỳ vọng sống thêm, tình trạng bệnh nhân... Đối với các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn, cho đến nay, liệu pháp ỨC CHẾ ANDROGEN vẫn là phương pháp điều trị chính.

Mặc dù tại thời điểm chẩn đoán chỉ khoảng 5% ung thư tuyến tiền liệt có di căn xa, nhưng khoảng 90% những bệnh nhân này có di căn xương. Di căn xương là yếu tố tiên lượng xấu^[2]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả việc áp dụng liệu pháp ỨC CHẾ ANDROGEN KẾT HỢP BIPHOSPHONATE ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT DI CĂN XƯƠNG MỚI CHẨN ĐOÁN, CHƯA ĐIỀU TRỊ.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Là 44 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương điều trị tại BVTWQĐ 108. Thu thập bệnh nhân nghiên cứu từ tháng 7/2010 đến tháng 12/2017. Thu thập số liệu từ tháng 7/2010 đến tháng 7/2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt dựa trên kết quả sinh thiết mô.

Chẩn đoán di căn xương dựa trên triệu chứng lâm sàng, xạ hình xương và/hoặc MRI.

Mới chẩn đoán, chưa điều trị.

Tình trạng toàn thân 0 – 2 điểm.

Không có chống chỉ định điều trị Zoladex, Diphereline, Casodex và pamisol.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt không có di căn xương.

Bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương đã được điều trị trước đó.

Tình trạng toàn thân > 2 điểm.

Không thực hiện đầy đủ kế hoạch nghiên cứu.

Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi dọc

Các bước nghiên cứu

Đánh giá bệnh nhân trước nghiên cứu: các bệnh nhân nghiên cứu được khám lâm sàng, hoàn chỉnh các xét nghiệm thường quy, xét nghiệm PSA, chụp cắt lớp vi tính hoặc MRI bụng-tiểu khung, xạ hình xương, chụp MRI xương trường hợp lâm sàng và xạ hình xương nghi ngờ.

Điều trị: điều trị ỨC CHẾ ANDROGEN + pamisol. Cụ thể như sau:

+ Phẫu thuật + Casodex 50mg/ngày + Pamisol 90mg/tháng hoặc

+ Đồng vận LHRH (Zoladex; Diphereline)/28 ngày + Casodex 50mg/ngày + Pamisol 90mg/tháng.

¹ Phụ trách Khoa Chống đau và Chăm sóc giảm nhẹ - Viện Ung thư Quân đội - Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108

² ThS. Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Quân Y 103 - Học viện Quân Y

Theo dõi trong quá trình điều trị: khám lâm sàng mỗi chu kỳ 4 tuần; xét nghiệm PSA mỗi 4 tuần hoặc khi nghi ngờ tiến triển; Xạ hình xương mỗi 12 tuần hoặc khi nghi ngờ tiến triển; CT/MRI mỗi 12 tuần hoặc khi nghi ngờ tiến triển.

Điều trị khi kháng cắt tinh hoàn: các bệnh nhân kháng cắt tinh hoàn được điều trị hóa chất hoặc tiếp tục ức chế androgen + abirateron hoặc chăm sóc giảm nhẹ.

Nội dung nghiên cứu

Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng

+ Tuổi: chia làm 3 mức: < 65 tuổi; 65 - 75 tuổi và > 75 tuổi.

+ Triệu chứng đường tiết niệu dưới: đánh giá rối loạn tiểu tiện theo thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế (International Prostate Symptom Score - IPSS).

+ Đau xương: đánh giá mức độ đau theo thang điểm đau dạng số (pain score 0 - 10 numerical rating).

+ Tình trạng toàn thân: đánh giá tình trạng toàn thân theo ECOG.

+ Bệnh kết hợp: tim mạch, đái đường, hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, bệnh khác...

Nghiên cứu một số đặc điểm xét nghiệm

+ PSA tại thời điểm chẩn đoán: chia làm 3 mức: < 10; 10 – 20; > 20.

+ Điểm Gleason: chia làm 5 nhóm: nhóm 1: ≤ 6 điểm (≤ 3 + 3); nhóm 2: 7 điểm (3 + 4); nhóm 3: 7 điểm (4 + 3); nhóm 4: 8 điểm (4 + 4, 3 + 5 và 5 + 3); nhóm 5: 9 hoặc 10 điểm (4 + 5, 5 + 4 và 5 + 5).

+ Tổn thương xương: vị trí di căn (xương cột sống, xương chậu, xương khác); thể tích di căn đánh giá theo tiêu chuẩn CHAARTED. Cụ thể: thể tích cao khi: ≥ 4 tổn thương xương (ít nhất có 1 tổn thương ở ngoài cột sống và khung chậu) và/ hoặc di căn tạng.

+ Giai đoạn cTNM: Đánh giá theo hệ thống phân loại giai đoạn TNM cho tuyến tiền liệt ấn bản thứ 7 năm 2017 của AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Nghiên cứu phác đồ điều trị

Chia làm 2 nhóm: cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật và nội khoa.

Nghiên cứu đáp ứng điều trị:

Đánh giá đáp ứng theo khuyến cáo của PCWG (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group) 1 và 2^{[3],[4]}. Cụ thể như sau:

Tiêu chuẩn đạt cắt tinh hoàn (phẫu thuật hoặc dùng thuốc): mức testosterone máu < 20ng/dl (1,7nmol/L).

Đáp ứng sinh học

+ Đáp ứng (một phần): giảm ≥ 50% so với trước điều trị (sau 12 tuần).

+ Không đáp ứng: không đạt tiêu chuẩn đáp ứng (sau 12 tuần).

PSA nadir (thấp nhất): mức PSA thấp nhất đạt được trong quá trình điều trị.

Nghiên cứu thời gian sống thêm

+ Sống thêm không tiến triển: tính từ khi đưa vào thử nghiệm, điều trị đạt lui bệnh đến khi bệnh tiến triển trở lại. Xác định bệnh tiến triển khi:

Tái phát sinh học: PSA tiến triển sau đáp ứng điều trị ≥4ng/ml và tăng liên tục > 25% mỗi 3 lần xét nghiệm liên tiếp cách nhau 1 tuần hoặc:

Xem là bệnh tiến triển khi xuất hiện tổn thương xương mới bất chấp các tiêu chuẩn khác.

Xem là bệnh tiến triển khi tổn thương tạng tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) bất chấp các tiêu chuẩn khác.

+ Sống thêm toàn bộ: tính từ khi đưa vào thử nghiệm đến khi tử vong.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu thuận tiện.

Xử lý số liệu nghiên cứu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Mayer.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 65	14	31,1
	65- 75	20	44,1
	>75	10	22,1
IPSS	0 – 7 điểm	12	27,3
	8 – 19 điểm	12	27,3
	20 – 35 điểm	20	45,5
Đau xương	0 điểm	22	50,0
	1 – 4 điểm	8	18,2
	5 – 7 điểm	12	27,3

	8 – 10 điểm	2	4,5
Tình trạng toàn thân	0 điểm	27	61,4
	1 điểm	15	34,1
	2 điểm	2	4,5
Bệnh kết hợp	Không	34	72,3
	Có	10	27,7
	Tim mạch	8	18,2
	Đái đường	6	13,6
	Hô hấp	3	6,8
	Khác	1	2,3

Đặc điểm xét nghiệm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm bệnh nhân nghiên cứu

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
PSA trước điều trị	< 10	1	2,3
	10 - <20	5	11,4
	≥20	38	86,4
Gleason	≤ 6	9	20,5
	3 + 4	6	13,6
	4 + 3	6	13,6
	8	13	29,6
	9 + 10	10	22,7
cT	T1	2	4,5
	T2	6	13,6
	T3	17	38,7
	T4	19	43,2
N	N0	34	77,3
	N1	10	22,7
M	M1b	34	77,3
	M1c	10	22,7
Tổn thương xương	X. cột sống	39	88,6
	Xương chậu	34	77,3
	Xương khác	32	72,7
	LVD	13	29,5
	HVD	31	70,5
Di căn xa ngoài xương	Hạch	3	6,8
	Phổi	4	9,0
	Gan	2	4,5
	Vị trí khác	2	4,5

Phân bố bệnh nhân theo phác đồ điều trị

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo phác đồ điều trị

Phác đồ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật + Casodex + Pamisol	22	50
Đồng vận LHRH + Casodex + Pamisol	22	50

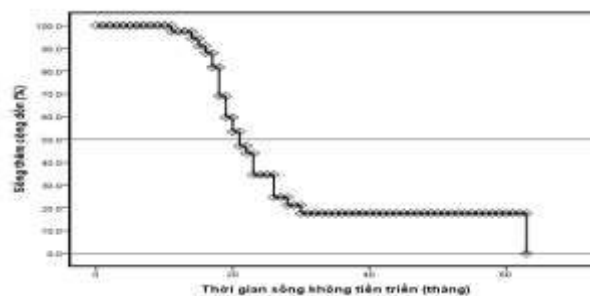
Đáp ứng với điều trị

Bảng 4. Đáp ứng với điều trị

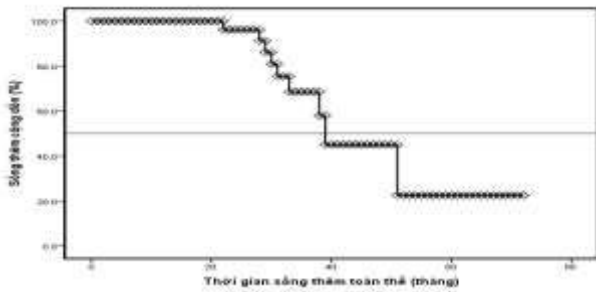
Chi tiêu	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Testosterol (nmol/L)	< 1,7	42	95,4
	≥ 1,7	02	4,6
Đáp ứng PSA	Đáp ứng	42	95,4
	K. đáp ứng	2	4,6
PSA nadir (ng/ml); n=37	Nhỏ nhất	0,00	
	Lớn nhất	>154	
	≤ 4	25	67,6
	>4	12	32,4

Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm không tiến triển: Có 42 bệnh nhân đáp ứng điều trị. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 24 bệnh nhân đã tiến triển. Bệnh nhân theo dõi ngắn nhất là 8 tháng, bệnh nhân theo dõi dài nhất là 71 tháng, thời gian theo dõi trung bình là 24,5 tháng. Thời gian sống thêm không sự kiện của 42 bệnh nhân nghiên cứu là thể hiện ở biểu đồ 1. Sống không sự kiện trung vị là 20,54 tháng.



Thời gian sống thêm toàn thể: tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 6 bệnh nhân tử vong trong số 44 bệnh nhân đánh giá được. Bệnh nhân theo dõi ngắn nhất là 8 tháng, bệnh nhân theo dõi dài nhất là 71 tháng, thời gian theo dõi trung bình là 25,2 tháng. Thời gian sống thêm toàn thể của 44 bệnh nhân nghiên cứu thể hiện ở biểu đồ 2. Sống thêm toàn thể trung vị là 38,6 tháng.



BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng

Trong 44 bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu chỉ có 31,1% bệnh nhân từ <65 tuổi. Gần 30% bệnh nhân nghiên cứu có bệnh kết hợp, trong đó 18,2% có bệnh tim mạch, 6% có bệnh đái đường. Có 17 bệnh nhân (38,6%) tình trạng toàn thân 1-2 điểm. Eberhard Varenhorst và cộng sự nghiên cứu ở 915 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương có 47,4% bệnh nhân 65 -74 tuổi, 38% bệnh nhân ≥ 75 tuổi, 10,4% có bệnh tim mạch và 45,5% bệnh nhân có tình trạng toàn thân 1-3 điểm^[5]. Như vậy khoảng 2/3 số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương có tuổi cao trong khi khoảng 1/3 có bệnh kết hợp và gần một nửa có tình trạng toàn thân kém. Các bệnh nhân tuổi cao, có bệnh kết hợp, tình trạng toàn thân kém sẽ gặp khó khăn khi điều trị kết hợp ức chế androgen và hóa chất.

Triệu chứng đường tiết niệu dưới (tiểu khó, tiểu nhiều lần...) và đau xương là các triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương. Ở nghiên cứu của chúng tôi có khoảng 50% bệnh nhân nghiên cứu có đau xương, trong đó 27,3% đau nặng và 4,5% đau khủng khiếp. Có 27,3% rối loạn tiểu tiện mức độ nhẹ, 27,3% mức độ vừa và 45,5% mức độ nặng. Cũng ở nghiên cứu của Eberhard Varenhorst và cộng sự, 58,6% trong số 915 bệnh nhân nghiên cứu có đau xương^[5]. Natsuo Tomita và cộng sự (2015) nghiên cứu ở 216 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn tại chỗ có 124 bệnh nhân (57,4%) rối loạn nhẹ, 70 bệnh nhân (32,4%) rối loạn vừa và 22 bệnh nhân (10,2%) rối loạn nặng^[6]. Tỷ lệ bệnh nhân rối loạn tiểu tiện mức độ nặng ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn ở nghiên cứu của Natsuo Tomita có lẽ do các bệnh nhân ở nghiên cứu của chúng tôi đều ở giai đoạn IV, đã có di căn xa. Đau xương và rối loạn tiểu tiện ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân.

Đặc điểm xét nghiệm

PSA là dấu ấn sinh học ung thư có giá trị sàng lọc, phân mức nguy cơ, đánh giá đáp ứng điều trị và theo dõi tái phát tiến triển. Ở nghiên cứu của chúng

tôi, một số bệnh nhân đi khám là do các triệu chứng của di căn (đau xương, hạch to, ho do di căn phổi...), một số bệnh nhân đi khám do các triệu chứng đường tiết niệu dưới (đái khó, đái ngắt ngừng, đái máu). Các bệnh nhân đều được xét nghiệm PSA, phát hiện PSA cao và sinh thiết tuyến tiền liệt qua đường hậu môn-trực tràng. Tại thời điểm chẩn đoán có đến 86,4% bệnh nhân có PSA ≥ 20 ng/ml. Omar Abdel-Rahman phân tích số liệu của SEER giai đoạn 2006 – 2014, trong 72.999 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, có 82,3% PSA < 10ng/ml, 12,9% PSA 10 - < 20ng/ml và 4,8% PSA ≥ 20 ng/ml^[7]. Giorgio Gandaglia và cộng sự cũng phân tích số liệu của SEER giai đoạn 1991 – 2009, ở 3093 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương, tại thời điểm chẩn đoán có 79,8% bệnh nhân có PSA ≥ 20 ng/ml, ở 442 bệnh nhân vừa có di căn xương vừa có di căn tạng có 84,4% PSA ≥ 20 ng/ml^[8]. Như vậy ung thư tuyến tiền liệt di căn thường có PSA ≥ 20 ng/ml.

Kazuhiro Nagao và cộng sự (2016) nghiên cứu ở 100 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương có 6 (6%) bệnh nhân gleason ≤ 6 điểm, 28 (28%) bệnh nhân gleason = 7 điểm, 66 (66%) bệnh nhân gleason ≥ 8 điểm^[11]. Ở 44 bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu có 52,3% bệnh nhân gleason ≥ 8 điểm. Ở nghiên cứu của Omar Abdel-Rahman, trong 72999 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, 40,6% gleason ≤ 6 điểm, 31,6% gleason 3 + 4 điểm, 13,3% gleason 4 + 3 điểm, 9,4% gleason 8 điểm và 5,1% gleason 9 + 10 điểm^[7].

Ở nghiên cứu của chúng tôi phần lớn bệnh nhân cT3 và cT4 (81,9%), tuy nhiên cũng có 4,5% cT1 và 13,6% cT2. Kết quả này cho thấy ngay cả khi u ở tuyến tiền liệt còn nhỏ vẫn có khả năng di căn xương. Kyo Chul Koo và cộng sự (2015) hồi cứu 248 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương có 27 bệnh nhân (11%) giai đoạn T2, 130 (52,4%) bệnh nhân giai đoạn T3 và 91 (36,6%) bệnh nhân giai đoạn T4^[9]. Maria J. Schymura và cộng sự (2014) phân tích số liệu SEER 2004 - 2010 cho thấy: năm 2010 có 56.946 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt. Trong đó giai đoạn T0 là 9 bệnh nhân (0,05%), T2 có 33.002 bệnh nhân (58,41%), T3 có 1377 bệnh nhân (2,43%), T4 có 516 bệnh nhân (0,91%) và Tx có 3.507 (6,21%) bệnh nhân^[10].

Nghiên cứu ở 2607 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV, Giorgio Gandaglia và cộng sự thấy có 91,1% có di căn xương, 8,7% có di căn hạch, 5,7% di căn phổi, 4,7% di căn gan, 1,8% di căn não, 1,3% di căn hệ tiêu hóa, 1,3% di căn ở bụng và sau phúc mạc, 0,6% di căn thận và thượng thận. Mặt khác trong số 3093 bệnh nhân có di căn xương có 422 (13,6%) bệnh nhân có cả di căn tạng^[8]. Trong 44 bệnh nhân có di căn xương chúng

tôi nghiên cứu có 3 (6,8%) bệnh nhân có cả di căn hạch xa và 8 (18,1%) bệnh nhân có cả di căn tạng. Tiên lượng thời gian sống thêm xấu dần theo thứ tự: di căn hạch xa, di căn xương, di căn tạng, di căn xương và di căn tạng^[8].

Folasire và cộng sự (2015) nghiên cứu ở 82 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương thấy 67% di căn nhiều xương, 33% di căn 1 xương. Các xương hay gặp di căn nhất là: cột sống (94% - trong đó 92,2% có di căn cột sống thắt lưng); khung chậu (67%); xương sườn (40%). Các xương ít gặp di căn là xương trụ (1%) và xương chày (1%). Điểm Gleason tại thời điểm chẩn đoán không có giá trị tiên đoán vị trí di căn xương^[12]. Hai vị trí di căn gặp nhiều nhất ở nghiên cứu của chúng tôi là xương cột sống (88,6%) và xương chậu (77,3%), 70,5% bệnh nhân nghiên cứu có khối lượng di căn cao. Christopher J. Sweeney và cộng sự (2015) nghiên cứu ở 790 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn, có 147 (18,6%) bệnh nhân có thể tích di căn thấp và 643 (81,4%) bệnh nhân có thể tích di căn cao^[13]. Một số thử nghiệm lâm sàng cho thấy thêm docetaxel vào phác đồ ức chế androgen kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn thể ở các bệnh nhân có thể tích di căn cao.

Phác đồ điều trị

Cho đến nay, điều trị ức chế androgen vẫn là điều trị chính đối với bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn. Cắt tinh hoàn bằng thuốc (đồng vận LHRH hoặc đối vận LHRH) và phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn hiệu quả như nhau^[14]. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy ức chế androgen tối đa (phối hợp cắt tinh hoàn bằng thuốc hoặc phẫu thuật với antiandrogen nhóm không steroid) cải thiện thời gian đến tiến triển và thời gian sống thêm, giảm nguy cơ tử vong. Ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương, phối hợp ức chế androgen với thuốc chống tiêu xương (Zoledronic) kéo dài thời gian đến kháng cắt tinh hoàn^[11]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, 50% bệnh nhân lựa chọn phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn và 50% lựa chọn cắt tinh hoàn bằng thuốc. Các bệnh nhân đều được điều trị ức chế androgen tối đa (thêm Casodex) và thuốc chống tiêu xương pamisol.

Đáp ứng với điều trị

Mức testosterone: mức testosterone < 1,7nmol/L được coi là cắt tinh hoàn. Tuy nhiên, do sự tiến bộ về kỹ thuật xét nghiệm, một số nghiên cứu cho thấy mức testosterone trung bình trong máu sau phẫu thuật cắt tinh hoàn là 0,003nmol/L. Một số tác giả đề xuất mức testosterone cắt tinh hoàn mới là 0,7nmol/L. Các tác giả cũng cho thấy sống thêm không kháng cắt tinh hoàn dài hơn ở bệnh nhân mức testosterone cắt tinh hoàn thấp hơn trong 3 nhóm < 0,7nmol/L; 0,7nmol/L - <1,7nmol/L và ≥1,7nmol/L^[15].

Chúng tôi sử dụng mức testosterone cắt tinh hoàn là < 1,7nmol/L theo hướng dẫn NCCN^[14]. Trong 44 bệnh nhân nghiên cứu có 2 (4,6%) bệnh nhân sau điều trị 1 tháng mức testosterone ≥ 1,7nmol/L. Đáng chú ý là trong đó có 1 bệnh nhân điều trị cắt tinh hoàn bằng thuốc (Zoladex + Casodex) sau khi chuyển sang phẫu thuật cắt tinh hoàn thì mức testosterone < 1,7nmol/L. Một số nghiên cứu cũng cho thấy khoảng 2 - 12,5% bệnh nhân cắt tinh hoàn bằng đối vận LHRH có mức testosterone ≥1,7nmol/L^[15].

Đáp ứng sinh học: ở nghiên cứu của chúng tôi ban đầu có 2 trường hợp testosterone không đạt được mức cắt tinh hoàn. Trong đó có 1 trường hợp điều trị cắt tinh hoàn bằng thuốc sau khi chuyển sang phẫu thuật cắt tinh hoàn thì testosterone đạt mức cắt tinh hoàn, tuy nhiên cả 2 trường hợp này PSA không đạt đáp ứng sinh học, cả 2 bệnh nhân đều tử vong sớm (trước 12 tháng).

PSA nadir: trong 44 bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu, 01 bệnh nhân PSA không giảm, mức PSA tại thời điểm chẩn đoán là mức PSA thấp nhất (>154ng/ml). 04 bệnh nhân kết quả xét nghiệm không ổn định, chúng tôi không xác định được PSA nadir. 02 bệnh nhân đến thời điểm kết thúc nghiên cứu PSA đang tiếp tục giảm. Trong số 37 bệnh nhân xác định được PSA nadir, 25 (67,6%) bệnh nhân PSA nadir ≤ 4ng/ml, 12 (32,4%) bệnh nhân PSA nadir > 4ng/ml. Trong 917 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn điều trị ức chế androgen ở nhánh chứng của thử nghiệm STAMPEDE, chỉ có 457 bệnh nhân xác định được PSA nadir. Có 78% PSA nadir <4ng/ml, 22% PSA nadir ≥4ng/ml^[17]. Chaiyut Kongseang và cộng sự hồi cứu 248 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương điều trị ức chế androgen, mức ALP cao, tình trạng toàn thân ≥1 điểm và mức PSA nadir cao là những yếu tố tiên lượng xấu thời gian sống thêm^[19].

Thời gian sống thêm

Cũng ở nhánh chứng của thử nghiệm STAMPETE, với thời gian theo dõi trung bình 20 tháng, sống thêm không thất bại điều trị trung vị và sống thêm toàn thể trung vị của 917 bệnh nhân nghiên cứu tương ứng là 11 tháng và 42 tháng^[17]. Rami Klaff và cộng sự nghiên cứu 915 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn, có 77,4% sống thêm 0 - 5 năm, 18,3% sống thêm 5 - 10 năm và 4,4% sống thêm > 10 năm^[18]. Kazuhiro Nagao và cộng sự phối hợp ức chế androgen tối đa và Zoledronic điều trị ung thư tuyến tiền liệt di căn xương, thời gian đến tiến triển trung vị là 25,2 tháng^[11]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 20,54 tháng và thời gian sống thêm toàn thể trung vị là 36,8 tháng. Ngoài các yếu tố thuộc về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh, sống thêm

toàn thể còn phụ thuộc vào biện pháp điều trị sau khi bệnh tiến triển.

KẾT LUẬN

Hầu hết bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương đạt mức cắt tinh hoàn và đạt đáp ứng PSA khi điều trị phối hợp ức chế androgen tối đa và pamisol, tuy nhiên, thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ngắn. Kết quả này đặt ra yêu cầu cần phối hợp thêm hóa chất, nội tiết hoặc điều trị miễn dịch để kéo dài thời gian đáp ứng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, international Agency for Research on Cancer.
2. Carolin Reischauer, MSc Johannes M. Froehlich, PhD Dow-Mu Koh, MDNicole Graf, PhD. Bone Metastases from Prostate Cancer: Assessing Treatment Response by Using Diffusionweighted Imaging and Functional Diffusion Maps—Initial Observations. *Radiology*: Volume 257: Number 2—November 2010.
3. Glenn J. Bubley, Michael Carducci, William Dahut et al. Eligibility and Response Guidelines for Phase II Clinical Trials in Androgen-Independent Prostate Cancer: Recommendations From the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 17:3461–3467. 1999 by American Society of Clinical Oncology.
4. Howard I. Scher, Susan Halabi, Ian Tannock et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 March 1; 26(7): 1148–1159. doi:10.1200/JCO.2007.12.4487.
5. Eberhard Varenhorst, Rami Klaff, Anders Berglund et al. Predictors of early androgen deprivation treatment failure in prostate cancer with bone metastases. *Cancer Medicine* 2016; 5(3):407–414.
6. Natsuo Tomita, Isao Oze, Hidetoshi Shimizu et al. International prostate symptom score (IPSS) change and changing factor in intensity-modulated radiotherapy combined with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Nagoya J. Med. Sci.* 77. 637 ~ 646, 2015.
7. Omar Abdel-Rahman Validation of American Joint Committee on Cancer eighth staging system among prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Ther Adv Urol* 2018, Vol. 10(2) 35–42.
8. Giorgio Gandaglia, Pierre I. Karakiewicz, Alberto Briganti et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *EUROPEAN UROLOGY* 68 (2015) 325–334.
9. Kyo Chul Koo, Sang Un Park, Ki Hong Kim, et al. Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostate-specific antigen levels. *Prostate International* 3 (2015) 10 – 15.
10. Maria J. Schymura; Leon Sun; and Antoinette Percy-Laurry. Prostate Cancer Collaborative Stage Data Items—Their Definitions, Quality, Usage, and Clinical Implications: A Review of SEER Data for 2004-2010. *Cancer* December 1, 2014.
11. Kazuhiro Nagao, Hideyasu Matsuyama, Masahiro Nozawa et al. Zoledronic acid combined with androgen deprivation therapy may prolong time to castration-resistant prostate cancer in hormone-naïve metastatic prostate cancer patients: A propensity scoring approach. *Asian Journal of Urology* (2016) 3, 33-38.
12. Folasire A, Ntekim A, Omikunle A, Ali-Gombe M. Association of Gleason Risk Groups with Metastatic Sites in Prostate Cancer. *Afr. J. Biomed. Res.* Vol.18 (September, 2015); 189-196.
13. Christopher J. Sweeney, Yu-Hui Chen, Michael Carducci et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-46.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 3.2018.
15. Bobby Shayegan, Frédéric Pouliot, Alan So, et al. Testosterone monitoring for men with advanced prostate cancer: Review of current practices and a survey of Canadian physicians, *CUAJ* Volume 11 N06 June 2017.indd 204.
16. Chaiyut Kongseang, Worapat Attawattayanon, Watid Kanchanawanichkul, Choosak Pripatnanont. Predictive factor of androgen deprivation therapy for patients with advanced stage prostate cancer. *Prostate Int* 5 (2017) 35-38.
17. Nicholas David James, Melissa R. Spears, Noel W. Clarke et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm

of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *EUROPEAN UROLOGY* 67 (2015) 1028-1038.

18. Rami Klaff, Anders Berglund, Eberhard Varenhorst et al. Clinical characteristics and quality-of-life in patients surviving a decade of prostate cancer with bone metastases. *BJU Int* 2016; 117: 904–913.

19. Kyo Chul Koo, Sang Un Park, Ki Hong Kim et al. Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostate-specific antigen levels. *Prostate International* 3 (2015) 10-15.

ĐẶC ĐIỂM DI CĂN XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT DI CĂN XƯƠNG

LÊ THỊ KHÁNH TÂM¹, NGUYỄN TUYẾT MAI²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Tìm hiểu đặc điểm phân bố di căn xương ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV điều trị tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Hữu Nghị và Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian 01/01/2015- 31/5/2018.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu trên kết quả xạ hình xương của 161 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Hữu Nghị và Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian 01/01/2015 - 31/5/2018.

Kết quả: Dựa trên kết quả xạ hình xương, 161 bệnh nhân UTTTL có di căn xương đã được đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $72,4 \pm 9,9$, trong đó, chủ yếu là độ tuổi 65-79. Các vị trí di căn xương thường gặp nhất gồm cột sống (78,9%), xương sườn (60,9%) và xương đùi (30,9%). Các vị trí xương ít gặp di căn nhất (<5%) gồm xương đòn, khớp vai, háng và gối. Phần lớn di UTTTL căn xương có tổn thương đa ổ (82,0), và không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi (≤ 64 , 65-79 và ≥ 80) về mức độ tổn thương và phân bố vị trí di căn xương.

Kết luận: Ung thư tuyến tiền liệt có tỉ lệ di căn xương đa ổ cao với các vị trí di căn hay gặp nhất là xương cột sống.

Kết quả nghiên cứu này có ý nghĩa định hướng trong việc tầm soát và theo dõi tình trạng di căn cột sống của bệnh nhân UTTTL giai đoạn IV, phát hiện sớm và điều trị biến chứng do di căn cột sống gây ra.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt, xạ hình xương, di căn xương.

ABSTRACT

Understanding the the pattern of distribution of bone metastases in bone metastases prostate cancer patients

Objectives: Understanding the the pattern of distribution of bone metastases by ^{99m}Tc- methylene diphosphonate (^{99m}Tc-MDP) bone scintigraphy in bone metastases prostate cancer patients treated at Department of Oncology - Huu nghi hospital and Nuclear Medicine and Oncology Center- Bach Mai hospital from 01/01/2015 to 31/05/2018.

Method: Retrospective study on bone scan results of 161 patients with bone metastases prostate cancer patients from 01/01/2015 to 31/5/2018

Results: 161 bone metastases prostate cancer patients who had a mean age of 72.4 ± 9.9 , mainly in group 65-79 years old. The most common bone metastases were spinal column (78.9%), rib (60.9%) and femur (30.9%). The less common metastatic bone sites (<5%) include collarbones, shoulder joints, groin and knees. The majority of patients with metastatic bone disease had multiple lesions (82.0), and there was no difference between age groups (≤ 64 , 65-79 and ≥ 80) in terms of the extent and location of bone metastases.

Conclusion: Prostate cancer has a high rate of polymorphonal metastasis with the most common metastatic sites of the spinal column.

¹ ThS.BS. Khoa Ung Bướu-Bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô

² PGS.TS. Khoa Nội 1-Bệnh viện K

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là một bệnh ung thư phổ biến nhất ở nam giới, và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn thế giới^[1]. Theo GLOBOCAN năm 2012 tại Việt Nam, ước tính 1275 ca mới mắc (ASR 3,4/100.000 dân) và 872 ca tử vong/ năm, đứng hàng thứ 10 cả về tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong trong số các bệnh ung thư ở nam giới^[2]. Do ít phổ biến, UTTTL ở Việt Nam thường được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển, và có tỷ lệ di căn xương cao^[3,4]. Di căn xương gây ra nhiều biến chứng làm khó khăn cho quá trình điều trị, cũng như giảm thời gian sống sót của bệnh nhân. Di căn xương cũng là nguyên nhân chính gây tử vong do UTTTL^[5]. Hiểu biết đầy đủ về đặc điểm di căn xương có ý nghĩa quan trọng trong định hướng chẩn đoán, tiên lượng và điều trị cho bệnh nhân UTTTL ngay từ giai đoạn sớm. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm tổn thương xương ở bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn xương được điều trị tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Hữu Nghị và Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian 01/01/2015- 31/5/2018.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ bệnh nhân UTTTL có tổn thương xương, phát hiện qua chụp xạ hình xương, điều trị tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Hữu Nghị và Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian 01/01/2015- 31/5/2018.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Hữu Nghị và Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2015 đến 31/ 05/2018.

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hồi cứu hồ sơ, bệnh án của bệnh nhân.

Thu thập, xử lý và phân tích số liệu

Thông tin chung về bệnh nhân (tên, tuổi, chẩn đoán...) và kết quả chụp xạ hình xương được trích xuất từ hồ sơ, bệnh án của bệnh nhân. Sau khi làm sạch, số liệu được nhập và xử lý, phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Kiểm định thống kê Ki bình phương và Fisher exact được sử dụng để so sánh sự khác biệt về tỷ lệ di phát hiện di căn xương giữa các nhóm tuổi và vị trí di căn.

Các vấn đề y đức trong nghiên cứu

Thông tin từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

Nghiên cứu này chỉ báo cáo kết quả tổng hợp của mẫu nghiên cứu, và đảm bảo giữ bí mật của tất cả các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ ngày 01/01/2015 đến 31/5/2018, chúng tôi ghi nhận 161 bệnh nhân UTTTL di căn xương trên hình ảnh chụp xạ hình xương. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 72,4 ± 9,9 năm. Trong đó, nhóm tuổi 65-79 chiếm tỷ lệ cao nhất (54,7%), và chỉ có một bệnh nhân dưới 50 tuổi (Bảng 1).

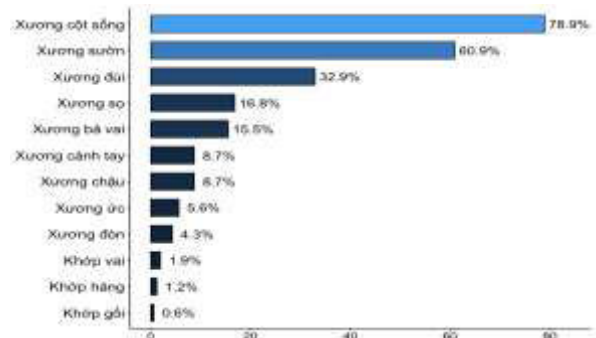
Bảng 1. Phân bố đối tượng theo nhóm tuổi

Tuổi	≤ 49	50 - 64	65 - 79	≥ 80	Tổng
n	1	32	88	40	161
%	0,6	19,9	54,7	24,8	100
Mean ± SD	72,4 ± 9,9				

Theo Bảng 2, 82% bệnh nhân có di căn đa ổ trên xạ hình xương. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về mức độ di căn giữa các nhóm tuổi (P>0.05). Biểu đồ 1 cho thấy các ổ di căn đến xương cột sống chiếm tỷ lệ cao nhất (78,9%), tiếp đến là xương sườn (60,9%) và xương đùi (32,9%). Tỷ lệ phát hiện di căn UTTTL tại xương xương đòn, khớp vai, háng và khớp gối chiếm tỷ lệ thấp nhất (từ 0,6% đến 4,3%). Trong nhóm di căn đến xương cột sống, cột sống thắt lưng có tần suất phát hiện di căn nhiều nhất (59,6%), tiếp đến là cột sống ngực (55,9%), cột sống cổ (35,4%) và thấp nhất là xương cùng, cột (26,7%).

Bảng 2. Mức độ di căn xương, theo nhóm tuổi (n=161)

Tổn thương	Tổng		≤64 tuổi		65-79 tuổi		≥80 tuổi		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Đơn ổ	29	18.0	7	21.2	11	12.5	11	27.5	0.0
Đa ổ	132	82.0	26	78.8	77	87.5	29	72.5	9



Biểu đồ 1. Phân bố tỷ lệ di căn xương theo vị trí

Theo Bảng 3, không có sự khác biệt về tần suất phát hiện di căn đến tổ chức xương giữa các nhóm tuổi. Kết quả này giống nhau ở hầu hết các vị trí xương được khảo sát ($P > 0.05$).

Bảng 3. Đặc điểm di căn theo vị trí và nhóm tuổi ($n = 161$)

Vị trí	Nhóm tuổi, n (%)			p
	≤64	65-79	≥80	
Xương cột sống	26 (78,8)	72 (81,8)	29 (72,5)	0,47
Xương sườn	21 (63,6)	53 (60,2)	24 (60,0)	0,95
Xương đùi	11 (33,3)	29 (33,0)	13 (32,5)	1,00
Xương sọ	7 (21,2)	18 (20,4)	2 (5,0)	0,06
Xương bả vai	5 (15,2)	14 (15,9)	6 (15,0)	1,00
Xương chậu	6 (18,2)	6 (6,8)	2 (5,0)	0,13
Xương cánh tay	6 (18,2)	6 (6,8)	2 (5,0)	0,13
Xương ức	0 (0)	5 (5,7)	4 (10,0)	0,21
Xương đòn	0 (0)	5 (5,7)	2 (5,0)	0,50
Khớp vai	1 (3,0)	1 (1,1)	1 (2,5)	0,59
Khớp háng	0 (0)	1 (1,1)	1 (2,5)	0,70
Khớp gối	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)	0,45

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả một số đặc điểm phân bố của 161 bệnh nhân UTTTL có di căn xương dựa trên kết quả xạ hình xương. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu này là $72,4 \pm 9,9$, trong đó nhóm tuổi 65 - 79 chiếm tỷ lệ cao nhất là 54,7%. Kết quả này cũng tương đương với độ tuổi của bệnh nhân ung thư giai đoạn di căn được báo cáo trong nghiên cứu của Gandaglia, Abdollah^[6], trung bình là 75 tuổi (từ 67 đến 82 tuổi), nhưng cao hơn so với báo cáo của Hoàng Văn Đông và cộng sự^[7], trung bình là 68.7 (từ 64 đến 75 tuổi). Tuy nhiên, nghiên cứu của Hoàng Văn Đông và cộng sự^[7] báo cáo độ tuổi trung bình của bệnh nhân mới được chẩn đoán UTTTL, còn nghiên cứu của chúng tôi chỉ gồm bệnh nhân UTTTL đã có di căn xương^[6].

Theo nghiên cứu của Gandaglia, Abdollah^[6], xương là vị trí di căn thường gặp nhất của UTTTL, chiếm 84% bệnh nhân giai đoạn di căn. Do đó, việc hiểu rõ đặc điểm phân bố và mức độ di căn ở các tổ chức xương khác nhau sẽ có ý nghĩa lâm sàng quan trọng trong định hướng chẩn đoán và điều trị bệnh nhân UTTTL. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 82.0% bệnh nhân UTTTL di căn xương có tổn thương đa ổ, và tỷ lệ này khá tương đồng giữa các nhóm tuổi ($P > 0.05$). Kết quả này cũng thống nhất

với nghiên cứu của của Mai Trọng Khoa trên bệnh nhân UTTTL điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai (89,3%)^[4]. Các vị trí di căn xương thường gặp nhất gồm xương cột sống (78,9%), xương sườn (60,9%) và xương đùi (32,9%). Các báo cáo của Huang, Hsu^[8] và Zytoon, Tawfek^[3] cũng cho thấy xương cột sống là vị trí di căn phổ biến nhất của UTTTL, với tỷ lệ phát hiện lần lượt là 83,5% và 60%. Ngược lại, di căn đến các vị trí xương xương đòn, khớp vai, háng và khớp gối chiếm tỷ lệ rất thấp, từ 0,6% đến 4,3%. Tương tự, Wang and Shen [9] cũng báo cáo rằng rất ít khi gặp di căn UTTTL ở vị trí bánh chè. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy có sự khác biệt về phân bố tỷ lệ di căn xương của UTTTL giữa các nhóm tuổi ($P > 0.05$).

Mặc dù rất nhiều nghiên cứu đều báo cáo rằng xương, đặc biệt là xương cột sống, là vị trí di căn thường gặp nhất của UTTTL, hiểu biết về cơ chế và giải thích cho sự phân bố này còn rất hạn chế^[10]. Mặc dù vậy, hiểu rõ đặc điểm di căn của UTTTL vẫn có ý nghĩa quan trọng trong thực hành lâm sàng. Di căn đốt sống có thể gây ra gãy xương do tì đè, chèn ép tủy sống và rễ thần kinh, và hội chứng đuôi ngựa (equina cauda). Đồng thời, gãy xương bệnh lý cũng thường gặp ở xương cột sống hơn là các xương dài. Cường cận giáp thứ cấp và hạ calci máu cũng là những biến chứng thường gặp do hậu quả sự hình thành xương quá mức. Ngoài ra bệnh nhân UTTTL di căn xương cũng thường bị thiếu máu do chính tình trạng di căn xương kết hợp với ảnh hưởng các liệu pháp điều trị, gây suy giảm chức năng tạo máu của tủy xương^[10]. Theo Bubendorf, Schopfer^[11], di căn xương là nguyên nhân chính gây tử vong do UTTTL. Tuy nhiên, các phương pháp điều trị hiện tại cho bệnh nhân UTTTL có di căn xương hầu như chỉ có tác dụng giảm nhẹ, chứ không cải thiện được thời gian sống sót của bệnh nhân^[12,13].

KẾT LUẬN

Bệnh nhân UTTTL di căn xương điều trị tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Hữu Nghị và Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai có độ tuổi trung bình $72,4 \pm 9,9$, trong đó gặp nhiều nhất là nhóm tuổi 65 - 79 (54,5%). Ba vị trí di căn xương chiếm tỷ lệ cao nhất gồm xương cột sống (78,9%), xương sườn (60,9%) và xương đùi (30,9%). Các vị trí xương ít gặp di căn nhất (<5%) gồm xương đòn, khớp vai, háng và gối. Phần lớn di UTTTL căn xương có tổn thương đa ổ (82.0%). Không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi (≤64, 65 - 79 và ≥80) về mức độ tổn thương và phân bố vị trí di căn xương.

KIẾN NGHỊ

Nên áp dụng xạ hình xương như là một xét nghiệm thường quy để phát hiện tổn thương di căn

xương ở bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến nhằm đánh giá giai đoạn, lập kế hoạch điều trị, tiên lượng và theo dõi trong, sau quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global Burden of Disease Cancer, C., et al., 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 Oncol*, 2017. 3(4): 524-548.
2. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 2015. 136(5): E359-E386.
3. Zytoon, A.A., et al., Evaluation of distribution features of bone metastases by bone scintigraphy in prostate cancer. *Spine*, 2015. 60: 60.0.
4. Mai Trọng Khoa. Ứng dụng kỹ thuật xạ hình SPECT tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai. 2010 [cited 2018 20 June]; Available from: <https://ungthubachmai.com.vn/ao-to/item/1351>.
5. Briganti, A., et al., When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *European urology*, 2010. 57(4): 551-558.
6. Gandaglia, G., et al., Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *The Prostate*, 2014. 74(2): 210-216.
7. Van Hoang, D., et al., Dietary Carotenoid Intakes and Prostate Cancer Risk: A Case-Control Study from Vietnam. *Nutrients*, 2018. 10 (1).
8. Huang, C.-Y., et al., Prostate cancer with bone metastases: a clinical profile. *Mid Taiwan J Med*, 2006. 11.
9. Wang, C. and Y. Shen, Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer. *Nuclear medicine communications*, 2012. 33(4): 379-383.
10. Jin, J.-K., F. Dayyani, and G.E. Gallick, Steps in Prostate Cancer Progression that lead to Bone Metastasis. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 2011. 128(11): 2545-2561.
11. Bubendorf, L., et al., Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*, 2000. 31(5): 578-83.
12. Hendriks, L.E., et al., Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review. *J Thorac Oncol*, 2016. 11(2): 155-73.
13. Lee, R.J., J. Saylor, and M.R. Smith, Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone*, 2011. 48(1): 88-95.

HUYẾT HỌC - TỔNG QUÁT

ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ CỦA ¹⁸F-FDG PET/CT TRONG CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN BỆNH U LYMPHO KHÔNG HODGKIN

PHẠM VĂN THÁI¹, THIỀU THỊ HẰNG², MAI TRỌNG KHOA³ VÀ CS

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá vai trò của ¹⁸F-FDG - PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn bệnh U lympho không Hodgkin.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả trên 127 bệnh nhân chẩn đoán xác định bệnh U lympho không Hodgkin dựa vào kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, chụp ¹⁸F-FDG - PET/CT từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 12 năm 2017.

Kết quả: Độ tuổi trung bình: $52,2 \pm 23,5$ tuổi, trong đó nhóm bệnh nhân dưới 50-60 tuổi hay gặp nhất (44,9%). Tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1. Hạch cổ và hạch ổ bụng hay gặp nhất với tỷ lệ tương ứng là 47,2% và 33,1%. Kích thước tổn thương lớn nhất hạch cổ $4,2 \pm 5,1$ cm và maxSUV trung bình là $8,9 \pm 7,1$. Hạch trung thất gặp ở 36 bệnh nhân (28,3%) với kích thước trung bình là $2,2 \pm 3,5$ cm và maxSUV trung bình là $7,8 \pm 4,2$. Tổn thương ngoài hạch gặp ở 33 BN (chiếm 26%) hay gặp nhất là đường tiêu hóa: 7 bệnh nhân (chiếm 5,5%) với kích thước trung bình là $4,5 \pm 3,6$ cm và maxSUV trung bình là $11,2 \pm 5,6$. Trước chụp PET/CT bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn II (50,4%). Sau chụp PET/CT số bệnh nhân giai đoạn 3 và giai đoạn 4 tăng lên tương ứng từ 29,1% và 6,3% lên 37,0% và 12,6%. Có 32 BN (chiếm 25,2%) thay đổi giai đoạn sau khi chụp PET/CT.

Kết luận: ¹⁸F-FDG - PET/CT có giá trị trong chẩn đoán các tổn thương tại hạch và ngoài hạch trong bệnh U lympho không Hodgkin giúp chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh nhằm tiên lượng và lập kế hoạch điều trị phù hợp cho người bệnh.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin, PET/CT

ABSTRACT

Assessment the role of ¹⁸F-FDG - PET/CT in the Non Hodgkin Lymphoma staging

Objective: To evaluate the role of ¹⁸F-FDG - PET/CT in the Non Hodgkin Lymphoma staging.

Patients and methods: A descriptive study was conducted on 127 newly diagnosed patients with Non Hodgkin Lymphoma by histopathology and immunohistochemistry along with PET/CT scan from January, 2013 to December, 2017.

Results: The average age of patients was 52.2 ± 23.5 years old, in which the majority of patients (44.9%) were the age of 50 to 60 years old. The male/female ratio was 2.5. The cervical and abdominal lymph nodes were 47.2% and 33.1%, correspondingly. The largest tumor was in the cervical lymph node with the average size of 4.2 ± 5.1 cm and the average maxSUV of 8.9 ± 7.1 . Mediastinal lymph node was found in 36 patients (28.3%) with the average size of 2.2 ± 3.5 cm and the average maxSUV of 7.8 ± 4.2 . The other lesions out of lymph node were found in 33 patients (26%), mostly found in gastrointestinal tract of 7 patients (5.5%) with the average size of 4.5 ± 3.6 cm and the average maxSUV of 11.2 ± 5.6 . Before PET/CT scan, the majority of patients' disease was diagnosed with stage II (50.4%). After PET/CT scan, the number of patients diagnosed with stage 3 and stage 4 increased from 29.1% and 6.3% up to 37% and 12.6% respectively. 32 patients (25.2%) changed stage after PET/CT.

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

Conclusions: *The 18F-FDG - PET/CT is a valuable method in the diagnosis of lymph node and non-lymph node lesions in Non Hodgkin Lymphoma. It helps to diagnose the disease stage more accurately and contributes to an appropriate prognosis and treatment planning.*

Keywords: *Non Hodgkin Lymphoma, PET/CT.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin là một trong hai nhóm bệnh lý ác tính của tế bào lympho (U lympho không Hodgkin và bệnh Hodgkin). Theo thống kê tại Mỹ năm 2012, có khoảng 63066 ca mới mắc/năm (chiếm 3,9%). Tỷ lệ nam/ nữ khoảng 1 - 1,3/1. Về độ tuổi mắc bệnh, bệnh phân bố chủ yếu ở tuổi 40 - 60. Theo GLOBOCAN 2012, tại Việt Nam, số trường hợp mắc hàng năm là 2672 người, chiếm tỷ lệ 3/100.000 dân, đứng thứ 13 trong số các bệnh ung thư.

Chẩn đoán xác định bệnh U lympho không Hodgkin dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong đó tiêu chuẩn vàng chẩn đoán là dựa vào mô bệnh học và hóa mô miễn dịch qua sinh thiết hạch hoặc u ngoài hạch. Bệnh đáp ứng tốt với điều trị bằng hóa trị và xạ trị, do vậy việc chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh rất quan trọng để lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Những năm gần đây với sự ra đời của PET và PET/CT đã mở ra một hướng mới trong chẩn đoán giai đoạn bệnh cho các bệnh nhân ung thư nói chung và bệnh U lympho không Hodgkin nói riêng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn hẳn so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trước đây như CT, MRI... Chụp PET/CT với ¹⁸F-FDG toàn thân đã giúp đánh giá giai đoạn bệnh chính xác hơn, đánh giá đáp ứng điều trị, theo dõi tái phát và di căn, có thể sử dụng để mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Tuy nhiên, cho tới nay chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này tại Việt Nam. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: Đánh giá giá trị của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn bệnh U lympho không Hodgkin.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

127 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh U lympho không Hodgkin dựa trên kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, được chụp PET/CT tại Bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 12 năm 2017.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Tuổi	Dưới 40	40 - 50	50 - 60	Trên 60	Tổng số	Tuổi trung bình
n	12	35	57	23	127	52,2 ± 23,5
%	9,4	27,6	44,9	18,1	100	

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Quy trình chụp PET/CT: Bệnh nhân được khám lâm sàng xác định tình trạng chung, tiền sử bệnh; nhịn ăn 4 giờ trước khi chụp. Tiêm được chất phóng xạ là dung dịch F-18 FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose), liều dùng 0,15-0,20mCi/Kg cân nặng (7-12mCi). Chụp hình PET/CT sau tiêm F-18 FDG 45-60 phút.

- Phân tích kết quả: Dựa trên hình ảnh CT, hình ảnh PET, hình ảnh lồng ghép PET/CT phân tích các chỉ số: kích thước, số lượng tổn thương và định lượng qua chỉ số hấp thu hoạt chất phóng xạ chuẩn (Standard uptake value: SUV) tại vị trí tổn thương.

- Phân loại giai đoạn bệnh theo Ann Arbor (1971).

Giai đoạn	
I	Tổn thương một vùng hạch hoặc một vị trí ngoài hạch (IE)
II	Tổn thương hai vùng hạch trở lên trên cùng một phía cơ hoành. Có thể bao gồm cả lách (IIS), vị trí ngoài hạch (IIE) hoặc cả hai (IIES) nhưng vẫn nằm một phía cơ hoành.
III	Tổn thương nằm hai phía cơ hoành. Có thể tổn thương ở lách (IIIS), hoặc vị trí ngoài hạch (IIIE), hoặc cả hai (IIIES)
IV	Tổn thương lan tỏa rải rác nhiều tạng hoặc mô ngoài hạch (như: tủy xương, gan, phổi...), có kèm hoặc không kèm tổn thương hạch.

A: Không có triệu chứng toàn thân. B: Có triệu chứng toàn thân
E: Tổn thương ngoài hạch. S: Tổn thương ở lách

- Xử lý số liệu: Tất cả số liệu được xử lý theo phương pháp toán thống kê y học. Thu thập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Nhận xét: Độ tuổi trung bình là $52,2 \pm 23,5$ tuổi, trong đó nhóm bệnh nhân từ 50 - 60 tuổi hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ 44,9%.



Biểu đồ 1. Phân bố giới tính

Nhận xét: Bệnh gặp nhiều hơn ở nam giới (chiếm 71,7%). Tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1

Đặc điểm hình ảnh PET/CT trong bệnh U lympho không Hodgkin

Bảng 2. Vị trí và đặc điểm của tổn thương tại hạch (n=127)

Vị trí tổn thương	Kích thước (cm)	Max SUV	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Hạch cổ	$4,2 \pm 5,1$	$8,9 \pm 7,1$	60	47,2
Hạch trung thất	$2,2 \pm 3,5$	$7,8 \pm 4,2$	36	28,3
Hạch nách	$1,9 \pm 1,7$	$3,9 \pm 2,1$	26	20,5
Hạch ổ bụng	$3,8 \pm 4,2$	$10,2 \pm 7,6$	42	33,1
Hạch bẹn	$1,8 \pm 2,2$	$3,6 \pm 2,2$	15	11,8

Nhận xét: Hạch cổ và hạch ổ bụng hay gặp nhất ở 60 BN (chiếm 47,2%) và 42 BN (chiếm 33,1%). Kích thước hạch lớn nhất gặp ở hạch cổ với kích thước trung bình là $4,2 \pm 5,1$ cm. Giá trị SUV max trung bình cao nhất ở hạch ổ bụng là $10,2 \pm 7,6$ và hạch cổ là $8,9 \pm 7,1$.

Bảng 3. Vị trí và đặc điểm của tổn thương ngoài hạch (n=127)

Vị trí tổn thương	Kích thước (cm)	maxSUV	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Não	$3,4 \pm 1,3$	$18,3 \pm 5,2$	3	2,4
Phổi	$2,5 \pm 2,3$	$8,6 \pm 3,7$	3	2,4
Gan	$2,7 \pm 1,2$	$5,7 \pm 3,3$	2	1,6
Lách	$2,1 \pm 1,4$	$6,8 \pm 3,5$	3	2,4
Đường tiêu hóa	$4,5 \pm 3,6$	$11,2 \pm 5,6$	7	5,5
Xương	$2,3 \pm 1,5$	$4,2 \pm 2,1$	3	2,4
Vòm mũi họng	$3,4 \pm 1,9$	$9,2 \pm 6,5$	5	3,9

Vị trí khác	$3,8 \pm 3,4$	$7,8 \pm 5,1$	7	5,5
Tổng số			33	26,0

Nhận xét: Tổn thương ngoài hạch gặp ở 33 BN (chiếm 26%) hay gặp nhất là đường tiêu hóa (chiếm 5,5%); với kích thước trung bình là $4,5 \pm 3,6$ cm và max SUV trung bình là $11,2 \pm 5,6$. Và gặp ở vòm mũi họng (chiếm 3,9%).

Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn

Bảng 4. Giai đoạn bệnh trước và sau khi chụp PET/CT

Giai đoạn	I	II	III	IV	Tổng
Trước chụp PET/CT	n 18	64	37	8	127
	% 14,2	50,4	29,1	6,3	100
Sau chụp PET/CT	n 12	52	47	16	127
	% 9,4	40,9	37,0	12,6	100

Nhận xét: Trước chụp PET/CT bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn II (chiếm 50,4%). Sau chụp PET/CT số bệnh nhân giai đoạn 3 và giai đoạn 4 tăng lên tương ứng từ 29,1 % và 6,3% lên 37,0% và 12,6%.

Bảng 5. Số bệnh nhân thay đổi giai đoạn sau chụp so với trước chụp PET/CT

Giai đoạn	Trước chụp PET/CT (n)				Tổng số	
	I	II	III	IV		
Sau chụp PET/CT (n)	I	12	0	0	0	12
	II	4	46	2	0	52
	III	2	14	30	1	47
	IV	0	4	5	7	16
Tổng số	18	64	37	8	127	

Nhận xét: Sau chụp PET/CT số bệnh nhân chuyển giai đoạn bệnh so với giai đoạn trước chụp ở

giai đoạn I, II, III, IV tương ứng là 6, 18, 7, 1 bệnh nhân.

Bảng 6. Giá trị của PET/CT trong thay đổi giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Không thay đổi	95	74,8
Tăng giai đoạn	29	22,8
Giảm giai đoạn	3	2,4
Tổng số	127	100

Nhận xét: Sau chụp PET/CT có 32 bệnh nhân (25,2%) đã thay đổi giai đoạn bệnh, trong đó 22,8% tăng giai đoạn bệnh và 2,4% bệnh nhân giảm giai đoạn.

BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân

Nghiên cứu trên 127 bệnh nhân được chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin cho thấy độ tuổi trung bình $52,2 \pm 23,5$ tuổi. Bệnh thường gặp ở người 50-60 tuổi chiếm tỷ lệ 44,9%. Bệnh thường gặp ở nam với tỷ lệ nam/ nữ là 2,5/1.

Đặc điểm hình ảnh PET/CT trong bệnh U lympho không Hodgkin

So với các phương pháp khác như chụp CT, cộng hưởng từ... PET/CT có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn trong việc phát hiện các tổn thương tại hạch và các cơ quan ngoài hạch trong bệnh U lympho không Hodgkin. Vị trí tổn thương tại hạch hay gặp nhất là hạch cổ (60/127 bệnh nhân chiếm 47,2%) với kích thước trung bình là $4,2 \pm 5,1$ cm và maxSUV trung bình là $8,9 \pm 7,1$. Các vị trí hạch khác ít gặp hơn như hạch bẹn gặp ở 15 bệnh nhân (11,8%) với kích thước trung bình là $1,8 \pm 2,2$ cm và maxSUV trung bình là $3,6 \pm 2,2$. Các tổn thương cơ quan ngoài hạch gặp ở 33 bệnh nhân (chiếm 26%), có thể gặp ở rất nhiều vị trí: não, phổi, xương, gan, lách, đường tiêu hóa, vòm mũi họng.... Trong đó hay gặp nhất là tổn thương ở đường tiêu hóa (7/127 bệnh nhân chiếm 5,5%) với kích thước trung bình là $4,5 \pm 3,6$ cm và maxSUV trung bình là $11,2 \pm 5,6$. Tiếp đến là vòm mũi họng chiếm 3,9%. Nhờ chụp PET/CT góp phần phát hiện được đầy đủ các tổn thương tại hạch và tổn thương ngoài hạch nhằm chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh giúp cho việc xây dựng phương án điều trị tối ưu cũng như đánh giá tiên lượng bệnh cho từng bệnh nhân.

Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn bệnh U lympho không Hodgkin

Trước chụp PET/CT bệnh nhân giai đoạn 2 chiếm đa số (50,4%). Dựa trên hình ảnh PET/CT số

bệnh nhân giai đoạn 4 tăng lên từ 6,3% lên 12,6%. Bệnh nhân giai đoạn 3 thay đổi từ 37 bệnh nhân (29,1%) lên thành 47 bệnh nhân (37%). Như vậy có 32/127 (25,2%) trường hợp thay đổi giai đoạn bệnh sau khi chụp PET/CT và những trường hợp này cần phải thay đổi kế hoạch điều trị cho phù hợp và tối ưu nhất cho bệnh nhân, thay đổi về tiên lượng bệnh. Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng PET/CT đã làm thay đổi kế hoạch điều trị cho bệnh nhân và mang lại hiệu quả cao. Theo Raanani P và cộng sự nghiên cứu ở 68 bệnh nhân u lympho không Hodgkin có 31% bệnh nhân tăng giai đoạn và 1% bệnh nhân giảm giai đoạn sau chụp PET/CT so với CT đơn thuần và có 25% số bệnh nhân đã có thay đổi kế hoạch điều trị sau khi đánh giá giai đoạn bằng PET/CT^[7]. Sally F. Barrington và cộng sự nghiên cứu chỉ ra rằng PET/CT có giá trị trong chẩn đoán giai đoạn bệnh, giúp tăng độ nhạy đặc biệt ở những tổn thương ngoài hạch hoặc những tổn thương hạn chế đánh giá bằng hình ảnh CT như các tổn thương ở xương, gan, lách^[8].

Tóm lại, PET/CT có vai trò quan trọng trong đánh giá các tổn thương tại hạch và các tổn thương cơ quan ngoài hạch giúp chẩn đoán đúng giai đoạn bệnh với giá trị cao hơn các phương pháp khác. Không những vậy PET/CT còn rất có giá trị trong theo dõi hiệu quả đáp ứng điều trị với các phác đồ, đánh giá tái phát và đặc biệt có thể sử dụng hình ảnh PET/CT để mô phỏng lập kế hoạch xạ trị cho người bệnh.

KẾT LUẬN

PET/CT trong bệnh U lympho không Hodgkin giúp phát hiện đầy đủ các tổn thương tại hạch và ngoài hạch. Đây là phương pháp có giá trị cao trong chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh. Dựa trên hình ảnh PET/CT, có 32/127 (chiếm 25,2%) trường hợp thay đổi giai đoạn bệnh. Từ đó giúp thay đổi kế hoạch điều trị cho phù hợp với bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bạch Quốc Khánh (2008), “Nhận xét và kết quả chẩn đoán và điều trị u lympho ác tính tại Viện huyết học và truyền máu Trung ương”, 2008.
2. Mai Trọng Khoa (2012), “Atlas PET/CT một số bệnh ung thư ở người Việt Nam”, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Nguyễn Bá Đức (2009), “Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư”, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2009.
4. [Cheson BD](#) (2017), “PET/CT in Lymphoma: Current Overview and Future Directions”, [Semin Nucl Med.](#) 2018 Jan; 48(1):76-81.

5. [Cheson BD](#) (2015), "Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification", [Chin Clin Oncol](#). 2015 Mar; 4(1):5
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray (2012) "GLOBOCAN 2012 v1.0", Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
7. [Raanani P](#), [Shasha Y](#), [Perry C](#) et al (2008), "Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era?", [Ann Oncol](#).2006 Jan; 17(1):117-22.
8. Sally F. Barrington, N. George Mikhaeel, Lale Kostakoglu et al (2014), "Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group", [J Clin Oncol](#). 2014 Sep 20; 32(27): 3048–3058.

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ U LYMPHÔ TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA

LƯU HÙNG VŨ¹, PHẠM XUÂN DŨNG²

TÓM TẮT

Đã có sự tiến xa trong chẩn đoán và điều trị u lympho tế bào B lớn lan tỏa trong suốt một thập niên gần đây. Chúng tôi trình bày những quan điểm cập nhật của các tác giả Mỹ và châu Âu, đồng thời liên hệ với thực tế tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

ABSTRACT

Updates on diagnosis and treatment for diffuse large B-cell lymphoma

There has been progress in diagnosing and treating of diffuse large B-cell lymphoma over the past decade. We present updated views of American and European authors, as well as the actual situation at HCM City Oncology Hospital.

MỞ ĐẦU

Theo phân loại Tổ chức y tế thế giới (TCYTGG) 2008, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa là thể thường gặp nhất của ULATKH chiếm tỉ lệ 30-40% toàn bộ bệnh lý này. Tuy nhiên, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa có nhiều biến thể và phân nhóm trong đó chủ yếu là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa không đặc hiệu khác (gọi tắt là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa-ULBLLT) chiếm 80-85% trường hợp (TH); còn lại 15-20% TH là các u lymphô tế bào B lớn khác.

Về điều trị, phác đồ CHOP được xem là phác đồ chuẩn từ năm 1975, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐƯHT) cao 70% nhưng chỉ có 30% bệnh nhân (BN) sống còn kéo dài. Năm 1997, với sự ra đời của rituximab-một kháng thể đơn dòng kháng CD20- sử dụng phối hợp với CHOP (phác đồ R-CHOP) được xem là tiêu chuẩn trong điều trị BN ULBLLT làm tăng tỉ lệ ĐƯHT và cải thiện sống thêm của BN.

Hiện tại, chỉ có 2/3 BN ULBLLT với CD20(+) được chữa khỏi với phác đồ R-CHOP và khi tái phát thường có kết quả xấu. Dựa vào trắc đồ biểu hiện gen (TĐBHG) thu được từ vi sàng lọc DNA, người ta chia BN ULBLLT thành hai phân nhóm: giống tế bào B trung tâm mầm (TTM) và giống tế bào B hoạt hóa hay không giống tế bào B trung tâm mầm (KTTM); bên cạnh khoảng 10-15% TH không thể xếp loại. BN với phân nhóm TTM tiên lượng tốt hơn phân nhóm KTTM khi sử dụng phác đồ R-CHOP. Có thể sử dụng thuật toán hóa mô miễn dịch (HMMD) để phân nhóm TTM và KTTM thay cho TĐBHG. Sự phân

dưới nhóm này được đưa vào phân loại TCYTGG cập nhật 2016.

Ngoài ra, khoảng 10% BN ULBLLT mang hai đột biến gen MYC và BCL2/BCL6 (gọi là double hit lymphoma), không đáp ứng ban đầu với R-CHOP. Đa số các tác giả đề nghị điều trị bằng phác đồ R-EPOCH điều chỉnh liều. Ngoài ra, BN ULBLLT cũng có biểu hiện kiểu hình miễn dịch (KHMD) MYC và BCL2/BCL6 hoặc có CD5(+) đáp ứng kém với R-CHOP so với BN không có đồng biểu hiện KHMD MYC và BCL2/BCL6 hoặc có CD5(-).

CHẨN ĐOÁN ULBLLT VỚI CD20(+)

Chẩn đoán mô bệnh học

Dựa trên phân loại Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTGG) cập nhật 2016.

So với phân loại TCYTGG 2008, phiên bản cập nhật 2016 có một ít thay đổi (bảng 1). Sự thay đổi đó là:

1. Phải chia ra hai phân nhóm: giống tế bào B trung tâm mầm và giống tế bào B hoạt hóa hay không trung tâm mầm.
2. CD5(+) có tiên lượng xấu nên được đánh giá.
3. Biểu hiện của hai protein MYC và BCL2 (đồng biểu hiện) qua kỹ thuật HMMD là yếu tố tiên lượng xấu, cần đánh giá.
4. Loại được đề nghị "U lymphô tế bào B, không xếp loại, với đặc điểm trung gian giữa ULBLLT và u lymphô Burkitt" trong phân loại TCYTGG 2008 được bỏ đi và thay bằng hai loại mới.

¹ BSKKII. Trưởng Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² TS.BSKKII. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM - Trưởng Bộ môn Ung Bướu ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

Đây cũng là **bảng phân loại đang áp dụng tại BVUB TP.HCM** để chẩn đoán ULBLLT. Tuy nhiên, chúng tôi vẫn còn thiếu những TH trung gian không được làm thêm lai tại chỗ phát huỳnh quang để chẩn

đoán u lymphô với cú hích đôi (kèm chuyển vị hai gen MYC và BCL2/BCL6) hay hích ba (kèm chuyển vị cả ba gen MYC, BCL2 và BCL6). Do kỹ thuật này khá đắt tiền và tại bệnh viện chưa thực hiện.

Bảng 1. Phân loại TCYTTG cập nhật 2016 của u lymphô tế bào B lớn lan tỏa - các phân nhóm và thực thể liên hệ

<p>U lymphô tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu (DLBCL, not otherwise specified)</p> <p>Phân nhóm giống tế bào B trung tâm mầm đối đầu với phân nhóm giống tế bào B hoạt hóa hay không trung tâm mầm (GCB versus ABC/non-GCB).</p> <p>Đồng biểu hiện MYC và BCL2 (MYC and BCL2 double expressor).</p> <p>CD5(+).</p>
<p>Các phân nhóm ULBLLT (DLBCL subtypes)</p> <p>U lymphô tế bào B lớn giàu tế bào T/ mô bào (T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma)</p> <p>ULBLLT nguyên phát của hệ thần kinh trung ương (Primary DLBCL of the CNS)</p> <p>ULBLLT da nguyên phát, kiểu chân (Primary cutaneous DLBCL, leg type)</p> <p>ULBLLT, EBV (+) ở người già (EBV-positive DLBCL of the elderly)</p>
<p>U lymphô tế bào B lớn khác (Other lymphomas of large B-cells)</p> <p>U lymphô tế bào B lớn trung thất nguyên phát (Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma)</p> <p>U lymphô tế bào B lớn trong mạch máu (Intravascular large B-cell lymphoma)</p> <p>ULBLLT kết hợp với viêm mạn tính (DLBCL associated with chronic inflammation)</p> <p>Bệnh u hạt dạng lymphô (Lymphomatoid granulomatosis)</p> <p>U lymphô tế bào B lớn, ALK (+) (Anaplastic Lymphoma Kinase-positive large B-cell lymphoma)</p> <p>U lymphô tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu HHV8+ (HHV8+ DLBCL, NOS)</p> <p>U lymphô tràn dịch nguyên phát (Primary effusion lymphoma)</p>
<p>Những trường hợp trung gian (Borderline cases)</p> <p>U lymphô tế bào B grad cao với chuyển vị gen MYC và BCL2 và/hay BCL6 (High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6)</p> <p>U lymphô tế bào B grad cao, không đặc hiệu (High-grade B-cell lymphoma, NOS)</p> <p>U lymphô tế bào B, không xếp loại, với đặc điểm trung gian giữa ULBLLT và u lymphô Hodgkin cổ điển (B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Hodgkin lymphoma classical)</p>

Chẩn đoán xếp giai đoạn

Có hai hệ thống xếp giai đoạn

+ Hệ thống xếp giai đoạn Ann Arbor (1971): dựa trên lâm sàng, siêu âm bụng, X quang ngực, CT scan (đầu cổ, ngực, bụng), huyết đồ, tủy đồ/sinh thiết tủy, nội soi (tai mũi họng,...). Đây là hệ thống xếp giai đoạn cũ, nhưng vẫn được đa số các bệnh viện, trung tâm sử dụng cho đến ngày nay do tính ứng dụng cao, dễ sử dụng và chi phí thấp.

+ Hệ thống xếp giai đoạn và đánh giá đáp ứng Lugano (2014): dựa trên lâm sàng, PET/CT, huyết đồ, tủy đồ/sinh thiết tủy, nội soi (tai mũi họng,...). Đây là hệ thống xếp giai đoạn mới, có thêm đánh giá đáp ứng và gần đây được một số trung tâm áp dụng cho các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu thuốc

mới. Tuy nhiên, khó áp dụng cho những nước nghèo như nước ta do chi phí chụp PET/CT cao, tốn kém.

- Vì những lý do kể trên, chúng tôi vẫn sử dụng hệ thống xếp giai đoạn Ann Arbor trong các nghiên cứu BN ULBLLT với CD20(+) được điều trị với phác đồ R-CHOP.

Tiền lượng lâm sàng đáp ứng với điều trị

Tiền lượng lâm sàng đáp ứng với điều trị của BN ULBLLT với CD20(+) dựa vào Chỉ số Tiền lượng Quốc tế (CSTLQT) gồm 5 yếu tố: tuổi, chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG, giai đoạn, LDH máu và số vị trí tổn thương ngoài hạch. BN được xếp vào bốn nhóm nguy cơ: thấp (0-1 điểm), trung bình-thấp (2 điểm), trung bình-cao (3 điểm) và cao (4-5 điểm).

Ngày nay, dù có nhiều chỉ số tiên lượng được đề nghị (vd: CSTLQT sửa đổi) nhưng hầu như trong các nghiên cứu nước ngoài vẫn sử dụng CSTLQT. Gần đây có PET/CT giữa kỳ.

ĐIỀU TRỊ ULBLLT

Điều trị ULBLLT, CD20(+) mới được chẩn đoán

- Theo hướng dẫn điều trị của các trung tâm lớn ở Hoa Kỳ và Anh Quốc

Giai đoạn I-II, không có hạch kích thước lớn (đường kính hạch < 7,5cm)

Hóa trị R-CHOP x 3 chu kỳ + Xạ trị

Hoặc Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ ± Xạ trị

Hoặc Hóa trị R-CHOP14 x 6 chu kỳ ± Xạ trị (ở BN trẻ, khỏe, nguy cơ cao)

Giai đoạn I-II, có hạch kích thước lớn (đường kính hạch ≥ 7,5cm)

Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ ± Xạ trị

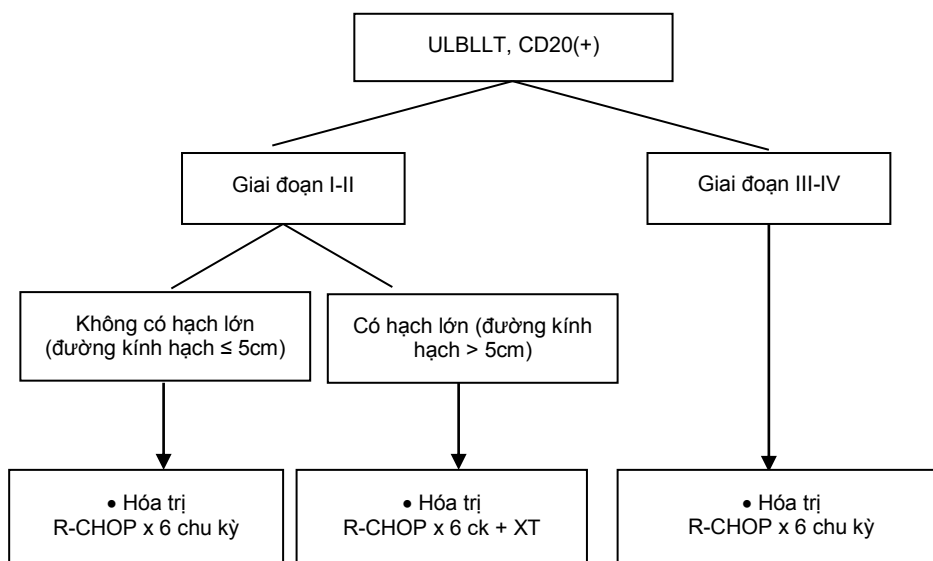
Giai đoạn III-IV

Hóa trị R-CHOP x 6 chu kỳ (đánh giá sau 2-4 chu kỳ bằng PET/CT)

Điều trị ULBLLT, CD20 (+) mới tại BVUB TP.HCM

Tại BVUB TP.HCM, điều trị BN ULBLLT, CD20(+) mới được tóm tắt trong sơ đồ 1.1. Chúng tôi lấy đường kính hạch > 5cm được xem là hạch lớn thay cho 7,5cm. Lý do: người Việt Nam chúng ta nhỏ và thấp hơn người nước ngoài, nên diện tích da cũng nhỏ hơn, với một hạch cổ đường kính 5cm hầu như đã chiếm gần hết cổ của BN.

Trước kia, các tác giả lấy đường kính hạch > 10cm xem là hạch kích thước lớn. Gần đây, theo phân loại Lugano: đối với u lymphô nang đường kính hạch > 6cm và đối với ULBLLT đường kính hạch từ 6-10cm được xem là hạch lớn trong kỷ nguyên rituximab.



Sơ đồ 1. Tóm tắt điều trị ULBLLT, CD20(+) hiện nay tại BVUB TP.HCM

- Liệu trình phác đồ R-CHOP
Rituximab 375mg/m² TTM ngày 1
Cyclophosphamide 750mg/m² TTM ngày 1
Doxorubicin 50mg/m² TTM ngày 1
Vincristine 1,4mg/m² TM ngày 1
Prednisone 45 mg/m² uống ngày 1 đến ngày 5
Chu kỳ mỗi 3 tuần.

Điều trị đặc hiệu theo phân nhóm phân tử của ULBLLT

• **ULBLLT giống tế bào B trung tâm mầm:** chiếm khoảng 40% các TH ULBLLT mới. BN có tiên lượng tốt với điều trị chuẩn R-CHOP.

• **ULBLLT giống tế bào B hoạt hóa hay không trung tâm mầm:** chiếm khoảng 60% các TH ULBLLT mới. BN có tiên lượng không thuận lợi và tỉ lệ tái phát cao sau điều trị chuẩn bằng R-CHOP. Đa số khuyến cáo BN nên được điều trị thử nghiệm với

tác nhân mới, phối hợp và mạnh hơn R-CHOP (ví dụ lenalidomide + R-CHOP, còn gọi là R2-CHOP).

• **U lymphô với cú hích đôi (double hit lymphoma):** là u lymphô tế bào B grad cao với chuyển vị gen MYC và BCL2/hay BCL6 trong phân loại Tổ chức Y tế Thế giới (TCYT TG) 2016, được chẩn đoán bằng cách sử dụng phương pháp lai tại chỗ phát huỳnh quang để tìm các tái sắp xếp của ba gen MYC, BCL2 và BCL6. Đây được xem là thể trung gian của ULBLLT, chiếm 7-10% ULBLLT không đặc hiệu và chiếm ưu thế ở phân nhóm TTM. Đa số BN có tỉ lệ tái phát cao và tiên lượng xấu sau điều trị với R-CHOP. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng BN nên được điều trị bằng các phác đồ tăng cường liều (ví dụ R-EPOCH điều chỉnh liều) kết hợp với hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc tự thân.

• **U lymphô biểu hiện kép (double expressor lymphoma):** là ULBLLT với biểu hiện đồng thời hai protein MYC(+) và BCL2/BCL6 (+) trong phân loại TCYT TG 2016, được chẩn đoán bằng HMMD. Thực thể này chiếm khoảng 20-35% tất cả TH ULBLLT và thường gặp ở phân nhóm BHH. BN u lymphô biểu hiện kép có tiên lượng xấu hơn BN không có u lymphô biểu hiện kép, nhưng lại tốt hơn BN u lymphô với cú hích đôi. Giống như u lymphô với cú hích đôi, BN u lymphô biểu hiện kép nên được điều trị bằng các phác đồ tăng cường liều kết hợp với hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc tự thân. Tuy nhiên, các phác đồ này còn đang nghiên cứu nên hiện tại có thể điều trị bằng phác đồ R-CHOP.

- Điều trị đặc hiệu theo phân nhóm phân tử của ULBLLT là hướng điều trị sắp tới tại BVUB TP.HCM.

Điều trị ULBLLT bằng tác nhân mới

Nhờ có giải trình tự gen thế hệ mới người ta đã biết được các đột gen trong ULATKH.

Các đột biến gen trong ULBLLT liên quan đến nhiều diễn tiến bệnh và con đường tế bào, bao gồm: biến đổi histon (methyl hóa và acetyl hóa), tăng trưởng tế bào, tăng sinh, chuyển hóa, biệt hóa, làm tế bào chết theo lập trình, sống sót, về nguồn/di trú, đáp ứng với tổn thương ADN, dẫn truyền tín hiệu thụ thể tế bào B, dẫn truyền tín hiệu thụ thể giống Toll, sự tăng sinh mạch máu và điều hòa miễn dịch.

Điều trị nhắm đích dẫn truyền thụ thể tế bào B trong ULBLLT

• Lý do:

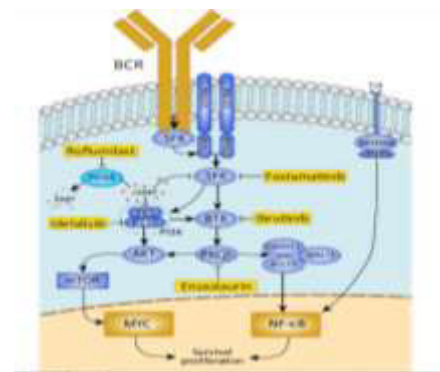
- Các tín hiệu xuất hiện từ sự tương tác của thụ thể tế bào B với các kháng nguyên cuối cùng nhằm mục đích tạo ra các tế bào B tồn tại lâu để sinh ra các kháng thể có ái lực cao. Các kháng thể này hoạt hóa thụ thể tế bào B, điều này có liên hệ với một loạt các kinase ngược dòng [ví dụ spleen tyrosine

kinase (SYK), Bruton tyrosine kinase (BTK), protein kinase C (PKC)β...], được chuyển tải rộng rãi bởi đường dẫn tín hiệu xuôi dòng [ví dụ nuclear factor (NF)-κB, phosphoinositide 3-kinase (PI3K/AKT)] tạo ra sự tăng sinh tế bào và chiếm ưu thế toàn bộ. Thụ thể tế bào B cũng báo hiệu trong một kiểu độc lập kháng nguyên, tín hiệu kiểu “thuốc bổ giả”, mặc dù sự sống còn của tế bào B bị thu hẹp hơn.

- Với bản chất chiếm ưu thế toàn bộ, các ung thư tế bào B trưởng thành bao gồm một phần đáng kể các thể của ULBLLT, chiếm đoạt hệ thống tăng sinh tế bào tạo thuận lợi cho chúng. Đó là lý do nhắm đích cho thụ thể tế bào B trong điều trị các loại bướu này.

• Đối tượng:

- BN nào có nhiều khả năng đáp ứng với chất ức chế thụ thể tế bào B. Câu trả lời là u lymphô phụ thuộc thụ thể tế bào B. Đó là phân nhóm ULBLLT giống tế bào B hoạt hóa, được xác định bởi TĐBHG tế bào nguồn gốc hay thuật toán HMMD.

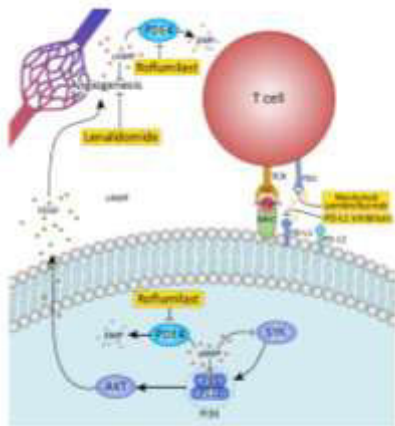


Viết tắt: BCR, B-cell receptor; BTK, Bruton's tyrosine kinase; CARD11, caspase-associated recruitment domain 11 DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; IRAKS, interleukin-1 receptor-associated kinases; ITAM, immunoreceptor tyrosin-base activation motif; MALT1, mucosa-associated lymphoid tissue 1; mTOR, mamalian target of rapamycin; NF-κB, nuclear factor-κB, PKCβ, protein C kinase β; PDE4, phosphodiesterase 4; PI3K, phosphoinositide 3-K; SFK, Src family kinase; SYK, spleen

Hình 1. Nhắm đích dẫn truyền tín hiệu thụ thể tế bào B. Khi bị kích hoạt, thụ thể tế bào B sử dụng nhiều chất trung gian trong một thác truyền tải tín hiệu dẫn đến hiệu ứng tăng sinh và chiếm ưu thế. Nhiều phân tử tham gia dẫn truyền tín hiệu này là các kinases (ví dụ SYK, BTK, PI3Kδ và PKCβ) tương ứng với chất ức chế dùng trên lâm sàng (các khung màu vàng) đang được thử nghiệm tiến xa trong ULBLLT.

Điều trị vi môi trường ULBLLT

Trốn tránh sự giám sát miễn dịch là tối quan trọng cho sự bắt đầu và lan rộng của ung thư. Nhiều tiến bộ đã được thực hiện trong việc khám phá cơ chế mà trong đó u lymphô thoát khỏi hệ miễn dịch và các phương thức điều trị mới được xây dựng trên hiểu biết này đang nổi lên với tốc độ nhanh. Một trong những khái niệm lâm sàng tiên tiến nhất là phát triển chất ức chế thụ thể chết tế bào theo lập trình (PD-1) và phối tử của nó (PD-L1), còn gọi là chất ức chế chốt kiểm soát miễn dịch. Sự tương tác giữa PD-1, biểu hiện của tế bào T hoạt hóa và các phối tử của nó (PD-L1, PD-L2), mà trong đó thường biểu hiện bất thường trong tế bào ung thư (cũng như các tế bào không ác tính trong vi môi trường bứu), cản trở tế bào T chống bứu; kết quả không mong muốn này có thể đảo ngược bằng cách sử dụng chất ức chế chốt kiểm soát miễn dịch (hình 2). Trong số các bệnh lý huyết học ác tính, các tác nhân này đặc biệt hiệu quả ở u lymphô Hodgkin cổ điển, do có biểu hiện PD-L1 cao ở tế bào bứu. Ngược lại, ở ULBLLT hạch tỉ lệ đáp ứng ban đầu chỉ khiêm tốn. Tuy vậy, biểu hiện PD-L1 trở nên phổ biến hơn ở BN ULBLLT nguy cơ cao, cho thấy rằng sử dụng khéo léo dữ liệu sinh học để thông báo quyết định điều trị có thể dẫn đến kết hợp chất ức chế chốt kiểm soát miễn dịch cho điều trị các phân nhóm của ULBLLT.



Viết tắt: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; PDE4, phosphodiesterase 4; PD-L, programmed death ligand; SYK, spleen tyrosine kinase; VEGF, vascular enthelial growth factor .

Hình 2. Nhắm đích vi môi trường ULBLLT.

Sự trốn tránh miễn dịch: một tiểu nhóm quan trọng của u lymphô tinh hoàn nguyên phát, u lymphô hệ TKTW nguyên phát và u lymphô trung thất nguyên phát hiển thị sự khuếch đại ở vị trí gen

mã hóa PD-L1 và PD-L2. Khi được biểu hiện trên bề mặt của tế bào u lymphô, các phối tử này tương tác với thụ thể PD-1 của tế bào T hoạt hóa, ngăn cản đáp ứng chống bứu của tế bào T. Sự trốn tránh ngoài ý muốn này thoát khỏi sự giám sát của miễn dịch, có thể được phục hồi với chất ức chế chốt kiểm soát miễn dịch trực tiếp ở PD-1 hay PD-L1 (các khung màu vàng). Các dữ liệu lâm sàng trước đó cho thấy các tác nhân này hoạt động cao ở một vài vị trí giải phẫu rời rạc của ULBLLT. *Sự tăng sinh mạch máu:* trong ULBLLT, chiến lược chống tăng sinh mạch máu xen kẽ thì cần thiết do kết hợp bevacizumab với R-CHOP trong ULBLLT gây độc tính. Lenalidomide là một tác nhân trong thử nghiệm lâm sàng tiến xa trong ULBLLT cho thấy khả năng ức chế trực tiếp chức năng tế bào nội mô. Roflumilast, chất ức chế PDE4 được FDA chấp thuận đã biểu hiện trong thực nghiệm kiểu tiền lâm sàng của u lymphô tế bào B ngăn chặn có ý nghĩa mật độ vi mạch máu trong vi môi trường bứu. Hoạt động chống tăng sinh mạch máu này được kết hợp với ức chế phụ thuộc vào phosphoinositide 3-kinase /AKT của sự bài tiết VEGF-A bởi các tế bào u lymphô. Ngoài ra, chất ức chế PDE4 cũng có thể ức chế sự tăng sinh tế bào nội mô và phân bào. **Viết tắt:** DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; PDE4, phosphodiesterase 4; PD-L, programmed death ligand; SYK, spleen tyrosine kinase; VEGF, vascular enthelial growth factor^[65].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Armitage J.O. (2007). How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood, Vol 110 (1): 29-36.
2. Armitage J.O., Mauch P.M., Harris N.L. et al (2010). Diffuse Large B-cell Lymphoma. Non Hodgkin's Lymphomas, 2 nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, New York, pp 304-326.
3. Butler M and Aguiar R (2017). Biology informs treatment choices in DLBCL. Trend in Cancer, 3(12), 871-882.
4. Cabanillas F and Shah B (2017). Advances in Diagnosis and Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma. Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia, 17(12), 783-796.
5. Coiffier B. et al (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N. Engl. J.Med, 346: 235-242.
6. Feugier P. et al (2005). Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the GELA. J.Clin. Oncol. 23: 4117-4136.

7. Freedman A.S and Friedberg J.W (2018). Initial treatment of advanced stage diffuse large B-cell lymphoma. UpToDate, <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diffuse-large-B-cell-lymphoma/>, xem 26/6/2018.
8. Habermann T.M. et al (2006). R-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with DLBCL. *J.Clin.Oncol*, 24: 3121-3127.
9. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H et al (2008). Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*, 112: 4384-4399.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NHL, Version 2.2018. www.nccn.org.
11. Pfreundschuh M. et al (2006). CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like alone in young patients with good-prognosis DLBCL: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. *Lancet Oncol*, 7: 379-391.
12. Pfreundschuh M. et al (2008). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*, 9: 105-116.
13. Phạm Xuân Dũng (2004). Lymphôm không Hodgkin. Trong: Nguyễn Chấn Hùng và cs. *Ung Bướu Học Nội Khoa*. Nhà xuất bản y học, tr. 332-345.
14. Swerdlow S.H, Campo E, Pileri S.A et al (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127, 2375-2390.
15. The international non-Hodkin's lymphoma prognostic factors project (1993). A predictive model for aggressive NHL. *New England Journal of Medicine*, Vol 329: 987-994.

CA BỆNH HIẾM GẶP VỀ U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN BIỂU HIỆN Ở TIM

NGUYỄN THỊ HƯƠNG¹

TÓM TẮT

U lympho không Hodgkin là nhóm bệnh tăng sinh ác tính dòng tế bào lympho, với biểu hiện phức tạp về lâm sàng và mô bệnh học. Với biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất tại hạch, tuy nhiên bệnh u lympho ngoài hạch cũng khá phổ biến. Ví trí ngoài hạch thường gặp nhất là hệ thống tiêu hóa, kể đến là vùng đầu mặt cổ. Về đặc điểm mô bệnh học, u lympho loại tế bào B gặp chủ yếu chiếm tỷ lệ từ 67-96% các trường hợp, phổ biến nhất là B lớn lan tỏa.

U lympho biểu hiện ở tim vô cùng hiếm gặp chiếm 1,3% tổng các khối u nguyên phát biểu hiện tại tim và chiếm 0,5% các u lympho ngoài hạch

U lympho biểu hiện ở tim với các triệu chứng lâm sàng thường gặp: khó thở, đau ngực, rối loạn nhịp tim.

Trong các phương pháp điều trị u lympho không Hodgkin: hóa chất và xạ trị đóng vai trò chính, phẫu thuật được chỉ định cho một số trường hợp đặc biệt, ngoài ra phẫu thuật đóng vai trò sinh thiết chẩn đoán.

U lympho không Hodgkin ở tim nói chung có tiên lượng xấu. Tuy nhiên nếu được chẩn đoán sớm và điều trị hiệu quả thì tiên lượng bệnh có thể khả quan.

ABSTRACT

A case of cardiac non-hodgkin lymphoma

Cardial lymphoma represents a rare subset of the lymphoma, it composes only 1.3% of all cardiac tumours and 0.5% of all extranodal lymphomas. The main clinical manifestations are dyspnea and chest pain always combine arrhythmia. The most common type is DLBCL.

The main therapeutic regimens for cardiac lymphoma include chemotherapy and radiotherapy. The prognosis is poor.

Clinical outcome is variable, however early diagnosis in conjunction with effective treatment may result in an excellent prognosis.

BÁO CÁO CA BỆNH

Hành chính

Họ và tên BN: Hàn Thị H, SN 1969.

Địa chỉ: Đông Cương - TP Thanh Hóa - Thanh Hóa.

Vào viện: 09/11/2017.

Lý do: khó thở và đau tức ngực.

Bệnh sử: diễn biến bệnh 4 tháng với các triệu chứng đau ngực, khó thở tăng dần, không sốt, không gầy sút cân. Bệnh nhân đã khám và điều trị kháng sinh, giảm đau tại bệnh viện huyện rồi lên bệnh viện tỉnh nhưng không đỡ, chuyển đến khám tại Bệnh viện Bạch Mai: chẩn đoán là u màng ngoài

tim xám lẫn tâm thất, được chuyển Bệnh viện Việt Đức vào khoa phẫu thuật lồng ngực.

Tại Bệnh viện Việt Đức, bệnh nhân được sinh thiết u, MBH là u lympho không Hodgkin, bệnh nhân được chuyển sang bệnh viện K.

Khám khi vào viện

Lâm sàng

Bệnh nhân tỉnh, thể trạng chung gầy, PS 3.

Hội chứng thiếu máu nhẹ.

Khó thở liên tục hai thì, nhịp thở 28 lần/phút.

Đau tức vùng ngực, mức độ vừa.

Phù ngực và cổ, THBH vùng ngực.

¹ ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Chống đau-Bệnh viện K

Nhịp tim nhanh, tần số 100 -110 lần/ phút, tiếng tim nhỏ, có tràn dịch màng ngoài tim.

Hai phổi RRPN rõ, hội chứng 3 giảm đáy phổi hai bên.

Bụng mềm, gan lách bình thường.

Hạch ngoại biên không sờ thấy.

Lâm sàng các bộ phận khác không có gì đặc biệt.

Cận lâm sàng

CTM: giới hạn bình thường.

SHM: LDH tăng cao (628 U/L), các chỉ số khác trong giới hạn bình thường.

β2M: giới hạn bình thường, HbsAg (-), HbeAg (-), Anti HCV (-).

Siêu âm tim

Khối dạng tổ chức không đồng nhất mặt trước thất phải kt 6,8 x 4,8 cm, lan vào buồng thất phải và một phần nhĩ phải, bờ không đều, làm mất ranh giới thành bên thất phải gây hẹp vừa van ba lá.

Tăng áp động mạch phổi.

Tràn dịch màng ngoài tim số lượng vừa gây chèn ép thất phải.

Tràn dịch màng phổi hai bên số lượng ít.

Chức năng tâm thu thất trái trong giới hạn bình thường.

Chụp CT 64 dãy vùng ngực

Nhiều khối hạch trong trung thất vị trí cạnh khí quản, cạnh quai động mạch chủ và quanh carina, hạch lớn nhất kích thước 36 x 42mm.

Vị trí tâm thất phải có khối phát triển vào trong lòng, bờ dạng đa thùy, ôm quanh các cấu trúc mạch máu màng tim, kích thước 91 x 54mm, ngấm thuốc mạnh sau tiêm.

Tràn dịch màng ngoài tim.

Hóa mô miễn dịch: u lympho không Hodgkin, lan tỏa, tế bào B lớn, CD20 (+).

Huyết tủy đồ.

Máu: bình thường.

Tủy: mật độ tế bào thưa, dòng HC giảm tỷ lệ, tỷ lệ BC đoạn trung tính tăng, gặp ít mẫu TC trên tiêu bản.

Chẩn đoán

U lympho không Hodgkin giai đoạn IVA, biểu hiện tim, hạch trung thất, tràn dịch màng ngoài tim và màng phổi.

Đánh giá tiên lượng theo IPI: 3 điểm, xếp nguy cơ trung bình cao.

Điều trị

BN được điều trị tia xạ chống chèn ép 30Gy, giảm tình trạng khó thở.

Chuyển điều trị hóa chất phác đồ R- CHOP 21, đủ liều.

Đánh giá đáp ứng sau 2 CK, tình trạng

Lâm sàng

BN dung nạp thuốc khá.

Hết các triệu chứng cơ năng, sức khỏe chung khá lên nhiều, ECOG 1.

Độc tính huyết học độ 2: hạ BC độ 2, giảm Hb độ 1.

Không xuất hiện độc tính trên chức năng gan - thận.

Cận lâm sàng

CT 64 dãy lồng ngực: hết tổn thương u và hạch.



Hình 1. Hình ảnh CT trước và sau điều trị

Bệnh nhân được điều trị tiếp đến 6 CK, đánh giá

Toàn trạng chung tốt, ECOG 0.

Không có các triệu chứng cơ năng.

Khám lâm sàng không phát hiện bất thường.

Độc tính hạ BC độ 1, HC và TC bình thường.

Siêu âm tim: Không còn tổn thương u và hạch.

PET/CT: Hình ảnh tương ứng với lymphoma biểu hiện tại tim và trung thất đáp ứng hoàn toàn sau điều trị.



Hình 2. Hình ảnh PET/CT sau khi kết thúc 6 CK điều trị

Như vậy, mặc dù được chẩn đoán u lympho không Hodgkin giai đoạn IV, với các biểu hiện lâm sàng rất rõ ràng nhưng sau khi được điều trị tia xạ chống chèn ép và hóa chất phác đồ chuẩn đã đạt được lui bệnh hoàn toàn. Hiện tại, sau kết thúc điều trị 9 tháng, tình trạng người bệnh hoàn toàn ổn định, tuy nhiên bệnh cần theo dõi lâu dài.

BÀN LUẬN

U lympho biểu hiện ở tim rất hiếm gặp với những biểu hiện lâm sàng nặng nề có thể gây nguy hiểm đến tính mạng người bệnh. Chẩn đoán u lympho biểu hiện tại tim gặp khó khăn do u nằm ở vị trí khó lấy bệnh phẩm sinh thiết.

Phương pháp điều trị chính là hóa chất kết hợp xạ trị, phẫu thuật chỉ đóng vai trò sinh thiết tổn thương. Hóa chất phác đồ R-CHOP được xem là phác đồ chuẩn để kiểm soát bệnh. So với u lympho ngoài hạch ở vị trí khác, u lympho biểu hiện ở tim có tiên lượng xấu.

Trong y văn, không có những nghiên cứu lớn tập trung vào u lympho biểu hiện tại tim mà chỉ ghi nhận những trường hợp bệnh riêng lẻ.

Sherise Chantell Roger và cộng sự đã mô tả ca bệnh u lympho không Hodgkin nguyên phát đầu tiên là một bệnh nhân nam, da trắng, 72 tuổi với khối u lớn ở tâm thất và tâm nhĩ phải, đạt lui bệnh hoàn toàn sau 3 chu kỳ hóa chất phác đồ EPOCH – R^[1].

Li YH, và cộng sự đã ghi nhận 10 trường hợp u lympho không Hodgkin biểu hiện tại tim từ tháng 1/2000-tháng 6/2016 trong tổng số 3918 ca bệnh u lympho, trong đó: 1 trường hợp nguyên phát ở tim biểu hiện dưới dạng nhiều khối ở hai bên tâm nhĩ, 9 trường hợp biểu hiện thứ phát tại tim thì có 5 trường hợp có tràn dịch màng ngoài tim, 2 trường hợp có dạng khối u ở màng ngoài tim, tỷ lệ nam/ nữ: 3/2, tuổi trung bình 55 (19 - 88).

Biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất là khó thở (chiếm 70%), đau ngực (50%), mệt mỏi (20%), phù (20%). Thể MBH phổ biến nhất là tế bào B lớn lan tỏa (70%), tế bào T (10%), bệnh Hodgkin (10%), u lympho Burkitt (10%). Ngoài trừ 1 trường hợp không được điều trị do tuổi cao và thể trạng kém, 9 trường hợp còn lại đều được điều trị, 4 trường hợp được điều trị hóa chất phác đồ CHOP - R, 5 ca được điều trị hóa chất kết hợp với xạ trị, thời gian theo dõi 9 tháng. Kết quả điều trị: 1 trường hợp u nguyên phát ở tim đạt đáp ứng bán phần, PFS 6 tháng, OS 21 tháng; 6 trường hợp thứ phát ở tim đều có đáp ứng điều trị, trong đó đáp ứng hoàn toàn 11,1%, đáp ứng bán phần 33,3%, bệnh ổn định 22,2%, bệnh tiến triển 30%, PFS 5 tháng, OS 19 tháng^[5].

Trong một báo cáo khác, Nascimento AE và cộng sự cũng đã ghi nhận 5 trường hợp u lympho không Hodgkin biểu hiện ở tim: cả 5 trường hợp đều là nữ, tuổi trung bình 55 (40-68). Vị trí tổn thương gặp ở nhĩ phải, nhĩ trái, thất phải, một trường hợp có tràn dịch màng ngoài tim, với các biểu hiện lâm sàng đau ngực, khó thở và nhịp chậm. Trên điện tâm đồ xuất hiện nhịp nối, block nhánh phải không hoàn toàn, sóng ST và sóng T bất thường. Cả 5 ca đều được sinh thiết u hoặc xét nghiệm dịch màng tim chẩn đoán MBH (4 trường hợp u lympho không Hodgkin tế bào B lớn, 1 trường hợp tế bào B nhỏ). Hai bệnh nhân sống không bệnh sau điều trị CHOP được 120 tháng và 192 tháng, 1 bệnh nhân điều trị CHOP-R, bệnh giữ nguyên tại tim nhưng giảm gánh khối u tại thời điểm 7 tháng theo dõi, 1 bệnh nhân

mất thông tin. Kết quả từ bài báo này cho thấy, u lympho ở tim nếu được chẩn đoán sớm và điều trị đúng, kết quả điều trị rất khả quan^[2].

Ngược lại, trong báo cáo của Chen CF và cộng sự về hai trường hợp u lympho nguyên phát tại tim: kết quả 1 trường hợp được điều trị hóa chất CHOP đạt lui bệnh hoàn toàn, 1 trường hợp từ chối điều trị, tử vong sau hai tháng^[3].

KẾT LUẬN

Từ kết quả từ ca bệnh được điều trị tại Bệnh viện K cũng như ghi nhận của các tác giả trên thế giới cho thấy, u lympho không Hodgkin biểu hiện ở tim là bệnh rất hiếm gặp với các biểu hiện lâm sàng rầm rộ, bệnh chỉ được chẩn đoán khi có kết quả MBH. Biện pháp điều trị chính là hóa chất hoặc hóa chất kết hợp xạ trị. Tiên lượng bệnh cũng rất khác nhau, nếu được chẩn đoán sớm và điều trị đúng kết quả rất khả quan, trường hợp không được điều trị bệnh nhân tử vong sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sherise, Chantell Rogers, OwenA. O'Connor, Glen Granati and Kavitha Yaddanapu (2016): The first case of primary cardiac lymphoma, diffuse large B-cell type, successfully treated with EPOCH-R. *Blood* 128:5418.
2. Nascimento AE, Winters GL Pinkus GS (2007): Primary cardiac lymphoma: clinical histologic, immunophenotypic, and genotypic feature of 5 cases of a rare disorder. *Am J Surg pathol*; 31(9): 1344-50.
3. Chin CF, Hsieh PP, Lin SJ (2017): Primary cardiac lymphoma with unusual presentation: A report of two case. *Mol Clin Oncol*. 6(3): 311-314.
4. Li YH, Shi CY, Duan FQ (2017): A clinical analysis of 10 cases with cardiac lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue ZaZhi*. 38 (2) 102 -106.
5. Gowda RM1, Khan IA (2003): Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma. *54(5):599-604*.
6. Deirdre O'Mahony, Richard L. Piekarz, W. Patricia Bandettini, Andrew E. Arai, Wyndham H. Wilson, Susan E. Bates: Cardiac involvement with lymphoma: A review of the literature.
7. Lam KY, Dickens P, Chan AC (1993): Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 117:1027–31. [PubMed].
8. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, et al (2000): Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 20:1073–103. quiz 110–1, 112. [PubMed].
9. Zhong L, Yang S, Lei K, Jia Y (2013): Primary cardiac lymphoma: a case report and review of the literature. *Chin-Ger J Clin Oncol*. 12:43–5.
10. Jung YH, Woo IS, Ko YJ, Lee JH, Lim JW, Han CW (2014): A case of primary cardiac lymphoma showing isolated central nervous system relapse. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 14:e31–3.
11. Petrich A, Cho SI, Billett H (2011): Primary cardiac lymphoma. *Cancer*. 117:581–9. [View ArticlePubMedGoogle Scholar](#)
12. Lee GY, Kim WS, Ko Y-H, Choi J-O, Jeon E-S (2013): Primary cardiac lymphoma mimicking infiltrative cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 15:589–91.

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH NHIỄM TRÙNG TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ HỆ TẠO HUYẾT TẠI KHOA NỘI 2 BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN THỊ THANH SON,¹ NGUYỄN HỒNG HẢI², LƯU HÙNG VŨ³, PHẠM XUÂN DŨNG⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tình hình nhiễm trùng và sự nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh trên bệnh nhân (BN) ung thư hệ tạo huyết tại khoa Nội 2 Bệnh viện Ung Bướu TP HCM.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 47 BN ung thư hệ tạo huyết được chẩn đoán và điều trị tại khoa nội 2 Bệnh viện Ung Bướu TP HCM từ 01/08/2017 đến 31/01/2018.

Kết quả: Tỷ lệ nhiễm trùng tại khoa là 11,7% (trong đó nhiều nhất là nhiễm trùng đường hô hấp là 44,7% BN nhiễm trùng). Tỷ lệ các mẫu bệnh phẩm tìm thấy vi khuẩn gây bệnh là 20/47 BN (42,5%) (trong đó tỷ lệ cấy đàm dương tính là 10/47 BN (21,3%) với tác nhân chủ yếu là *Pseudomonas*, *Klebsiella* và *Staphylococcus aureus*, tỷ lệ cấy máu dương tính là 2/47 BN (4,3%) với tác nhân chủ yếu là *Salmonella* và *Klebsiella*). Đa số trường hợp nhiễm trùng xuất hiện ở BN hóa trị chu kỳ đầu tiên (51%) và sốt giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 (47%). Hầu hết các chủng vi khuẩn đề kháng cao với các kháng sinh thông thường, trong khi tỷ lệ nhạy vẫn cao với Imipenem, Piperacillin.

Kết luận: Nhiễm trùng là biến chứng thường gặp trong điều trị bệnh lý ung thư hệ tạo huyết. Ở những BN nhiễm trùng nặng, các phác đồ đầu tay đề nghị là Imipenem 2g/ngày (mỗi 6 giờ) phối hợp với Amikacin 1g/ngày hay Piperacillin 12g/ngày (mỗi 8 giờ) phối hợp với Amikacin 1g/ngày trong 7-14 ngày, sau đó giảm liều nếu tình trạng bệnh nhân cải thiện. Chỉ định cấy máu tìm vi khuẩn từ 2 vị trí trở lên để tăng tỷ lệ phát hiện tác nhân gây bệnh tại khoa cũng như bệnh viện.

ABSTRACT

Infection of patients with hematologic malignancies at medical oncology department 2 HCM City Oncology Hospital

Purpose: To determine characteristics of infection and antibiotic sensitivity in hematologic malignancies at medical oncology department 2 - HCM city Oncology Hospital.

Materials and methodes: Forty - seven patients with hematologic malignancy treated at the HCM City Oncology Hospital from August 2017 to January 2018 were analyzed retrospectively.

Results: The proportion of infection was 11,7% (respiratory infections accounted for the highest rate of 44,7%). 42,5% of cases identified bacteria (the proportion of sputum culture was 21,3% with the most common agents were *Pseudomonas*, *Klebsiella* và *Staphylococcus aureus*). Most cases of infection occurred in the first febrile neutropenia cycle. The sensitivity of Imipenem, Piperacillin were high.

Conclusion: Infection is the most common complication in hematologic malignancy following chemotherapy. Imipenem/cislatin plus Amikacin or Piperacillin và Amikacin should be chosen initially.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng là biến chứng thường gặp nhất ở BN ung thư, đặc biệt đối với BN mắc bệnh huyết học

ác tính vốn được xếp vào nhóm có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn. Hơn nữa, khi hóa trị với các phác đồ liều cao dẫn đến tình trạng suy tủy, là nguyên nhân gây giảm các dòng tế bào máu kèm những bất

¹ ThS.BS. Bộ môn Ung Bướu Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch - BS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSCKII. Phó Trưởng Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

⁴ TS.BSCKII. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, Trưởng Bộ môn Ung Bướu Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

thường trong đáp ứng miễn dịch và tổn thương niêm mạc đã tạo điều kiện cho nhiễm trùng xuất hiện và diễn tiến nặng nề thậm chí là tử vong. Ngoài ra, hầu hết BN được điều trị ngoại trú, điều kiện chăm sóc hỗ trợ BN trong khi hóa trị còn thấp. Điều này làm thay đổi đặc điểm nhiễm trùng, thời gian nhiễm trùng và hiệu quả điều trị kháng sinh ở những BN ung thư huyết học. Vì vậy quan trọng là việc lựa chọn kháng sinh đặc biệt là kháng sinh theo kinh nghiệm phải phụ thuộc vào tác nhân gây bệnh vì tỷ lệ nhiễm trùng và loại vi khuẩn thường gặp tại khoa lâm sàng.

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát tình trạng nhiễm trùng trên bệnh nhân ung thư huyết học điều trị tại khoa Nội 2 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, để có thêm hiểu biết về tình hình nhiễm trùng và tình trạng đề kháng kháng sinh tại khoa, góp phần cho bác sỹ lâm sàng có định hướng về tác nhân vi khuẩn thường gặp nhằm sử dụng kháng sinh hợp lý và hiệu quả.

Mục tiêu nghiên cứu

Khảo sát tình hình nhiễm trùng và sự nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh trên bệnh nhân ung thư huyết học tại khoa Nội 2 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

- Tất cả BN được chẩn đoán và điều trị bệnh lý huyết học ác tính tại khoa Nội 2, Bệnh viện Ung Bướu TP HCM trong khoảng thời gian từ 01/08/2017 đến 31/01/2018.

- Có tình trạng nhiễm trùng

Sốt ($t \geq 38,5^{\circ}\text{C}$) kèm triệu chứng nhiễm trùng:

- + Nhiễm trùng hầu họng: Những vết loét trên lưỡi, nướu răng, niêm mạc má.

- + Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Ho có đờm, khó thở, nghe phổi có rales. Chụp XQ tim phổi có các dấu hiệu gợi ý viêm phổi.

- + Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Tiểu gát buốt. Xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu có bạch cầu trung tính.

- + Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: Tiêu chảy hoặc phân nhầy máu mủ, có thể có đau quặn, mót rặn.

- + Viêm mô tế bào hoặc áp xe mô mềm: Sưng nóng đỏ đau tại vùng mô mềm, có thể có ổ áp xe hóa mủ.

- + Nhiễm trùng huyết: Bệnh cảnh thường nặng nề, sốt hay lạnh run với ít nhất một lần cấy máu tìm thấy nguyên nhân gây bệnh.

- Có thực hiện xét nghiệm nuôi cấy định danh vi khuẩn và kháng sinh đồ đối với các kháng sinh thường sử dụng.

- + Cấy máu khi BN sốt $\geq 38,5$ kéo dài trên một giờ.

- + Cấy nước tiểu nếu bệnh nhân có biểu hiện tiểu gát buốt hoặc xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu thấy bạch cầu.

- + Cấy đờm nếu bệnh nhân ho có đờm.

- + Cấy mủ ở vị trí viêm mô tế bào tạo áp xe hóa mủ hoặc hốc mủ.

Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu mô tả.

Chúng tôi thu thập dữ liệu theo bảng thu thập qua hồ sơ bệnh án.

Dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Excel 2003.

KẾT QUẢ

Qua ghi nhận hồi cứu hồ sơ từ 01/08/2017 đến 31/01/2018 tại khoa Nội 2 Bệnh viện Ung Bướu TP HCM có 47 trường hợp BN được đưa vào nghiên cứu này.

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
< 30 tuổi	5	10,6
30-60 tuổi	32	68,1
>60 tuổi	10	21,3
Giới		
Nam	21	44,7
Nữ	26	55,3
Chẩn đoán bệnh		
Lymphôm không Hodgkin	41	87,2
Lymphôm Hodgkin	3	6,4
Đa u tủy	2	4,2
Bạch cầu lymphôm cấp	1	2,2
Tiền sử bệnh		
Đái tháo đường	4	8,5
Bệnh lý tim mạch	7	14,9
Điều trị		
Chăm sóc nội khoa	3	6,4
Hóa trị	44	93,6
Hóa trị chu kỳ đầu tiên	24	51

Nhận xét: Nhóm tuổi mắc nhiễm trùng nhiều nhất là 30-60 tuổi, tiếp theo là nhóm BN > 60 tuổi, tỷ lệ BN Lymphôm không Hodgkin chiếm chủ yếu và hầu hết các BN đều hóa trị trước khi nhiễm trùng.

Các triệu chứng lâm sàng

Bảng 2. Các dấu hiệu nhiễm trùng

Dấu hiệu	Số BN	Tỷ lệ (%)
Sốt	35	74,4
Ho đàm	21	44,7
Tiểu gát buốt	3	14,9
Chảy dịch mũi hôi	2	4,2
Sang thương da có mũ	5	10,6
CRP tăng	40	85
Số lượng Neutrophil		
Tăng	25	53,9
< 1000	22	47

Nhận xét: Khoảng 1/2 BN có sốt giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 trước khi nhiễm trùng.

Vị trí nhiễm trùng

Bảng 3. Vị trí nhiễm trùng

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Nhiễm trùng đường hô hấp	21	44,7
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	3	6,4
Nhiễm trùng sang thương da	5	10,6
Hốc mũi	2	4,3
Không xác định ổ nhiễm	10	21,2

Nhận xét: Gần 1/2 BN có vị trí nhiễm trùng ở đường hô hấp.

Phân bố các loại bệnh phẩm

Bảng 4. Phân bố các loại bệnh phẩm

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Cấy máu	16	34
Cấy đàm	21	44,7
Cấy mũ	7	14,9
Cấy nước tiểu	3	6,4

Nhận xét: Hầu hết các mẫu bệnh phẩm là đàm.

Kết quả phân lập vi khuẩn

Bảng 5. Kết quả phân lập vi khuẩn

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Vi khuẩn không mọc	26	55,4

Tạp khuẩn	1	2,1
Tim thấy vi khuẩn gây bệnh	20	42,5
Tổng cộng	47	100

Nhận xét: Tỷ lệ cấy bệnh phẩm dương tính là gần 1/2 trường hợp.

Kết quả phân lập vi khuẩn theo bệnh phẩm

Bảng 6. Kết quả phân lập vi khuẩn theo bệnh phẩm

	Máu (BN, %)	Đàm (BN, %)	Mũ (BN, %)	Nước tiểu (BN, %)
Vi khuẩn không mọc	13 (93,6)	11 (23,4)	0	1 (2,1)
Tạp khuẩn	1 (2,1)	0	0	0
Tim thấy vi khuẩn gây bệnh	2 (4,3)	10 (21,2)	7 (14,9)	2 (4,3)
Tổng số bệnh phẩm	47 (100)	47 (100)	47 (100)	47 (100)

Phân bố các loại vi khuẩn

Bảng 7. Phân bố các loại vi khuẩn

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Vi khuẩn Gram (-)		
Pseudomonas aeruginosa	7	35
Klebsiella sp	6	25
Enterobacter	1	5
Escherichia coli	1	5
Salmonella spp	1	5
Vi khuẩn Gram (+)		
Staphylococcus aureus	4	20
Tổng cộng	20	100

Nhận xét: Vi khuẩn thường gặp là Pseudomonas (35%), Klebsiella (25%) và Staphylococcus (20%).

Phân bố vi khuẩn theo từng loại bệnh phẩm

Máu

Bảng 8. Phân bố vi khuẩn trong các mẫu cấy máu

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Salmonella spp	1	50
Klebsiella sp	1	50
Tổng cộng	2	100

Đàm

Bảng 9. Phân bố vi khuẩn trong các mẫu cấy đàm

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Pseudomonas aeruginosa	4	40
Klebsiella sp	4	40
Staphylococcus aureus	2	20
Tổng cộng	10	100

Mủ

Bảng 10. Phân bố vi khuẩn trong các mẫu cấy mủ

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Pseudomonas aeruginosa	3	42,9
Staphylococcus aureus	2	28,6

Enterobacter	1	14,25
Escherichia coli	1	14,25
Tổng cộng	7	100

Nước tiểu

Bảng 11. Phân bố vi khuẩn trong các mẫu cấy nước tiểu

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Klebsiella sp	1	100
Tổng cộng	1	100

Sự nhạy cảm kháng sinh của các loại vi khuẩn thường gặp

Bảng 12. Sự nhạy cảm kháng sinh của các loại vi khuẩn

	Pseudomonas (%)	Klebsiella sp (%)	Staphylococcus aureus (%)	Enterobacter (%)	Escherichia coli (%)	Salmonella spp (%)
Ampicillin,	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng
Amikacin	71,4	83	75	Nhạy		Đề kháng
Amoxicillin/ clavulanic	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng	Nhạy	Đề kháng
Cefaclor	Đề kháng	33	Nhạy	KKS	Đề kháng	KKS
Cefoperazone	Đề kháng	66	Nhạy	KKS	Nhạy	KKS
Cefotaxime	Đề kháng	33	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng	Nhạy
Ceftazidime	28,6	33	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng	Nhạy
Ceftriaxone	28,6	33	Nhạy	KKS	Nhạy	KKS
Ciprofloxacin	85,7	66	75	Nhạy	Nhạy	Nhạy
Colistin	85,7	83	KKS	Đề kháng	Nhạy	KKS
Oxacillin	KKS	KKS	100	KKS	KKS	KKS
Imipenem	42,9	KKS	100	Nhạy	Nhạy	Nhạy
Ertapenem	KKS	66	KKS	Nhạy	KKS	Nhạy
Meropenem	KKS	KKS	KKS	Nhạy	KKS	Nhạy
Gemtamicin	KKS	KKS	Nhạy	Nhạy	Nhạy	Nhạy
Levofloxacin	85,7	66	75	KKS	Nhạy	KKS
Ofloxacin	85,7	33	KKS	KKS	KKS	
Fosfomicin	Đề kháng	KKS	KKS	KKS	KKS	KKS
Ticarcillin/ clavulanic acid	100	100	Nhạy	Nhạy	Nhạy	Đề kháng
Piperacillin/ clavulanic	KKS	KKS	Nhạy	Nhạy	Nhạy	Nhạy
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	KKS	KKS	Nhạy	Nhạy	Nhạy	Nhạy

*KKS: không khảo sát

Sự đáp ứng với điều trị nhiễm khuẩn theo kinh nghiệm

Tất cả các trường hợp được chẩn đoán nhiễm trùng trong nghiên cứu đều được điều trị với kháng sinh theo kinh nghiệm ngay lúc đầu do thời gian chúng tôi nhận được kết quả kháng sinh đồ thường rất chậm, trung bình 5-7 ngày.

Phác đồ thường được sử dụng nhiều nhất là Imipenem/ Cilastin và Amikacin, Piperacillin/ Tazobactam và Amikacin, đôi khi kết hợp thêm Vancomycin nếu nghi ngờ nhiễm vi khuẩn gram dương.

Bảng 13. Sự đáp ứng với điều trị nhiễm khuẩn theo kinh nghiệm

Đặc điểm	
Sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch	20 BN
Số ngày trung bình điều trị kháng sinh	
14 ngày	15 BN (75%)
>14 ngày	05 BN (25%)
Thời gian đáp ứng với liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm	3,5 ngày
Thời gian nằm viện trung bình	14 ngày

BÀN LUẬN

Tỷ lệ nhiễm trùng

Trong thời gian từ tháng 08/2017 đến 01/2018 tại khoa Nội 2 chúng tôi điều trị khoảng 400 bệnh nhân ngoại trú và nội trú, trong đó có 47 bệnh nhân thuộc đối tượng nghiên cứu. Như vậy, tỷ lệ nhiễm trùng tại khoa trong thời gian chúng tôi nghiên cứu là 11,7%. Theo kết quả điều tra của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 1988, nhiễm trùng bệnh viện là 8,7%^[23]. Tại một số Bệnh viện của Hà Nội năm 2006 tỷ lệ nhiễm trùng là 10%. Như vậy tỷ lệ nhiễm trùng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác, điều này có thể lý giải được là do đối tượng nghiên cứu là những BN được hóa trị với các phác đồ liều cao nên tỷ lệ giảm bạch cầu đa nhân trung tính (31,9%), sự suy giảm miễn dịch, điều kiện chăm sóc và hỗ trợ BN ngoại trú và nội trú chưa được tốt. Tất cả điều đó làm cho vi khuẩn thường trú hay có sẵn trong môi trường có điều kiện phát triển.

Tỷ lệ phân lập vi khuẩn

Tỷ lệ phân lập được vi khuẩn theo nghiên cứu của chúng tôi là 42,5%, trong đó, nhiều nhất là cấy mủ (100%) tiếp theo là đàm (47,6%), tỷ lệ cấy máu thấp chỉ với 12,5%. Theo nghiên cứu, Yoshida M năm 1997 ở những BN ung thư huyết học, tỷ lệ phân

lập được vi khuẩn là 37% và theo Trần Việt Hà năm 2001, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn là 65,6%. Như vậy, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu trong nước, có thể do chúng tôi chưa có khoa vi sinh, kỹ thuật lấy mẫu xét nghiệm chưa được tập huấn nhiều nên có thể còn sai sót trong quá trình lấy mẫu.

Vị trí nhiễm trùng

Trong nghiên cứu này vị trí nhiễm trùng thường gặp nhất là nhiễm khuẩn đường hô hấp (44,7%), tiếp đến nhiễm trùng da (10,6%), nhiễm khuẩn tiết niệu (6,4%). Ngoài ra chúng tôi còn gặp những trường hợp Lymphôm hốc mũi với tỷ lệ cấy dịch từ hốc mũi dương tính là 4,3%. Theo Minoru Yoshida (Nhật) năm 1999, tỷ lệ nhiễm trùng trong 577 BN bạch cầu cấp sau hóa trị, nhiễm trùng hô hấp hay gặp nhất (26,6%), sau đó là nhiễm trùng huyết (18%), theo Trần Việt Hà năm 2001, nghiên cứu 136 BN, kết quả thấy nhiễm trùng hầu họng là vị trí nhiễm trùng hay gặp nhất chiếm 40,5%, tiếp đến là nhiễm trùng đường hô hấp dưới chiếm 30,5%, nhiễm khuẩn huyết 9,2%.

Bảng 14. Tỷ lệ vị trí nhiễm trùng theo các nghiên cứu

Tác giả	Nhiễm trùng hầu họng	Nhiễm trùng hô hấp	Nhiễm trùng huyết	Apxe mô mềm	Nhiễm trùng tiết niệu
Minoru (1999)		26,6%	11,8%	11,3%	
Madani (2000)	21,7%	13,2%			
Trần Việt Hà (2001)	40,5%	30,5%	9,2%	7,6%	4,6%

Hầu hết các tác giả đều thấy nhiễm khuẩn hô hấp chiếm tỷ lệ cao sau đó là nhiễm khuẩn huyết, đây là hai vị trí nhiễm khuẩn quan trọng để có nguy cơ tử vong. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhiễm khuẩn đường hô hấp chiếm tỷ lệ cao. Tùy vào đặc trưng trong phương pháp điều trị ở từng nơi và đối tượng chẩn đoán mà có sự khác biệt về vị trí nhiễm khuẩn ngoài nhiễm khuẩn hô hấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số BN được điều trị hóa chất làm giảm bạch cầu hạt trung tính và gây tổn thương niêm mạc, trong đó có niêm mạc đường hô hấp đã tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển.

Sự phân bố các loại vi khuẩn

Bảng 15. Sự phân bố vi khuẩn theo các nghiên cứu

Năm	Tác giả	Nhóm Vi khuẩn hay gặp	Chủng vi khuẩn hay gặp theo thứ tự
1997	Chanock - SJ	Trực khuẩn Gram (-)	Enterococcus kháng Vancomycin
1999	Salaza	Cầu khuẩn Gram (+)	S.aureus
2001	Trần Việt Hà	Trực khuẩn Gram (-)	Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella

Chủng vi khuẩn thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới cũng như trong nước. Theo Mandani (2000), việc sử dụng kháng sinh dự phòng, kháng sinh phổ rộng và một số thủ thuật xâm nhập ở bệnh nhân ung thư bao gồm: đặt sonde tiểu, sinh thiết, catheter tĩnh mạch trung tâm lâu ngày làm cho tình trạng nhiễm khuẩn nặng lên, đặc biệt là do trực khuẩn Gram (+). Còn tại khoa chúng tôi có lẽ do các thủ thuật xâm nhập ít nên tỷ lệ nhiễm khuẩn do cầu khuẩn Gram (+) thấp.

Sự nhạy cảm của các loại vi khuẩn

Đối với Pseudomonas aeruginosa, qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận mức độ đề kháng kháng sinh rất cao ở nhóm thuốc thông thường như nhóm Cephalosporins, ampicillin, và tỷ lệ <50% với Imepenem và còn nhạy với nhóm Quinolon.

Đối với Klebsiella là tác nhân gây nhiễm trùng đứng hàng thứ 2, với đặc tính đề kháng chéo rất cao trong những trường hợp sử dụng nhiều kháng sinh, đây là đặc tính do khả năng sản xuất ESBLs, giúp lan truyền tính kháng thuốc rất nhanh. Với các đặc tính này, chúng kháng hầu như với nhóm Cephalosporin, aminoglycoside, nhóm Quinolon và ertapenem thì kháng ít hơn.

Đối với Staphylococcus aureus là nhóm vi khuẩn gram dương chiếm tỷ lệ thứ 3 trong nghiên cứu, đã kháng nhóm Penicillin, nhưng vẫn nhạy với nhóm aminoglycoside, Quinolon, Imepenem. Với Vancomycin không khảo sát trong kháng sinh đồ, nhưng trên thực tế lâm sàng chúng tôi có cần nhắc sử dụng thêm Vancomycin, do các nghiên cứu hiện nay Staphylococcus aureus vẫn còn nhạy với Vancomycin.

Ở hầu hết các chủng vi khuẩn, chúng tôi ghi nhận sự nhạy cảm rất cao ở những nhóm thuốc như Ticarcillin/ sulbactam, Meropenem, Imipenem/ cislatin và Quinolon.

KẾT LUẬN

Nhiễm trùng là biến chứng thường gặp trong điều trị bệnh lý ung thư hệ tạo huyết với tỷ lệ là 11,7% trong đó nhiễm trùng đường hô hấp thường gặp nhất. Tỷ lệ 42,5% các trường hợp mẫu bệnh phẩm tìm thấy vi khuẩn gây bệnh và chủ yếu là Pseudomonas. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh khá cao với các nhóm kháng sinh thông thường, vì vậy cần thiết sử dụng kháng sinh mạnh, liều cao và phối hợp các kháng sinh ngay từ đầu trong thời gian chờ đợi kết quả kháng sinh đồ sau đó giảm liều dần sau 1 tuần khi lâm sàng BN cải thiện.

KIẾN NGHỊ

Phác đồ có thể lựa chọn đầu tay là Imipenem và Amikacin hay Piperacillin và Amikacin. Cần nhắc việc thêm Vancomycin cho những trường hợp nghi ngờ nhiễm vi khuẩn gram dương.

Chỉ định cấy tìm vi khuẩn từ 2 vị trí trở lên để tăng tỷ lệ tìm ra tác nhân gây bệnh tại khoa cũng như bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

- Lê Vũ Hà Thanh, Huỳnh Văn Mẫn, Nguyễn Tấn Bình (2009), So sánh hiệu quả Imipenem/ Cilastatin và Piperacilin/Tazobactam kết hợp với Amikacin trong điều trị bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt sau hóa trị liệu, Y học Việt Nam, 2/2010, 169-175.
- Lê Thị Anh Thư, Võ Thị Chi Mai, Nguyễn Phúc Tiến & Đặng Thị Vân Trang (2008), "Đánh giá sự kháng thuốc của bệnh nhân nhiễm khuẩn bệnh viện", Tạp chí y học thực hành, số 1, pp. 194-195.
- Ngô Ngọc Ngân Linh, Nguyễn Tấn Bình, Hoàng Duy Nam, Huỳnh Đức Vĩnh Phú (2011), Tình hình nhiễm khuẩn trên bệnh nhân điều trị đặc hiệu bệnh bạch cầu cấp tại khoa lâm sàng người lớn bệnh viện truyền máu – huyết học TP Hồ Chí Minh từ 6/2010 đến 2/2010.
- Trần Việt Hà (2001), Nghiên cứu tình trạng nhiễm trùng do vi khuẩn ở những bệnh nhân mắc bệnh cơ quan tạo máu có giảm bạch cầu trung tính tại Viện Huyết Học-Truyền Máu, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, ĐH Y Dược Hà Nội: 31 -33.

Tiếng Anh

- Chanock S.J & Pizzo P.A (1997), "Infections complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: current status and future prospects", Semin- Oncal, 24 (1), pp. 132 -140.

2. Madani T.A (2000), "Clinical infections and blood stream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia", *Infection*, 28(6), pp. 367-373.
3. Salaran R, Sola C, Marato P, Tabernero JM & al (1999), "Infections complications in 126 patients treated with high - dose, chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation", *Bone marrow Transplant*, (23), pp. 27 - 33.
4. Yoshida M (1997), "Infection in patients with Hematological Disease: Recent Advances in serological Diagnosis and Empiric Therapy", *International Journal of Hematology* 66, pp. 279 - 289

“INTERFOLLICULAR HODGKIN LYMPHOMA” Ở TRẺ EM: MỘT DẠNG CẤU TRÚC HIẾM GẶP CỦA U LYMPHO HODGKIN DỄ CHẨN ĐOÁN NHẦM VỚI HẠCH VIÊM QUÁ SẴN BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

TRƯƠNG THỊ HOÀNG LAN¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề

Interfollicular Hodgkin lymphoma là một dạng cấu trúc hiếm gặp của u lympho Hodgkin, tổn thương được đặc trưng bởi sự tăng sản các nang, cấu trúc của hạch vẫn được bảo tồn nhưng vùng gian nang có sự xâm nhập của các tế bào gồm lympho bào, tương bào, mô bào, bạch cầu ái toan, tế bào Reed – Sternberg và các biến thể của nó. Phần lớn các tác giả cho rằng nó là cấu trúc hiếm gặp của u lympho Hodgkin thể kinh điểnтип hỗn hợp tế bào. Việc nhận ra cấu trúc đó rất quan trọng trong chẩn đoán u lympho Hodgkin và giai đoạn của nó vì cấu trúc đó rất dễ chẩn đoán nhầm với hạch viêm quá sản.

Báo cáo trường hợp

Chúng tôi báo cáo một trường hợp cháu bé 4 tuổi, nam giới, có hạch to ở vùng cổ (T) 1 năm. Bệnh nhân đã được sinh thiết hạch lần đầu với chẩn đoán hạch viêm quá sản. Sau 1 năm theo dõi định kỳ và điều trị kháng sinh, chống viêm hạch không đỡ nên đã được sinh thiết hạch lần thứ 2 với chẩn đoán Interfollicular Hodgkin lymphoma (một dạng cấu trúc hiếm gặp của U lympho Hodgkin thể kinh điển).

Kết luận

Interfollicular Hodgkin lymphoma là một dạng cấu trúc đặc biệt và hiếm gặp của u lympho Hodgkin. Nó rất khó khi nhận ra dạng cấu trúc này bởi vì nó dễ chẩn đoán nhầm với hạch viêm lành tính.

ABSTRACT

Interfollicular Hodgkin lymphoma in children: an uncommon mimicker of reactive lymphadenopathy.

Interfollicular Hodgkin Lymphoma represents an unusual pattern of focal involvement of interfollicular zones by Hodgkin's lymphoma along with florid reactive follicular hyperplasia. It is often mistakenly diagnosed.

Introduction:

Interfollicular Hodgkin's lymphoma is a characteristic pattern of lymph node involvement by Hodgkin's lymphoma located between hyperplastic follicles. Morphologically there is a combination of follicular hyperplasia with expansion of interfollicular areas by infiltrates containing Reed Sternberg cells (RS) and its variants along small lymphocytes, plasma cells, eosinophils and macrophages. The biological significance of the histologic pattern of interfollicular Hodgkin's lymphoma is not completely understood. However it is important to recognize this pattern for it may be mistaken for benign reactive conditions with which it shares some histological similarities.

Case History

We report a case of 4 years old boy men with persistent lymphadenitis for 1 year, who was finally diagnosed as Interfollicular Hodgkin's lymphoma after being incorrectly diagnosed as reactive lymphadenitis. This case is reported in view of unusual pattern of Hodgkin's lymphoma as well as its misdiagnosis as a benign lesion.

Key words: *Interfollicular Hodgkin's lymphoma, Reed Sternberg cells, Follicular Hyperplasia.*

¹ ThS.BS. Trung tâm GPB - Sinh học phân tử - Bệnh viện K

ĐẶT VẤN ĐỀ

Interfollicular Hodgkin lymphoma là một dạng cấu trúc hiếm gặp của u lympho Hodgkin, tổn thương được đặc trưng bởi sự tăng sản các nang, cấu trúc của hạch vẫn được bảo tồn nhưng vùng gian nang có sự xâm nhập của các tế bào gồm lympho bào, tương bào, mô bào, bạch cầu ái toan, tế bào Reed – Sternberg và các biến thể của nó. Phần lớn các tác giả cho rằng nó là cấu trúc hiếm gặp của u lympho Hodgkin thể kinh điển típ hỗn hợp tế bào. Việc nhận ra cấu trúc đó rất quan trọng trong chẩn đoán u lympho Hodgkin và giai đoạn của nó vì cấu trúc đó rất dễ chẩn đoán nhầm với hạch viêm quá sản.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân **Nguyễn Minh H**, sinh năm 2014 (4 tuổi), nam giới.

Nhập viện K tháng 1/2018 với lý do: Nổi nhiều hạch to ở vùng cổ (T), điều trị kháng sinh, chống viêm không đỡ.

Bệnh sử

Bệnh nhân xuất hiện nổi nhiều hạch vùng cổ (T) khoảng 1 năm, hạch kích thước từ 1cm đến 2,5cm. Không đau, không sốt. Bệnh nhân đã được sinh thiết hạch lần 1 với chẩn đoán: Hạch viêm quá sản. Sau đó được ra viện và theo dõi định kỳ 1 năm sau, hạch không đỡ nên đi khám lại và cho sinh thiết lần 2 và nhuộm HMMD với chẩn đoán: Interfollicular Hodgkin lymphoma (một dạng cấu trúc hiếm gặp của u lympho Hodgkin thể kinh điển típ hỗn hợp tế bào).

Khám lâm sàng lúc vào viện

Bệnh nhân tỉnh táo, thể trạng trung bình.

Da hơi xanh, niêm mạc hơi nhợt.

Vùng cổ (T) có sẹo mổ cũ, kèm theo có nhiều hạch kích thước từ 1 đến 2,5cm, hạch di động. Không đau, không sốt.

Các cơ quan khác chưa có gì đặc biệt.

Xét nghiệm cận lâm sàng

+ Xét nghiệm máu:

Hồng cầu: 5.08G/L

Huyết sắc tố: 118g/L

Hematocrit: 0,363 L/L

Bạch cầu: 10,24G/L

Tiểu cầu: 663G/L

Tế bào tủy xương: 82,75G/L

Máu

Lượng huyết sắc tố giảm nhẹ, hồng cầu nhược sắc, kích thước hồng cầu nhỏ.

Số lượng bạch cầu ở giới hạn cao, công thức bạch cầu bình thường.

Số lượng tiểu cầu tăng nhẹ, độ tập trung tiểu cầu tăng nhẹ.

Tủy

Mật độ tế bào tủy bình thường. Dòng hồng cầu: tỷ lệ dòng hồng cầu trên tiêu bản bình thường. Có gặp một số hồng cầu rối loạn hình thái. Dòng bạch cầu: bạch cầu hạt còn gặp số lượng tương đối bình thường, tế bào trưởng thành được.

Mật độ mẫu tiểu cầu bình thường.

Siêu âm ổ bụng: Bình thường.

Xq phổi: Bình thường.

Kết quả GPB sinh thiết hạch lần 2.

Đại thể

Hạch kích thước lớn nhất 2cm, diện cắt vàng, mềm.



BN Nguyễn Minh H, 4 tuổi. Nổi nhiều hạch vùng thượng đòn (T) (Đã được sinh thiết hạch 2 lần).

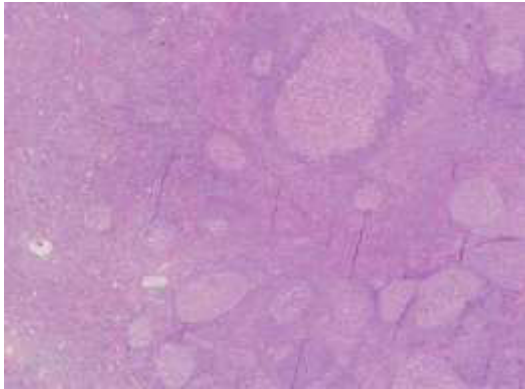
Đặc điểm vi thể

Trên tiêu bản thấy cấu trúc của hạch vẫn được bảo tồn, có sự tăng sản nang lympho rất giống với hạch viêm quá sản. Các nang có tâm mầm giãn rộng, vẫn còn sự phân cực của các nang, còn hình ảnh đại thực bào tâm nang. Vùng gian nang mở rộng, có sự xâm nhập bởi một lượng lớn các tế bào lympho bào, tương bào, bạch cầu ái toan, mô bào và các tế bào Reed - Sternberg và các biến thể của nó.

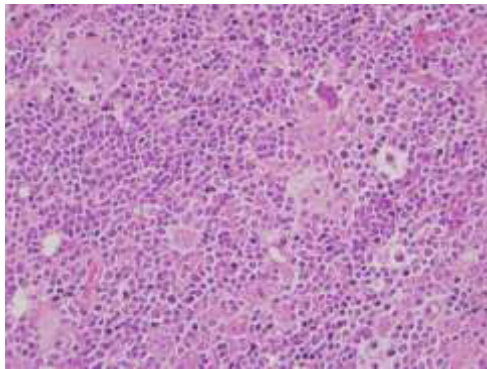
Nhuộm HMMD: Tế bào lớn dương tính với CD30 và CD15.

Âm tính với CD20; CD79a và CD3.

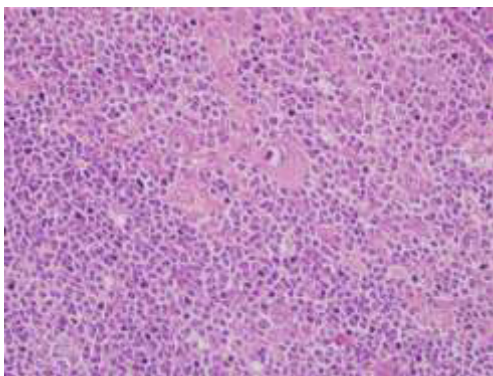
Kết luận: Interfollicular Hodgkin lymphoma (một dạng cấu trúc hiếm gặp của U lympho Hodgkin thể kinh điển, típ hỗn hợp tế bào).



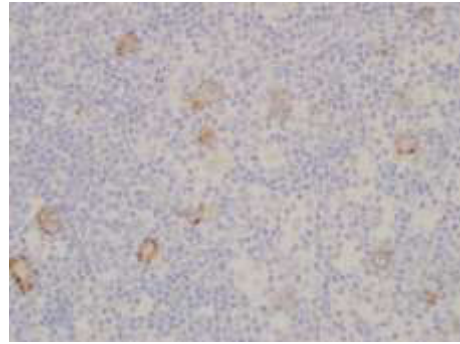
HE x10 (Cấu trúc hạch vẫn được bảo tồn với sự hiện diện của các nang lympho, có sự phân cực của nang với trung tâm mầm sáng và vùng mantle zone vẫn được bảo tồn. Rải rác có các đại thực bào trong tâm nang. Rất giống hạch viêm quá sản khi quan sát ở vật kính với độ phóng đại nhỏ).



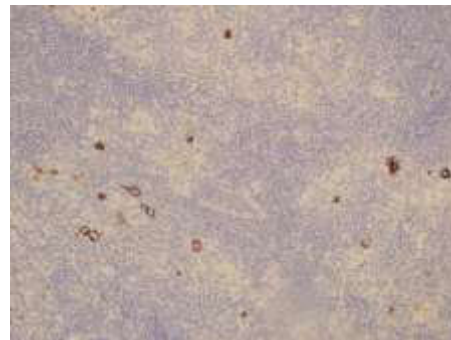
HE x40 (vùng gian nang có xâm nhập của nhiều loại tế bào như: lympho bào, tương bào, mô bào, đặc biệt là có sự hiện diện của các tế bào Reed - Sterberg).



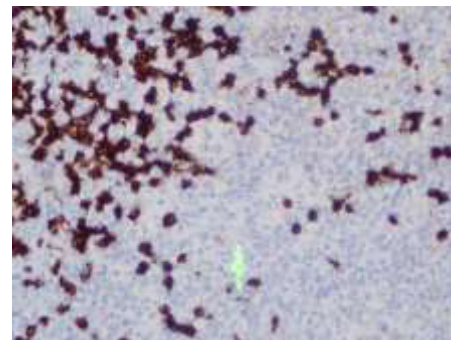
HE x40 (vùng gian nang có các tế bào biến thể của tế bào Reed - Sterberg).



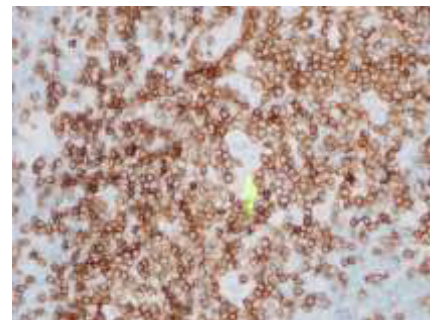
HMMD: Các tế bào lớn có CD30 (+) Golgi



HMMD: CD15 (+) với các tế bào lớn



HMMD: CD20 (-) với các tế bào lớn (mũi tên xanh)



HMMD: CD3 (-) với các tế bào lớn.

BÀN LUẬN

Interfollicular Hodgkin lymphoma là một dạng cấu trúc đặc biệt, hiếm gặp của U lympho Hodgkin. Đặc trưng trên vi thể là cấu trúc của hạch vẫn được bảo tồn, với sự hiện diện của các nang lympho, có sự phân cực của nang với trung tâm mầm sáng và vùng mantle zone vẫn được bảo tồn. Rải rác có các đại thực bào trong tâm nang. Rất giống hạch viêm quá sản khi quan sát ở vật kính với độ phóng đại nhỏ. Tuy nhiên khi quan sát ở vật kính với độ phóng đại lớn hơn ta thấy vùng gian nang được mở rộng và có sự xâm nhập nhiều loại tế bào như: lympho bào, tương bào, bạch cầu ái toan và mô bào. Đặc biệt là có sự có mặt của các tế bào Reed Sternberg (RS) và các biến thể của nó ở vùng gian nang. Khi nhuộm HMMD các tế bào này dương tính với CD30 và CD15^[3]. Dogget R là người đầu tiên đã mô tả cấu trúc đặc biệt này^[1]. Hầu như tất cả các tác giả đều coi nó là một biến thể cấu trúc hiếm gặp của u lympho Hodgkin thể kinh điển tít hỗn hợp tế bào^[1;2;4]. Việc nhận ra cấu trúc này rất quan trọng bởi vì nó rất hay chẩn đoán nhầm với hạch viêm quá sản hoặc các tổn thương hạch lành tính khác không phải u lympho Hodgkin, do đó dẫn đến chẩn đoán sai hoặc chậm trễ trong điều trị bệnh cho bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân trẻ em. Theo phân loại u lympho 2016 của TCYTTC thì u lympho Hodgkin thể kinh điển tít hỗn hợp tế bào chiếm tỷ lệ khoảng 20% - 25% tất cả u lympho Hodgkin. Nhóm này hay gặp ở những bệnh nhân nhiễm HIV và ở các nước đang phát triển và thường liên quan đến nhiễm EBV. Có 2 ngưỡng tuổi hay gặp nhất ở tít này là trẻ em và người già^[4]. Đặc điểm mô bệnh học của U lympho Hodgkin thể kinh điển tít hỗn hợp tế bào hay gặp nhất là dạng cấu trúc của hạch bị xóa bỏ hoàn toàn, nên chứa hỗn hợp nhiều loại tế bào gồm lympho bào, tương bào, bạch cầu ái toan, bạch cầu đa nhân trung tính, mô bào, và các tế bào Reed Sternberg và các biến thể của nó. Tuy nhiên còn có một dạng cấu trúc khác hiếm gặp hơn đó là dạng cấu trúc gian nang (interfollicular Hodgkin lymphoma). Việc nhận ra dạng cấu trúc này rất khó trong chẩn đoán đặc biệt là đối với bệnh nhân trẻ em. Do đó dễ chẩn đoán nhầm là hạch viêm quá sản hoặc bệnh lý hạch lành tính khác không phải u lympho Hodgkin. Tuy nhiên có nhiều trường hợp tổn thương viêm hạch nhưng lại có đặc điểm hình thái học rất giống với u lympho Hodgkin có cấu trúc dạng gian nang (interfollicular Hodgkin lymphoma) với sự thay đổi chỉ xảy ra ở vùng gian nang trong khi cấu

trúc bình thường của hạch vẫn được bảo tồn, những trường hợp đó đã được nêu trong báo cáo của Felbaum et al^[6]. Bệnh Castleman ban đầu tổn thương cũng có thể gặp hình thái giống như u lympho Hodgkin dạng gian nang. Chẩn đoán phân biệt giữa hai bệnh này đôi khi gặp khó khăn về hình thái học và phải sử dụng nhuộm hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định đặc biệt là dấu ấn CD30 và CD15 rất có ý nghĩa^[7].

KẾT LUẬN

Interfollicular Hodgkin lymphoma là một dạng cấu trúc đặc biệt và hiếm gặp của u lympho Hodgkin. Nó rất khó khi nhận ra dạng cấu trúc này bởi vì nó dễ chẩn đoán nhầm với hạch viêm lành tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dogget R, Colby TV, Dorfman RF. Interfollicular Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 145-49.
2. Basu D, Roy S. Interfollicular Hodgkin's disease: an uncommon pattern that may cause diagnostic difficulty. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49 (2): 221-25.
3. Lakshay Singh Parihar, Neelu Gupta, Sunita Kulhari. Interfollicular Hodgkin lymphoma- A case report. *JMSCR Volume 05 Issue 04 April* 2017; 20790-20792.
4. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert. *WHO 2016 Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. 2017; 440-441.
5. Wilson CS, Chang KL, Wies LM. Malignant lymphomas that mimic benign lymphoid lesions: A review of four lymphomas. *Semin Diag Pathol* 1995; 12(1): 77-86.
6. Felbaum CH, Hansmann ML, Lennert K. Lymphadenitis mimicking Hodgkin's disease. *Histopathology* 1988; 12; 253-62.
7. Zarate- Osorno A, Medeiros LJ, Danon AD, Netman RS. Hodgkin's disease with coexistent Castleman-like. Histologic feature. A report of three cases. *Arch Pathol LabMed* 1994; 118; 270-4.

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH ĐIỀU TRỊ LYMPHÔM NANG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHAN MINH CHÂU¹, NGUYỄN THỊ TRANG DUNG¹,
NGUYỄN HỒNG HẢI², LƯU HÙNG VŨ³, PHẠM XUÂN DŨNG⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị lymphôm nang tại BVUB TP.HCM.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 98 bệnh nhân lymphôm nang được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Ung Bướu từ 01/01/2010 đến 31/12/2013.

Kết quả: Lymphôm nang chiếm 5,3% LKH chung. Tỷ lệ nam:nữ = 1,1:1. Tuổi trung bình là 56 tuổi. Có triệu chứng B chiếm 36,7% trường hợp. 62,2% BN lúc chẩn đoán ở giai đoạn III-IV. Mô bệnh học thường gặp là lymphôm tế bào nhỏ dạng nang. Đa số BN có nguy cơ thấp và trung bình-thấp (77,6%) theo chỉ số Tiên lượng Quốc tế Lymphôm nang FLIPI. Các phương pháp điều trị ban đầu: 85 BN điều trị đủ: hóa trị đơn thuần (82,4%), hóa trị + xạ trị (17,6%). Phác đồ CEOP/CHOP ± R được sử dụng nhiều nhất. Đánh giá đáp ứng: hoàn toàn 56,5%; một phần 36,5%; toàn bộ 93%. Phác đồ phối hợp rituximab cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn không phối hợp (75% so với 50,8%, $p < 0,05$). Tỷ lệ tái phát, tiến triển là 31,7% và chuyển dạng mô học khi tái phát là 5,9%. Có 9 TH lymphôm nang duy trì rituximab sau hóa trị ban đầu đều ổn định (100%) và không tái phát. Xác suất sống còn toàn bộ 7 năm của lymphôm nang là 85,3%; xác suất sống còn không bệnh tiến triển 7 năm là 71,6%.

Kết luận: Hóa trị phối hợp rituximab cần thiết trên BN lymphôm nang để tăng thêm tỷ lệ đáp ứng. Vai trò rituximab duy trì giúp củng cố đáp ứng lâu dài sau hóa trị.

Từ khóa: Hóa trị phối hợp rituximab, lymphôm nang.

ABSTRACT

Treatment of follicular lymphoma at HCM City Oncology Hospital

Purpose: to determine the clinical and biologic features and to evaluation to effective treatment of follicular lymphoma at HCM city Oncology Hospital.

Materials and methodes: Ninety-eight patients aged 15 years and over with follicular lymphoma confirmed at HCM City Oncology Hospital from January 2010 to December 2012 were analyzed retrospectively.

Results: The proportion of follicular lymphoma to all NHL was 5,3%. The male: female ratio was 1,1:1. The average age was 56 years. 36,7% of all cases studied had B symptoms and 62,2% were stages III-IV at the diagnosis. The most common subtype was follicular small cleaved cells lymphoma. Majorities of patients had low and intermediate-low risk adapted for Follicular Lymphoma International Prognostic Index (77,6%). Methodes of treatment on front-line were chemotherapy alone (82,4%), chemotherapy plus radiotherapy (17,6%). The CEOP/CHOP ± R regimen usually was used for new patients. CR was 56,5%, PR was 36,5% and ORR was 93%. Chemotherapy combined with rituximab showed CR superior than without rituximab (75% vs 50,8%, $p < 0,05$).

Recurrent rate was 31,7% and histologic transformation was 5,9%. Nine patients with maintenance rituximab after induction treatment had improved response duration. The overall survival at 7 years was 85,3% and the disease progression-free survival was 71,6%.

¹ BS. Khoa Nội 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSCKII. Phó Trưởng Khoa Nội 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ BSCKII Trưởng Khoa Nội 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM – Trưởng Bộ môn Ung Bướu Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

Conclusion: Chemotherapy combined rituximab were needed for patients with follicular lymphoma to improve the response rate. Role of maintenance rituximab after a response to induction therapy approach for extending the duration of disease remission.

Key words: Chemotherapy combined rituximab, follicular lymphoma.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm không Hodgkin (LKH) là nhóm bệnh lý huyết học ác tính phổ biến trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Năm 2016, ước tính có khoảng 72.000 trường hợp LKH mới mắc ở Mỹ. Trong đó, lymphôm nang là thể LKH thường gặp thứ hai sau lymphôm tế bào B lớn lan tỏa, chiếm 10-20% quần thể phương Tây nhưng thấp hơn nhiều ở các quốc gia châu Á^[8]. Lymphôm nang được xếp vào loại diễn tiến chậm, bệnh lan tràn không triệu chứng, kéo dài vài tháng đến vài năm và khuynh hướng biểu hiện ở hạch. Độ tuổi mắc bệnh trung bình khoảng 60 tuổi. Đa số các trường hợp được chẩn đoán ở giai đoạn trễ với tỉ lệ xâm nhập tủy cao^[8].

Mặc dù được xem là “không thể chữa khỏi” nhưng tiên lượng của BN lymphôm nang khá tốt với thời gian sống còn toàn bộ trung bình đến 10 năm. Chiến lược điều trị lymphôm nang tùy thuộc vào thời điểm quyết định điều trị hay “chờ và xem”, triệu chứng lâm sàng, giai đoạn, grad mô học và mật độ tế bào bursu. Đối với giai đoạn sớm, mật độ bursu thấp, xạ trị có vai trò kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng. Hóa trị được chỉ định trong một số trường hợp chọn lọc. Đơn trị liệu rituximab không cải thiện sống còn toàn bộ nhưng giảm nguy cơ chuyển dạng mô học. Ở giai đoạn tiến xa, mật độ bursu cao, vai trò rituximab (R-CHOP) đã cải thiện đáng kể kết cục điều trị, duy trì rituximab sau khi đạt đáp ứng giúp ổn định bệnh lâu dài^[7].

Ngày nay, tiên lượng lymphôm nang dựa vào chỉ số tiên lượng quốc tế FLIPI, cải tiến thành FLIPI-2 giúp xếp nhóm nguy cơ để lựa chọn điều trị phù hợp. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về thể bệnh này, vai trò các phác đồ hóa trị, hiệu quả hóa miễn dịch và điều trị duy trì rituximab làm cải thiện thời gian sống còn không bệnh tiến triển nhưng lợi ích về mặt sống còn toàn bộ khác nhau giữa các khảo sát. Tại BVUB, các công trình nghiên cứu về dịch tể, chẩn đoán và điều trị LKH chung với tỉ lệ sống còn 5 năm ở nhóm diễn tiến chậm khá thấp khoảng 40%^[2], nhưng chưa có công trình nào đánh giá riêng biệt về lymphôm nang. Chính vì thế chúng tôi thực hiện khảo sát tình hình lymphôm nang, đánh giá kết quả chẩn đoán và điều trị nhóm bệnh này để nhìn lại và rút kinh nghiệm cho việc điều trị ngày càng tốt hơn.

Mục tiêu nghiên cứu

Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

Khảo sát kết quả điều trị ban đầu, tỉ lệ đáp ứng và một số độc tính của điều trị.

Khảo sát tỉ lệ tái phát/ tiến triển, tỉ lệ chuyển dạng mô học.

Phân tích xác suất sống còn toàn bộ 7 năm, sống còn không bệnh tiến triển 7 năm và một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến sống còn.

ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

98 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán lymphôm nang, tuổi ≥ 15 , tại BVUB TP.HCM từ 01/01/2010 đến 31/12/2013.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tất cả BN lymphôm nang mới được chẩn đoán xác định dựa vào giải phẫu bệnh hoặc hóa mô miễn dịch tùy theo điều kiện thực tế tại BVUB, điều trị tại khoa Nội II.

BN lymphôm nang grad 1, 2, 3A.

Bệnh mới chưa điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN lymphôm nang grad 3B, grad cao.

Suy tim ứ huyết hay chức năng thất trái kém, LVEF <45%.

Bệnh nội khoa nặng kèm theo không thể điều trị.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 11.5 for Windows. Dùng phép kiểm chi bình phương khi xét mối tương quan giữa 2 biến định tính, giá trị $p < 0,05$ với độ tin cậy 95% được xem là có ý nghĩa thống kê.

Khảo sát thời gian sống còn bằng phương pháp Kaplan-Meier. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn và tái phát được kiểm định bằng Logrank, ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

Thời gian kết thúc nghiên cứu: 30/12/2017.

BN sau khi nhập viện được khám lâm sàng, sinh thiết hạch hay tổn thương ngoài hạch để xác định loại mô học, làm các xét nghiệm để đánh giá giai đoạn và tiên lượng.

Điều trị ban đầu

- Giai đoạn IA: xạ trị đơn thuần vị trí tổn thương tổng liều 40 Gy, phân liều 2Gy.
- Giai đoạn IB-II: hóa trị 4-6 chu kỳ ± xạ trị vào vị trí tổn thương tổng liều 36-40 Gy.
- Giai đoạn III-IV: Hóa trị khi có triệu chứng theo tiêu chuẩn GELF.
- Duy trì rituximab mỗi 3 tháng trong 2 năm nếu đạt đáp ứng một phần hay hoàn toàn.

Tiêu chuẩn GELF gồm 6 tiêu chuẩn⁴¹

Tổn thương hạch > 3 vị trí, mỗi hạch có đường kính >3cm; Bất kỳ khối tổn thương hạch hay ngoài hạch có đường kính >7cm; Có triệu chứng B; Lách to; Tràn dịch màng phổi hay màng bụng; Giảm tế bào (BC<1000/mm³, Hb <9g/dL, TC <100.000/mm³) hoặc có tế bào lymphoblast lưu thông tăng trong máu hay số lượng lymphocyte tăng >5000/mm³.

Lựa chọn phác đồ hóa trị ban đầu

+BN <60 tuổi, không có bệnh lý tim mạch/ nội khoa đi kèm, được sử dụng phác đồ CEOP/CHOP ± rituximab (phối hợp rituximab khi CD20(+))

+BN >60 tuổi hay BN <60 tuổi kèm bệnh lý tim mạch/nội khoa nặng, LVEF >60%: sử dụng phác đồ CEOP 75% liều ± rituximab; LVEF 50-60%: phác đồ CDOP (D: Liposomal doxorubicin) hay CVP; LVEF <45-50%: Chlorambucil ± PDN hoặc rituximab đơn thuần.

Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn IWG dành cho Lymphôm năm 1999.

Đánh giá độc tính hóa trị theo Tiêu chuẩn Độc tính thường gặp của NCI Mỹ.

Tái phát: thời gian tái phát tính từ lúc đạt đáp ứng hoàn toàn cho đến khi có dấu hiệu tái phát (xuất hiện lại tổn thương ở vị trí ban đầu đã mất hay xuất hiện tổn thương mới).

Chuyển dạng mô học khi tái phát: loại mô bệnh học ban đầu là grad thấp nhưng khi tái phát chuyển thành grad trung bình hay grad cao.

Sống còn không bệnh tiến triển: tính từ lúc BN có đáp ứng một phần (PR) hoặc bệnh ổn định (SD) đến khi kết thúc nghiên cứu hay tử vong (theo NCI)

Sống còn toàn bộ: tính từ lúc được chẩn đoán bệnh hoặc bắt đầu điều trị cho đến khi kết thúc nghiên cứu hay tử vong (theo NCI).

Tử vong do bệnh tái phát, di căn, biến chứng điều trị kể cả tử vong do bệnh lý khác không liên quan.

KẾT QUẢ

Đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của BN lymphôm nang

Tỉ lệ lymphôm nang: 3,9% (98 BN lymphôm nang trong tổng số 2544 BN LKH mới).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của BN lymphôm nang

Giới	Nam: 51 BN (52%) Nữ: 47 BN (48%) Nam:nữ = 1,1:1
Tuổi	≤ 60: 62 BN (63,3%) > 60: 36 BN (36,7%) Tuổi trung bình: 56
Thời gian khởi bệnh	Trung bình 7,7 tháng (1-60)
Kích thước bướu	Trung bình 5,2cm (2-18) Bulky: 18 BN (18,4%)
Triệu chứng B	Không: 62 BN (63,3%) Có: 36 BN (36,7%)
Chỉ số Karnofsky (KPS)	≥ 80: 95 BN (96,9%) < 80: 3 BN (3,1%)
LDH máu	Bình thường: 42 BN (42,9%) Tăng: 56 BN (57,1%)
β ₂ -M máu	Bình thường: 61 BN (62,2%) Tăng: 37 BN (37,8%)
Vị trí tổn thương ngoài hạch	33 BN (33,7%): lách(10,2%), tủy (6,1%), phổi (5,1%), vị trí khác...
Bệnh nhiễm	HBV: 6 BN (6,1%) HCV: 2 BN (2%)
Giai đoạn	I: 9 BN (9,2%); II: 28 BN (28,6%) III: 44 BN (44,9%); IV: 17 BN (17,3%)
Chỉ số FLIPI	Thấp (0-1): 49 BN (50%) Trung bình (2): 27 BN (27,6%) Cao (≥3): 22 BN (22,4%)

HUYẾT HỌC - TỔNG QUÁT

Kết quả điều trị

Phân tích 85 BN hóa trị đủ.

Phương pháp điều trị

Hóa trị đơn thuần: 70 BN (82,4%); hóa trị + xạ trị: 15 BN (17,6%).

Hóa trị

Bảng 2. Phác đồ hóa trị

Phác đồ HT	Không rituximab		Có rituximab	
	Số BN (n)	Tỉ lệ (%)	Số BN (n)	Tỉ lệ (%)
CHOP/CEOP	55	64,7	18	21,2
CVP	6	7,1	2	2,4
CNOP	2	2,3	0	0
FC	2	2,3	0	0
Tổng số	65	76,4	20	23,6

Nhận xét: đa số hóa trị phác đồ CHOP/CEOP (64,7%). Hóa trị với rituximab thấp.

Điều trị duy trì rituximab: 9 BN (10,6%). Tất cả đều ổn định và không tái phát.

Xạ trị

Bảng 3. Mục đích xạ trị, trường chiếu, liều xạ

Xạ trị	Số BN (n)	Tỉ lệ (%)
Mục đích		
Phối hợp giai đoạn sớm	11	73,3
Tổn thương còn sót	4	26,7

Đánh giá độc tính hóa trị

Bảng 5. Tỉ lệ một số độc tính hóa trị

Độc tính	Phân độ	Không rituximab (n=65)		Có rituximab (n=20)	
		Số BN (n)	Tỉ lệ (%)	Số BN (n)	Tỉ lệ (%)
Giảm bạch cầu hạt	Độ 0	46	70,8	8	40
	Độ 1-2	8	12,3	4	20
	Độ 3-4	11	16,9	8	40
Tăng men gan	Độ 0	55	84,6	11	55
	Độ 1-2	8	12,3	7	35
	Độ 3-4	2	3,1	2	10
Thần kinh ngoại biên	Độ 0	49	75,4	13	65
	Độ 1	16	24,6	7	35
Buồn nôn - Nôn	Độ 0	52	80	15	75
	Độ 1	13	20	5	25
Tiêu chảy	Độ 0	57	87,7	18	90
	Độ 1	8	12,3	2	10
Tái hoạt hóa HBV		2	3,1	4	20

Nhận xét: HT rituximab gây giảm BCH, tăng men gan, tái hoạt hóa HBV cao hơn HT đơn thuần.

Trường chiếu	Vùng hạch bệnh	12	80
	Mở rộng	3	20
Liều xạ	30 Gy/15 lần	1	6,7
	36 Gy/18 lần	10	66,7
	40 Gy/20 lần	4	26,7

Nhận xét: XT chủ yếu phối hợp với hóa trị giai đoạn sớm vào vùng hạch bệnh với liều xạ 36Gy.

2 BN cải thiện đáp ứng một phần thành đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị tổn thương còn sót.

Đánh giá đáp ứng sau điều trị đa mô thức

Bảng 4. Đáp ứng sau điều trị đa mô thức theo nhóm có hay không rituximab

Đáp ứng	Không rituximab (n=65)	Có rituximab (n=20)	Tổng số (n=85)
CR	33 (50,8%)	15 (75%)	48 (56,5%)
PR	26 (40%)	5 (25%)	31 (36,5%)
NC	2 (3,1%)	0 (0%)	2 (2,3%)
PD	4 (6,1%)	0 (0%)	4 (4,7%)

Nhận xét: Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn của nhóm rituximab cao hơn so với hóa trị đơn thuần.

Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn chung 56,5%, đáp ứng một phần 36,5%, đáp ứng toàn bộ 93%.

Tái phát, tiến triển – Chuyển dạng mô học:

Tỉ lệ tái phát, tiến triển cho hai nhóm phác đồ là 31,7%.

Bảng 6. Tình trạng tái phát, tiến triển

Tình trạng	Không rituximab (n=65)	Có rituximab (n=20)	Tổng số (n=85)
Ổn định	40 (61,5%)	18 (90%)	58 (68,2%)
Tái phát, tiến triển	25 (38,4%)	2 (10%)	27 (31,7%)

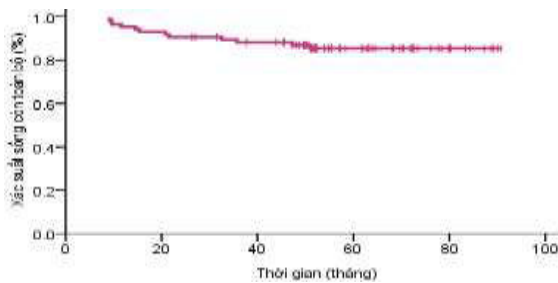
Nhận xét: nhóm hóa trị rituximab ít tái phát hơn nhóm hóa trị đơn thuần.

Tử vong do tái phát: 15 BN (17,6%), trong đó chỉ có 1 BN thuộc nhóm hóa trị rituximab

Chuyển dạng mô học: 5 BN (5,9%) chuyển thành lymphôm lan tỏa tế bào B lớn khi tái phát.

TIỀN LƯỢNG SỐNG CÒN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỐNG CÒN

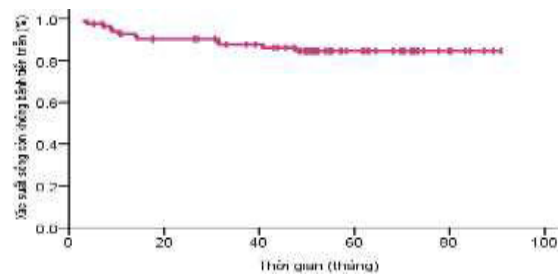
Xác suất sống còn toàn bộ 7 năm



Biểu đồ 1. Xác suất sống còn toàn bộ 7 năm

Trung vị thời gian theo dõi là 53,9 tháng; (8,7 tháng - 90,8 tháng). Trung vị thời gian sống còn 7 năm chưa tính được. Thời gian sống còn trung bình là 81 tháng ± 2,7 tháng. Xác suất sống còn toàn bộ 7 năm là 85,3 ± 3,9%.

Xác suất sống còn không bệnh tiến triển 7 năm



Biểu đồ 2. Xác suất sống còn không bệnh tiến triển 7 năm

Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển 7 năm chưa tính được. Thời gian sống còn không bệnh tiến triển trung bình là 71,9 ± 3 tháng.

Xác suất sống còn không bệnh tiến triển 7 năm là 71,6 ± 4,1%.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh tiến triển

Bảng 7. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn

Các yếu tố		SCTB (%)	p	SCKBTT (%)	p
Bulky	Không	88,3	0,12	89,5	0,021
	Có	73,3		68,8	
β ₂ M	Bình thường	92,7	0,014	90,7	0,011
	Tăng	71,9		65,9	
Xâm nhập tủy	Không	87,5	0,96	87	0,95
	Có	85,3		85,3	
	Thấp	97		100	
FLIPI	Trung bình	85	0,0001	84,1	0,0001
	Cao	58		46,5	
GELF	Không	100	0,012	95,7	0,047
	Có	78,4		80,3	
Rituximab	Không	82	0,18	95	0,18
	Có	95		82,2	
Tái phát tiến triển	Không	96,6	0,001		
	Có	59,9			

Các yếu tố liên quan đến sống còn toàn bộ: β₂M, FLIPI, GELF, bệnh tái phát, tiến triển.

Các yếu tố liên quan đến sống còn không bệnh tiến triển là: bulky, FLIPI, GELF.

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng – cận lâm sàng của BN lymphôm nang:

Tỉ lệ lymphôm nang: khá thấp, chiếm 3,9%. Tỉ lệ này tương tự Châu Á nhưng thấp hơn ở phương Tây^[8]. Theo L.H.Vũ, tỉ lệ này là 2,6%.

Giới: Tỉ lệ nam:nữ là 1,1:1. Theo L.H.Vũ: 1,39:1; P.X.Dũng (n=127) là 1,2:1. Theo Casulo^[4], Solal-Céligny^[11], lymphôm nang không chiếm ưu thế ở giới tính nào.

Tuổi: trung bình là 56 tuổi. Theo P.X.Dũng: 50,2 tuổi. Theo Maarteense^[10], sống còn toàn bộ giảm ở nhóm BN lớn tuổi, grad III do ảnh hưởng của các bệnh đồng mắc và liên quan đến tỷ lệ tử vong, sống còn toàn bộ 10 năm lần lượt là 41%, 19%, 13%.

Thời gian khởi bệnh: thường kéo dài trên 6 tháng, tương tự P.X.Dũng và L.H.Vũ^{[1].[3]}.

Có triệu chứng B: 36,7%. Theo L.H.Vũ: 25%. Phân tích của Solal-Céligny^[11] cho thấy 81% BN có triệu chứng B và 19% không triệu chứng B, khác biệt sống còn có ý nghĩa giữa 2 nhóm.

B2M máu tăng: 37,8%. Theo Solal-Céligny^[11], tỉ lệ β_2 -M tăng là 41,2%. Theo Federico^[5] là 42%. β_2 -M hữu ích trong đánh giá độ lan tràn và mức độ hoạt động của các tế bào lymphô, phản ánh diễn tiến sinh học khối bướu và là yếu tố tiên lượng độc lập với FLIPI.

Giai đoạn III-IV: Đa số BN ở giai đoạn trễ, chiếm 62,2%. Theo Federico^[5] là 68%.

FLIPI: nguy cơ thấp và trung bình thấp chiếm 77,6%. Theo L.H.Vũ^[1] là 75%, Casulo^[4] FLIPI nguy cơ thấp 35,3%, trung bình 30,3%, cao 34,4% và ảnh hưởng đến sống còn.

Kết quả điều trị

Phương thức điều trị:

Hóa trị đơn thuần là điều trị chủ lực. Việc lựa chọn điều trị nên được đánh giá trên từng cá thể, tùy theo tuổi, grad mô học, bệnh lý kèm theo và mục tiêu điều trị^[1,3,7]. Vai trò xạ trị để củng cố đáp ứng sau hóa trị giai đoạn sớm và các tổn thương còn sót hay bulky ban đầu. Theo P.X.Dũng và L.H.Vũ, hóa trị (96,1%), xạ trị đơn thuần chiếm tỉ lệ thấp 2,1% và 3,9%. Theo y văn, xạ trị là vũ khí được lựa chọn đối với LKH diễn tiến chậm grad thấp.

Phác đồ – Số chu kỳ – Đáp ứng hóa trị: BN hóa trị chủ yếu với phác đồ CHOP/CEOP. Hóa trị rituximab còn thấp nhưng tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn hẳn so với hóa trị đơn thuần (75% so với 50,8%). Sống còn toàn bộ ở nhóm rituximab cao hơn so với nhóm hóa trị đơn thuần nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, có thể do số lượng BN nhóm rituximab còn ít và thời gian theo dõi chưa đủ dài để tạo nên sự khác biệt. Theo L.H.Vũ, phác đồ CEOP/CHOP \pm R thường sử dụng cho lymphôm diễn tiến chậm (77,8%) và lymphôm nang (100%). Theo P.X.Dũng, CEOP/CHOP là 92,8% cho tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 58,8%, đáp ứng một phần 22,5%, đáp ứng toàn bộ 81,3%^[2].

Độc tính hóa trị: chủ yếu là giảm bạch cầu hạt, tăng men gan và tái hoạt hóa HBV ở rituximab. Ngày nay, dự phòng tiên phát giảm bạch cầu hạt ở BN nguy cơ cao và dự phòng tái hoạt HBV khi hóa-miễn dịch là khía cạnh cần lưu ý.

Tái phát/ tiến triển – Chuyển dạng mô học

Tỉ lệ tái phát/ tiến triển: 31,7%, chủ yếu ở nhóm hóa trị không rituximab. Tử vong do tái chủ yếu ở nhóm hóa trị đơn thuần. Điều này cho thấy vai trò rituximab giúp cải thiện hiệu quả điều trị ban đầu,

củng cố đáp ứng và giảm tỉ lệ bệnh tái phát, tiến triển. Yếu tố ảnh hưởng đến bệnh tái phát tiến triển là tình trạng đáp ứng hoàn toàn sau điều trị sau 3 tháng^[9].

Tỉ lệ chuyển dạng mô học: khi tái phát là 5,1%, thấp hơn so với L.H.Vũ là 40%. BN chuyển dạng mô học có tiên lượng xấu, sống còn trung bình sau chuyển dạng là 7 tháng.

KẾT LUẬN

Hóa trị phối hợp rituximab cần thiết trên BN lymphôm nang để cải thiện tỉ lệ đáp ứng. Vai trò rituximab duy trì sau khi đạt hóa trị giúp củng cố bệnh lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Lưu Hùng Vũ, Phạm Xuân Dũng (2013), "Điều trị Lymphôm diễn tiến chậm tại BVUB TP.HCM". *Tạp chí Ung Thư học Việt Nam*, số 4, tr 439-447.
2. Phạm Xuân Dũng (2003), "Lymphôm Không Hodgkin người lớn dịch tế-chẩn đoán-điều trị". *Tạp chí y học TP.HCM*, 7 (4), tr. 519-527.
3. Phạm Xuân Dũng (2012), "Đánh giá kết quả điều trị lymphôm không hodgkin ở người lớn". Luận văn tiến sĩ, Đại học Y Dược TP.HCM.

Tiếng Anh

4. Casulo C., Day B., Dawson K.L., et al. (2015), "Disease characteristics, treatment patterns, and outcomes of follicular lymphoma in patients 40 years of age and younger: an analysis from the National Lymphocare Study." *Annals of Oncology*, 26 (11), pp. 2311-2317.
5. Federico M., Bellei M., Marcheselli L., Luminari S., Lopez-Guillermo A., et al. (2009), "Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project". *Journal of Clinical Oncology*, 27 (27), pp. 4555-4562.
6. Federico M., Luminari S., Dondi A., Tucci A., Vitolo U., et al. (2013), "R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi". *Journal of Clinical Oncology*, 31 (12), pp. 1506-1513.
7. Kahl B.S., Yang D.T. (2016), "Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies". *Blood*, 127 (17), pp. 2055-2063.

8. Kim J.M., Ko Y.H., Lee S.S., Huh J., Kang C.S., et al. (2011), "WHO classification of malignant lymphomas in Korea: report of the third nationwide study". *The Korean Journal of Pathology*, 45 (45), pp. 254-260.
9. Luminari S., Marcheselli L., Manni M., et al. (2017), "POD24 and CR30 are promising surrogate endpoints for assessing the outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma enrolled in the FOLL05 trial by FIL". *Hematological Oncology*, 35 (Suppl 2), pp. 228-229.
10. Maartense E, et al. (2002), "Age-related differences among patients with follicular lymphoma and the importance of prognostic scoring systems: analysis from a population-based non-Hodgkin's lymphoma registry". *Annals of oncology*, 13 (8), pp. 1275-1284.
11. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P., White J., Armitage J.O., et al. (2004), "Follicular lymphoma international prognostic index". *Blood*, 104 (5), pp. 1258-1265.

ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐƯỢC XẠ HÌNH XƯƠNG TẠI TRUNG TÂM Y HỌC HẠT NHÂN VÀ UNG BƯỚU - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

PHẠM CẨM PHƯƠNG¹, NGUYỄN TIẾN ĐỒNG², MAI TRỌNG KHOA²,

ĐÀM VĂN QUÝ³, NGUYỄN THỊ NGA³

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá tổn thương xương ở các bệnh nhân được xạ hình xương tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2018 đến 31/05/2018.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên kết quả xạ hình xương của 802 bệnh nhân tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai.

Kết quả: 50,9% bệnh nhân có tuổi ≥ 60 , tỉ lệ nam/nữ: 1,6/1. Tỉ lệ bệnh nhân ung thư phổi, ung thư đại trực tràng và dạ dày được làm xạ hình xương là 23,5%: 7,7% và 7,1%; tương ứng. 13,5% bệnh nhân được làm xạ hình xương với chẩn đoán viêm xương khớp hoặc chưa được khẳng định chẩn đoán là ung thư. Kết quả xạ hình xương: 33% bệnh nhân có tổn thương di căn; 18,6% bệnh nhân bị viêm thoái hóa, chấn thương cũ, loãng xương. 3,4% bệnh nhân có tổn thương nghi ngờ trên xạ hình xương cần phối hợp thêm các phương pháp chẩn đoán khác. Trong các bệnh nhân có tổn thương di căn xương gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt (65,6%), ung thư phổi (43,0%) và ung thư vú (41,9%).

Kết luận: Xạ hình xương là phương pháp hữu hiệu để phát hiện tổn thương tại xương, đặc biệt là di căn xương ở những bệnh nhân ung thư.

Từ khóa: Xạ hình xương, tổn thương xương thứ phát, di căn xương.

ABSTRACT

Analysing characteristics of lesions on patient doing bone scintigraphy in Nuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai Hospital

Objective: Evaluating the results of bone's lesions on patients underwent bone scintigraphy in Nuclear Medicine and Oncology Center of Bach Mai Hospital, from 1st January to 31st May, 2018.

Methods: A cross-sectional retrospective cohort of 802 patients who were uptaken bone scintigraphy in Nuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai Hospital.

Result: 50,9% of patients aged over 60 years old, male/female ratio: 1.6/1. The rate of lung cancer patient, colorectal cancer and gastric cancer were underwent bone scintigraphy respectively: 23.5%, 7.7% and 7.1%. Having 13.5% of patients had osteo-arthritis or unknown diagnosis with cancer. The results showed that 33% patients had metastasis lesions, 18.6% patients had inflammatory lesions, fracture lesions and osteoporosis, 3.4% of patients have suspected that following-up and need to be supported with other examination. The highest proportion was detected in bone metastasis patients with prostate cancer (65.6%), lung cancer (43.0%) and breast cancer (41.9%).

Conclusion: Bone scintigraphy is an effective method for screening the skeleton, especially bone metastases.

Keys: Bone scintigraphy, bone metastases, secondary bone lesions.

¹ PGS.TS. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai

² 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

Xạ hình xương là một trong những ứng dụng của chụp phát xạ đơn photon (Single photon emission computer tomography-SPECT) trong chẩn đoán sớm các bệnh lý trên hệ xương, dựa trên nguyên lý các vùng bị tổn thương, hay vùng xương bị phá hủy thường đi kèm với tái tạo xương mà hệ quả là tăng hoạt độ chuyển hóa và quay vòng canxi. Dùng các đồng vị phóng xạ như ^{99m}Tc -MDP có chuyển hóa tương đồng với canxi, chất này sẽ tập trung tại vùng tái tạo với nồng độ cao hơn hẳn so với tổ chức xương bình thường, dẫn tới hoạt độ phóng xạ cao hơn và cho hình ảnh rõ ràng trên các bộ phận ghi hình^[1].

Trong ung thư, xạ hình xương có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng, lập kế hoạch điều trị, theo dõi trong và sau điều trị đối với cả bệnh nhân ung thư xương nguyên phát và di căn xương^[2]. Xạ hình xương giúp đánh giá toàn bộ hệ thống xương của cơ thể, cung cấp hình ảnh tổn thương xương ngay từ giai đoạn sớm^[3]. Những năm gần đây, xạ hình xương được sử dụng rộng rãi như là một phương pháp phát hiện tổn thương xương, cung cấp thông tin về vị trí và mức độ tổn thương xương trên nhiều loại ung thư khác nhau.

Kỹ thuật xạ hình bằng máy SPECT được triển khai tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6/2007 trong đó xạ hình xương với $\text{Tc}^{99\text{m}}$ - MDP được thực hiện cho hầu hết các loại ung thư như một xét nghiệm giúp chẩn đoán di căn sớm và đánh giá đúng giai đoạn bệnh. Theo kết quả nghiên cứu từ tháng 6/2007 đến tháng 7/2009 đã có 3211 bệnh nhân được làm xạ hình xương. Trên các bệnh nhân phát hiện di căn xương thấy tỉ lệ di căn xương cao nhất là ung thư tuyến tiền liệt (76%), ung thư phổi (61%), và tiếp theo là ung thư vòm mũi họng, ung thư dạ dày, ung thư vú^[4].

Với mục đích tiếp tục đánh giá mức độ tổn thương xương trên các bệnh nhân được xạ hình xương tại Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá tổn thương xương ở các bệnh nhân được xạ hình xương tại*

Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2018 đến 31/05/2018.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Kết quả xạ hình xương của 802 bệnh nhân được làm xạ hình xương tại Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2018 đến 31/05/2018.

Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu và phân tích mô tả.

Công cụ và phương pháp thu thập số liệu

Sử dụng bộ câu hỏi được thiết kế sẵn, thu thập thông tin từ kết quả chụp xạ hình xương của 802 bệnh nhân được lưu trữ trong hệ thống lưu trữ số liệu của Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai và hoàn thành bộ câu hỏi.

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được thống kê bằng phần mềm EXCEL 2016 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.

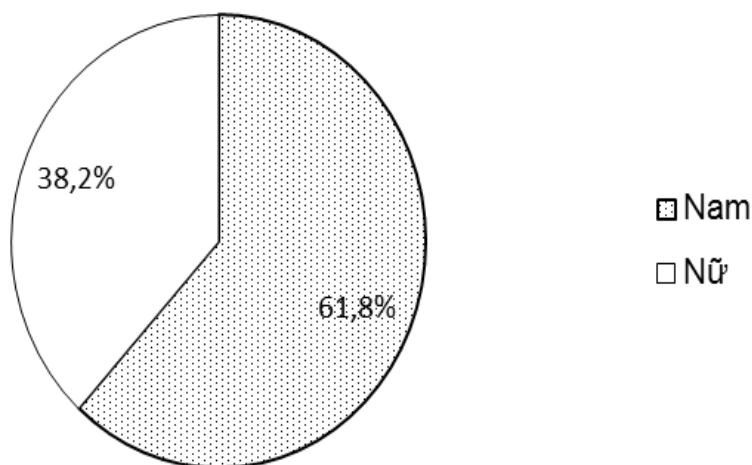
KẾT QUẢ

Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Tỷ lệ xạ hình xương theo nhóm tuổi

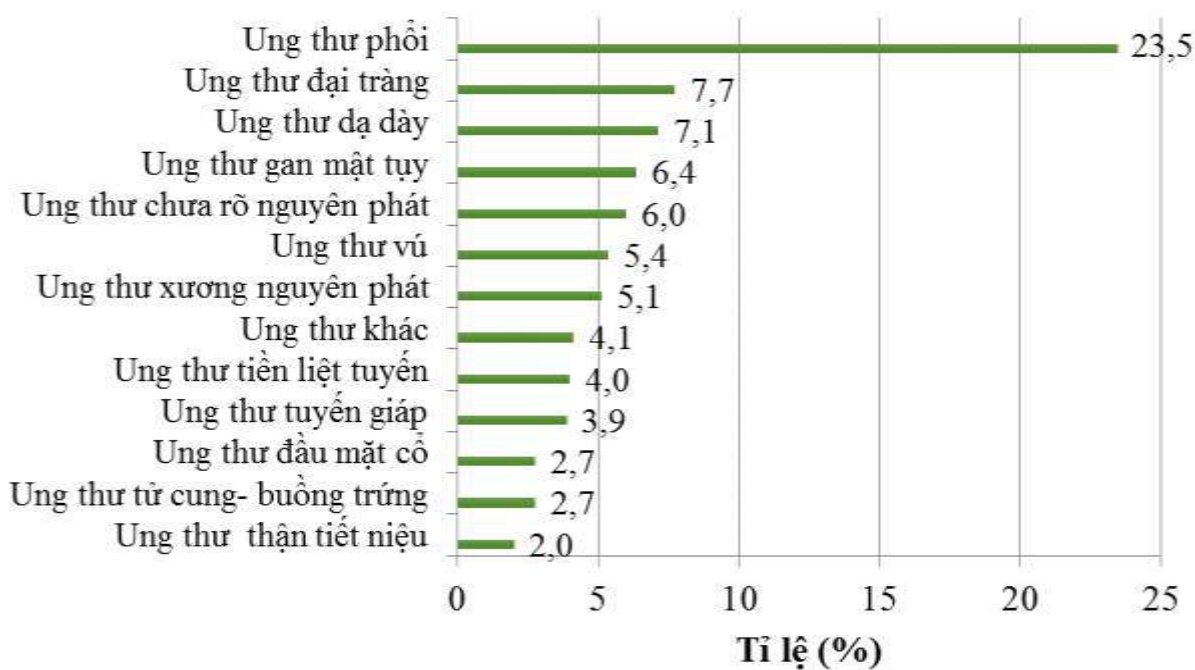
Tuổi	<40	40-49	50-59	60-69	≥70	Tổng
n	55	89	250	278	130	802
Tỉ lệ (%)	6,9	11,1	31,2	34,6	16,2	100
Trung bình ± SD						58,8 ± 12,2

Nhận xét: Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 50 đến 69 với tỉ lệ 65,8%. Nhóm tuổi gặp ít nhất là nhóm dưới 40 tuổi với tỉ lệ 6,9%. Nhóm bệnh nhân trên 70 tuổi chiếm một tỉ lệ ở mức trung bình 16,2%. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 58,8 ± 12,2.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ xạ hình xương theo giới tính

Nhận xét: Trong tổng số bệnh nhân được làm xạ hình nam giới có 494 bệnh nhân chiếm 61,6% và nữ giới có 308 bệnh nhân chiếm 38,4%.



Biểu đồ 2. Chẩn đoán bệnh của đối tượng nghiên cứu (n = 802)

Nhận xét: Trong tổng số 802 bệnh nhân đã chụp xạ hình xương, tỷ lệ bệnh nhân ung thư phổi cao nhất (23,5%), tiếp đến là ung thư đại trực tràng và ung thư dạ dày (7,7% và 7,1%). Có 108 bệnh nhân chưa được chẩn đoán xác định là ung thư (13,5%).

Kết quả xạ hình xương

Bảng 2. Tỷ lệ phát hiện tổn thương (n=802)

	Không tổn thương	Tổn thương nguyên phát	Tổn thương di căn	Tổn thương nghi ngờ	Tổn thương khác
Số bệnh nhân	343	41	265	27	149
Tỷ lệ (%)	42,8	5,1	33,0	3,4	18,6

Nhận xét: Trong tổng số 802 bệnh nhân được làm xạ hình xương, có 343 bệnh nhân không phát hiện tổn thương xương trên xạ hình chiếm 42,8%. Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương di căn là 33%. Số bệnh nhân nghi ngờ là 27 bệnh nhân, chiếm 3,4%. Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương khác như viêm, thoái hóa, chấn thương cũ, loãng xương là 18,6%.

Bảng 3. Tỷ lệ di căn ở các nhóm bệnh nhân

Chẩn đoán ban đầu	Số BN	Số BN di căn	Tỷ lệ (%)
Ung thư phổi	236	114	48,3
Ung thư tuyến tiền liệt	32	21	65,6
Ung thư dạ dày	57	10	17,5
Ung thư giáp	31	10	32,3
Ung thư vú	43	18	41,7
Ung thư đại trực tràng	62	8	12,9
Ung thư gan và đường mật	51	9	17,7
Ung thư đầu mặt cổ	22	10	45,5
Ung thư thận - tiết niệu	16	7	43,8
Ung thư tử cung - buồng trứng	22	4	18,2
Ung thư khác (thanh quản, thực quản, GIST, trung thất, da, màng phổi, tuyến ức, lymphoma...)	33	10	30,3
Ung thư di căn chưa rõ nguyên phát	48	42	87,5
Khác (không chắc chắn ung thư)	108	2	1,9
Không di căn	41	0	
Tổng	802	265	33,0

Nhận xét: Tỷ lệ phát hiện di căn xương trên kết quả xạ hình xương là 265/802 (33,0%) trong đó tỷ lệ di căn cao ở nhóm ung thư tuyến tiền liệt (65,6%) và ung thư phổi (48,3%), ung thư vú (41,9%). Nhóm ung thư di căn chưa rõ nguyên phát, tỷ lệ di căn xương cao nhất là 87,5%.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu đánh giá tổn thương trên xạ hình xương của 802 bệnh nhân từ 01/01/2018 đến 31/05/2018 tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai cho thấy nam giới chiếm 62%, nữ giới chiếm 38%. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $58,8 \pm 12,2$; đây cũng là nhóm tuổi hay mắc bệnh ung thư và các bệnh lý về xương khớp. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Dabbagh Kakhki và cộng sự (2015) khi nghiên cứu kết quả xạ hình xương của 160 bệnh nhân mắc ung thư phổi, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư đường tiêu hóa, với độ tuổi trung bình của nghiên cứu là: $55,7 \pm 14,1$ ^[5]. Trong đó bệnh nhân tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi 50 - 69 với tỷ lệ 65,8%.

265 bệnh nhân có tổn thương di căn xương trên hình ảnh xạ hình xương, chiếm tỷ lệ 33%. Tỷ lệ này của tương đồng với tỷ lệ phát hiện tổn thương thứ phát của Dabbagh Kakhki và cộng sự (36,3%)^[5]. Có 27 bệnh nhân có tổn thương xương chưa loại trừ tổn thương di căn (3,4%) được đề nghị phối hợp với các xét nghiệm chẩn đoán khác như X-quang, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ hoặc chụp lại xạ hình sau 2-3 tháng. Tỷ lệ di căn xương cao nhất ở nhóm bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi và ung thư vú. Điều này phù hợp với nghiên cứu trong nước và các tác giả trên thế giới là ung thư tuyến tiền liệt, phổi, vú hay di căn xương^[4,6].

Có 114/236 trường hợp (48,3%) bệnh nhân ung thư phổi di căn xương. Tỷ lệ của chúng tôi gần tương đồng với nghiên cứu của Jaukovic và cộng sự thực hiện năm 2006 là 57%^[7], thấp hơn nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cs (2010)^[4] tiến hành trên 385 bệnh nhân ung thư phổi (61%). Điều này được giải thích có thể do nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ hơn, vì vậy tỷ lệ di căn xương thấp hơn.

Ung thư tuyến tiền liệt có tỷ lệ di căn xương cao nhất 61,6%. Nghiên cứu của Mai Trọng Khoa (2010) cũng cho thấy tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt cao nhất (76%). Kết quả này cũng tương đồng với tỷ lệ di căn xương trong 100 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt trong nghiên cứu của Ashraf Zytoon năm 2015 (Ai Cập) là 66,7%^[8], điều này hoàn toàn phù hợp và chứng minh ung thư tuyến tiền liệt là một trong những bệnh hay di căn xương.

Nghiên cứu phát hiện di căn xương ở 41,9% trường hợp ung thư vú làm xạ hình xương. Tỷ lệ này tương đương với tỷ lệ có tổn thương xương trên xạ hình xương trong nghiên cứu của Peepre. K tại Bệnh viện Hamidia & Kamla Nehru, Ấn Độ tiến hành trên 53 bệnh nhân ung thư vú cho tỷ lệ có di căn xương là 35,8% (19 bệnh nhân)^[9] và trong nghiên cứu của Mai Trọng Khoa (2010) là 48%.

Tỉ lệ di căn xương ít gặp hơn trong các bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa: ung thư đại trực tràng, ung thư gan và đường mật, ung thư dạ dày, với tỷ lệ lần lượt 12,9% và 17,6% và 17,5%. Tương tự nghiên cứu của tác giả Mai Trọng Khoa cũng cho kết quả tỉ lệ di căn xương thấp ở ba nhóm này: ung thư đại trực tràng 14%, ung thư gan 12%, ung thư dạ dày 14%. Theo Nguyễn Danh Thanh (nghiên cứu tại Bệnh viện 103) thì tỉ lệ ung thư đại trực tràng cũng ở mức thấp 12,9%^[10] hay một nghiên cứu khác trên 153 bệnh nhân của Mai Trọng Khoa (2008)^[6] thì tỉ lệ này ở mức 18,3%.

Tỉ lệ di căn xương ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp khá cao: 10/31 bệnh nhân chiếm 32,3%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu tại Hà Lan của Phan. T. T. Ha (2007)^[11] trên 24 bệnh nhân, cho kết quả 8 bệnh nhân có kết quả xạ hình xương dương tính chiếm 33%. Tuy nhiên kết quả cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Mai Trọng Khoa trên 327 bệnh nhân với tỉ lệ 4% dương tính. Sự khác biệt này có thể giải thích do số lượng mẫu bệnh nhân ung thư tuyến giáp làm xạ hình xương của chúng tôi ít.

Tại thời điểm làm xạ hình xương có 2 bệnh nhân trong nhóm chưa được chẩn đoán xác định là ung thư cho kết quả xạ hình xương có tổn thương di căn. Hồi cứu hồ sơ bệnh án cho thấy sau đó hai bệnh nhân được chẩn đoán xác định là U lympho ác tính không Hodgkin và Ung thư tuyến giáp thể nhú. Điều này chứng tỏ vai trò của xạ hình xương trong việc hỗ trợ chẩn đoán trên những bệnh nhân còn nghi ngờ chẩn đoán ung thư, gợi ý tổn thương là ác tính khi có di căn xương trên xạ hình xương.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu kết quả xạ hình bằng ^{99m}Tc-MDP của 802 bệnh nhân được xạ hình xương tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai trong 5 tháng từ 01/01/2018 đến 31/05/2018 cho thấy:

Độ tuổi trung bình của đối tượng là 58,8 ± 12,2, trong đó độ tuổi gặp nhiều nhất là từ 40-59 tuổi (34,7%). Tỉ lệ nam/ nữ: 1,6/1.

Phương pháp xạ hình xương được áp dụng cho nhiều loại bệnh ung thư trong đó chiếm tỉ lệ cao nhất là ung thư phổi với 265 bệnh nhân chiếm 23,5%.

265/802 bệnh nhân phát hiện tổn thương di căn trên xạ hình xương chiếm 33%.

Tỉ lệ di căn xương cao nhất gặp ở ba nhóm bệnh: ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi và ung thư vú với tỉ lệ lần lượt là 65,6%, 48,3% và 41,9%.

KIẾN NGHỊ

Nên áp dụng xạ hình xương để phát hiện tổn thương di căn xương và đánh giá giai đoạn ở các bệnh nhân ung thư, đặc biệt là các nhóm bệnh ung thư có tỉ lệ di căn xương cao như là ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Sỹ An (2009), Y học hạt nhân, Nhà xuất bản y học. 104-105.
2. Montilla-Soler; R. Makaanji (2017), Skeletal scintigraphy. *Cancer Control*, 24(2): 137-146.
3. Savelli, G., et al. (2001), Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(1): 27.
4. Mai Trọng Khoa (2010), Ứng dụng kỹ thuật xạ hình SPECT tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai. <https://ungthubachmai.com.vn/ao-to/item/1351>.
5. Kakhki, V.R.D., et al. (2013), Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nuclear Medicine Review*, 16(2): 66-69.
6. Mai Trọng Khoa (2008), Vai trò của xạ hình SPECT trong chẩn đoán và theo dõi một số bệnh ung thư. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 349.
7. Jauković, L., et al. (2006), Incidence and imaging characteristics of skeletal metastases detected by bone scintigraphy in lung cancer patients. *Vojnosanitetski pregled*, 63(12): 1001-1005.
8. Zytoon, A.A., et al. (2015), Evaluation of distribution features of bone metastases by bone scintigraphy in prostate cancer. *Spine*, 60.
9. Peepre, K., et al. (2014), ^{99m}Tc-MDP Bone Scan In the Detection of Bone Metastases in Breast cancer. *IOSR journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JMDS)*, 13(4):82-86
10. Nguyễn Danh Thanh, Nguyễn Kim Lưu (2010), Xạ hình ^{99m}Tc-MDP phát hiện di căn xương ở bệnh nhân ung thư điều trị tại khoa Y học hạt nhân Bệnh viện 103.
11. Phan, H.T., et al. (2007), Detection of bone metastases in thyroid cancer patients: bone scintigraphy or ¹⁸F-FDG PET? *Nuclear medicine communications*, 28(8): 597-602.

BIRADS® - 5 GIẢI PHẪU BỆNH KHÔNG UNG THƯ¹

ĐỖ BÌNH MINH¹, BÙI THỊ HƯƠNG GIANG², NGUYỄN THIỆN HÙNG³,
PHAN THANH HẢI⁴, NGUYỄN VĂN CÔNG⁵, PHAN NGUYỄN ĐIỂM PHÚC¹,
LÊ THỊ NHÃ HIỀN⁶, TRẦN THỊ TÚ HƯƠNG⁷, NGUYỄN THỊ THẢO HIỀN⁷, NGUYỄN VĂN THÁI⁸

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kể từ năm 2003 các tổn thương vú được mô tả và xếp loại theo BIRADS® bao gồm BIRADS® - Mammography, BIRADS® - Ultrasound và BIRADS® - MRI. Theo qui ước thì sẽ chọn xếp loại nặng nhất cho tới lúc có được đánh giá cuối cùng. Tuy nhiên ngay cả khi đánh giá cuối cùng là BIRADS® 5 [rất nghi ngờ ung thư] thì vẫn còn khả năng lành tính khoảng 5%. Một số bệnh lý lành tính có hình ảnh học giống ung thư được trình bày chi tiết dưới đây, bao gồm sẹo nan hoa (radial scar), bệnh tuyến xơ hóa (sclerosing adenosis), bệnh vú xơ hóa do đái tháo đường (diabetic fibrous breast disease), viêm vú mạn tính gồm hoại tử mỡ (fat necrosis) và lao vú.

SẸO NAN HOA-RADIAL SCAR (RS)

Tại sao phải quan tâm đến RS?

Có 3 lí do RS ngày càng được quan tâm sau đây: Nhũ ảnh tầm soát phát hiện RS ngày càng nhiều hơn, không thể phân biệt RS với ung thư vú chỉ dựa trên hình ảnh học, và cơ chế bệnh sinh chưa rõ (idiopathic) cũng như xuất nguồn mô vẫn chưa rõ. Do đó RS không có trong bảng phân loại bệnh lý tuyến vú theo định khu-topography.

RS không hiếm gặp, có tần suất là 14% trên sinh thiết vú (Wellings và Alpers) và 28% trên tử thiết (Nielsen và CS).

Thuật ngữ

RS có 8 tên gọi^[1]: 1 Sclerosing papillomatosis, 2 Sclerosing papillary proliferation, 3 Nonencapsulated sclerosing lesion, 4 Infiltrating

epitheliosis, 5 Indurative mastopathy, 6 Radial scar, 7 Obliterative mastopathy, 8 Scleroelastotic lesion.

Tuy nhiên không có thuật ngữ nào thích hợp vì RS thường kết hợp với 4 thành phần khác là: adenosis, epithelial hyperplasia, papillomas và nang nên thuật ngữ nào chỉ nhắc đến tên một thành phần thì đều được xem là không đầy đủ do đó hiện nay người ta không còn sử dụng các thuật ngữ 1, 2, 4 và 8; thuật ngữ 5 cũng không còn sử dụng vì chỉ là cảm nhận lâm sàng đối với những tổn thương sờ thấy-^[1] = Tumor of the mammary gland của AFIP (Armed Forces Institute and Education in Pathology)^[7] ấn bản 1992 trong khi phần lớn RS không sờ thấy được. Hiện nay 3 thuật ngữ còn được dùng là radial scar (RS), complex sclerosing lesion (CSL) và radial sclerosing lesion (RSL). Thuật ngữ RS được sử dụng bởi bác sĩ lâm sàng và hình ảnh học để mô tả một tình huống phát hiện, 2 thuật ngữ còn lại được sử dụng trong kết luận của bác sĩ giải phẫu bệnh (GPB).

CSL có ba điểm khác biệt so với RS: Có kích thước lớn hơn 1cm (RS nhỏ hơn 1cm)^[5], đại thể hình sao không rõ bằng RS, mô học có hình ảnh chồng lấp giống sclerosing papilloma. Tuy nhiên sự khác biệt này không rõ ràng nên 2 thuật ngữ này được sử dụng tương đương.

Thuật ngữ RS có ưu thế vì từ “scar” nói lên hình ảnh tạo mô sẹo của tổn thương (scarring process) hàm ý mô bệnh sinh của tổn thương thực thể là một tiến trình tạo sẹo sau viêm (sẹo ở đây không phải là sẹo phẫu thuật), tuy nhiên vẫn chỉ là giả thuyết.

¹ BS. Khoa Nội soi - Siêu âm - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BS. Khoa Chẩn đoán Hình ảnh - Bệnh viện Phụ sản TP. Cần Thơ

³ BS. Trưởng Khoa Siêu âm - Trung tâm Y Khoa Medic

⁴ BS. Giám đốc - Trung tâm Y Khoa Medic

⁵ BS. Trưởng Khoa X. Quang - Trung tâm Y Khoa Medic

⁶ BS. Khoa Chẩn đoán Hình ảnh - Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Khánh Hòa

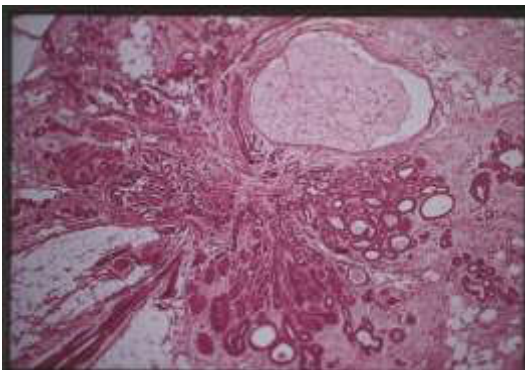
⁷ BS. Trung tâm Y Khoa Medic

⁸ BS. Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Giải phẫu bệnh của RS có gì đặc biệt?

Đại thể: RS có phần trung tâm trắng và co kéo bởi mô xung quanh giống như là sẹo. RS thường chứa chất trắng đục do đó giống mô bờ của ung thư. Từ trung tâm RS tỏa ra các dải mô liên kết vào mô mỡ xung quanh (Hình 1).

Vi thể: RS thường đa trung tâm hoặc đa ổ, có lõi sợi-đàn hồi trung tâm (fibroelastotic) với các ống và túi tuyến tỏa ra dạng nan hoa (Hình 1). Các ống và túi tuyến này thường kèm theo các đặc điểm tăng sinh: Tăng sản ống, xơ hóa tuyến và nang nhưng vẫn bảo tồn tế bào cơ biểu mô. Đặc điểm này giúp phân biệt RS với ung thư vú, đặc biệt là tubular carcinoma.



Hình 1. Hình ảnh đại thể và vi thể của RS

Lâm sàng của RS có biểu hiện như thế nào?

Tình huống phát hiện của RS thường là tình cờ trên nhũ ảnh tầm soát.

RS có kích thước từ vài mm đến vài cm, do sờ thấy được nên có tên gọi là indurative mastopathy. Khi sờ thấy thì RS có mật độ chắc và di động.

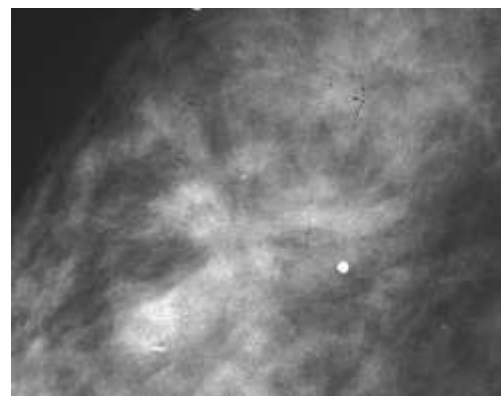
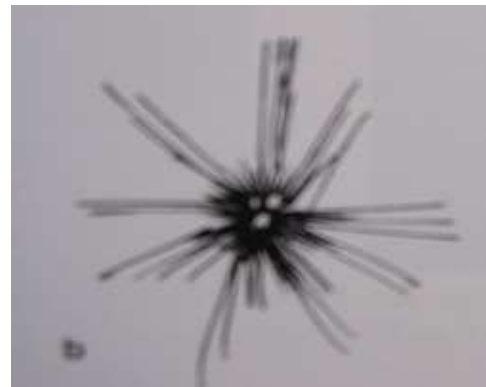
Có phải trên nhũ ảnh RS luôn luôn có hình ảnh đặc trưng bệnh?

Không phải tất cả RS đều thấy được trên nhũ ảnh. RS trở nên "invisible" (không nhìn thấy) trong những tình huống không đủ mô mỡ để có độ tương phản cần thiết.

RS có dạng hình gai trung tâm thấu quang (black star) được xếp vào nhóm BIRADS® - Mammography 4, với 6 tiêu chuẩn sau (theo Tabar và CS^[6]): Sang thương thấy được trên 2 thể; trung tâm sang thương không phải đặc; hiện diện những bó gai thon, dài đều nhau, tỏa ra dạng nan hoa từ trung tâm; có những đường thẳng thấu quang xen kẽ những bó gai; không gây dày da và co kéo da dù sang thương nằm sát da; sự bất tương hợp nhũ ảnh-lâm sàng (bất kể hình sao có kích thước lớn hay nằm nông vẫn không sờ thấy trên lâm sàng) (Hình 2).

Vi vôi hóa thường là đặc điểm của adenosis đi kèm với RS.

Những tiêu chuẩn này chỉ có giá trị tương đối, vì nghiên cứu của Frouge và CS^[11] sau đó cho thấy nhũ ảnh không đáng tin cậy. Trong 40 ca được đọc là RS theo sáu tiêu chí của Tabar và CS thì kết quả giải phẫu bệnh sau sinh thiết mổ chỉ có 20 ca lành tính, 20 ca còn lại là carcinôm. Vì vậy phần lớn các tác giả đều đồng ý rằng nhũ ảnh không đủ tin cậy và không thể dựa vào nhũ ảnh để phân biệt RS với ung thư vú, và tất cả các trường hợp được chẩn đoán là RS trên nhũ ảnh đều phải được sinh thiết. Vấn đề là chọn lựa phương pháp sinh thiết nào để hạn chế sai sót lấy mẫu.



Hình 2. Nhũ ảnh của RS với dạng hình sao trung tâm thấu quang

Siêu âm đóng góp được gì?

Nếu như RS có tiêu chí rõ ràng trên NA, thì siêu âm không có hình ảnh đặc trưng. RS có kích thước rất nhỏ, xuất hiện với đặc điểm: Khối nhỏ với độ hồi âm thay đổi từ đồng âm đến echo kém, bờ tạo góc hoặc gai, có halo echo dày. Hình ảnh này rất khó phân biệt với ung thư^[5] (Hình 3).

Theo Kopans^[1] thì siêu âm phản ánh hình ảnh quan sát đại thể của RS, và không thể phân biệt với ung thư. Vì lí do hình ảnh nhũ ảnh của RS đã được xếp vào nhóm nghi ngờ ung thư nên vai trò siêu âm chỉ là để dẫn đường: Dùng siêu âm hướng dẫn sinh thiết lõi-kim hoặc định vị kim dây trước mổ.



Hình 3. Trên siêu âm RS có hình ảnh tương tự như ung thư

Mối liên hệ giữa RS và ung thư vú?

Như vậy RS liên quan với ung thư như thế nào? Nhiều nghiên cứu đã chứng minh RS không phải là tổn thương tiền ung như ADH, LCIS^[2,9]. Nhưng RS hay kết hợp với bốn thành phần khác là adenosis, epithelial hyperplasia, papillomas, và nang. Chính ADH trong epithelial hyperplasia mới là tổn thương tiền ung thực sự. Và lí thuyết này ủng hộ quan điểm phải sinh thiết mở để lấy trọn RS và các tổn thương đi kèm.

Một vài nghiên cứu đã ghi nhận tỉ lệ ung thư vú đi kèm với RS là 0 - 49%, do đó RS được xem là surgical "lesion" và chính những sang thương này cũng cần được sinh thiết để có chẩn đoán mô học. Hiện nay, sinh thiết lõi kim đã trở thành lựa chọn thay thế cho sinh thiết mở để hạn chế những ca mổ không cần thiết.

Hướng xử trí đối với RS? Sinh thiết lõi-kim hay sinh thiết trọn?

Để giải thích tại sao RS đi kèm với ung thư vú mà mẫu sinh thiết lõi - kim không xác định được ung thư (âm tính giả) thì nghiên cứu của Alvarado-Cabrero và CS về "Mối liên quan giữa RS với DCIS

hoặc carcinôm xâm lấn"^[12] nêu các lí do sau: Kích thước các ung thư này nhỏ (trung bình 4,2mm), vị trí phân bố của ung thư trong khối RS thường không phải là trung tâm mà phần lớn là ngoại vi (3 DCIS: 1 ở trung tâm, 2 ở các tua gai; 6 carcinôm xâm lấn ở vị trí ngoại vi).

Hiện nay, phần lớn các tác giả đều đồng thuận là giải quyết RS bằng sinh thiết trọn (excision). Sinh thiết trọn giải quyết được vấn đề "upgrade phenomenon" của sinh thiết lõi - kim do ung thư đi kèm với RS thường có kích thước nhỏ và ở ngoại vi. Một số tác giả khác vẫn chủ trương với RS nhỏ hơn 1cm nếu không sinh thiết trọn ngay vẫn có thể làm VABB (Vacumm Assisted Breast Biopsy) với kim 11G và số mẫu lấy ít nhất là 6.

BỆNH TUYẾN XƠ HÓA - SCLEROSING ADENOSIS (SA)

Tại sao phải quan tâm đến SA?

SA có hình ảnh nhũ ảnh tương tự như ung thư vú vì vi vôi hóa và xáo trộn cấu trúc. Đặc điểm hình ảnh học của SA hay bị gán cho là của RS.

Thuật ngữ

Thuật ngữ adenosis dùng để mô tả một nhóm các bệnh lý lành tính có đặc điểm chung là gia tăng về số lượng các túi tuyến của tiểu thùy vú (Hình 5). Nếu không có sự xoắn vặn các cấu trúc của tiểu thùy thì gọi là "simple adenosis", các biến thể khác của adenosis là: sclerosing adenosis (có xoắn vặn cấu trúc tiểu thùy), nodular adenosis, tubular adenosis, secretory adenosis, MGA = microglandular adenosis^[7]. SA là dạng thường gặp nhất của nhóm adenosis.

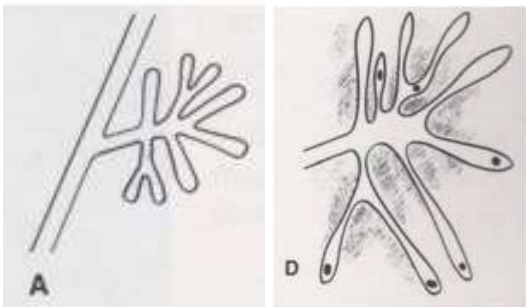
Trong khi đó thuật ngữ sclerosing lesion mô tả một nhóm các tổn thương vú tăng sinh trong đó các tuyến lành bị bao bọc và xoắn vặn bởi mô sợi và mô liên kết sợi- đàn hồi. Trong nhóm này có radial scar (RS) và complex sclerosing lesion (CSL).

Giải phẫu bệnh của SA có gì đặc biệt?

Đại thể: Không có gì đặc biệt, đôi khi nodular adenosis và adenosis tumor có dạng hạt tròn, hồng.

Vi thể: Tăng sinh các đơn vị tiểu thùy - ống tận (TDLU) với đặc điểm: Tăng số lượng các túi tuyến (acini) và ống tuyến nhỏ (ductules) cũng như các sản phẩm chế tiết trong lòng ống; các ống này được bao quanh bởi mô đệm xơ hóa. Cấu trúc của tiểu thùy vẫn được bảo tồn. Các tiểu thùy tăng sinh này bị đè ép và tắc nghẽn bởi mô đệm xơ hóa xung quanh. Ở đây tế bào biểu mô bị teo, và có sự tăng số lượng tế bào cơ - biểu mô. Quá trình này ở trung tâm của tiểu thùy, còn vùng ngoại vi thì hình thành các nang dẫn. Trong nhiều trường hợp tế bào cơ

biểu mô khó nhận diện được trên mẫu nhuộm và thường chỉ có thể nhận ra nhờ hóa mô miễn dịch (calponin, myosine chuỗi nặng, p63, actin...)^[7].



Hình 5. Sơ đồ TDLU bình thường- theo Welling (A) và sơ đồ TDLU của SA (B)^[6].

Thành phần biểu mô tuyến của SA có nhiều mức độ tăng sinh, bao gồm tăng sản không điển hình, carcinôm tại chỗ (kể cả dạng ống tuyến vú và tiểu thùy). Do đó SA làm tăng nguy cơ ung thư vú lên 1,5-2 lần, tương tự với mức độ nguy cơ của các tổn thương vú lành tính không kèm theo ADH tăng sinh không điển hình.

Lâm sàng của SA có biểu hiện như thế nào?

SA có dạng khối với đường kính trung bình từ 12-25mm, có thể sờ thấy.

Nhũ ảnh của SA

Hình ảnh của SA trên nhũ ảnh rất đa dạng theo trình tự là:

- Vi vôi hóa: Là dạng thường gặp nhất của SA. Theo thứ tự là vô định hình (amorphous), bụi (punctate) và đa dạng (pleomorphic) (Hình 6). Phân bố theo thứ tự thường gặp: dạng đám (cluster), phân thùy (segment) và lan tỏa^[2].

- Dạng khối: 59% có giới hạn rõ, 29% giới hạn không rõ, 12% khối hình bầu dục giới hạn không rõ một phần. Hình gai ít gặp hơn, rất khó phân biệt với tổn thương ác tính^[2].

- Xáo trộn cấu trúc.
- Bất đối xứng đậm độ

Trong đó đặc điểm nghi ngờ ung thư cần được lưu ý: khối hình gai, vi vôi hóa dạng thẳng hoặc phân nhánh, vi vôi hóa phân bố dạng thùy (segmental) với bất kể hình dạng, xáo trộn cấu trúc, khối tăng kích thước trong quá trình theo dõi, hoặc vôi hóa tiến triển.

Siêu âm đóng góp được gì?

Hình ảnh siêu âm của SA cũng rất đa dạng, có thể là khối gợi ý lành tính hoặc ác tính.

Mối liên hệ giữa SA và ung thư vú?

SA không được xem là tổn thương tiền ung. Các trường hợp SA được sinh thiết mở cắt trọn phần lớn do đặc điểm nghi ngờ ung thư trên nhũ ảnh.

Hướng xử trí đối với SA? Sinh thiết lõi - kim hay sinh thiết mở cắt trọn?

Trong trường hợp sinh thiết lõi - kim nếu có bất tương hợp giữa hình ảnh học và mô học thì bệnh nhân thường được đề nghị sinh thiết lại (rebiopsy) hoặc sinh thiết mở cắt trọn.

BÀN LUẬN CHUNG VỀ RS VÀ SA

RS và SA đều đã từng được xem là các thành phần của phức hợp bệnh lý fibrocystic change (thay đổi sợi-bọc). Theo quan điểm của Claude Gompel và Steve G Silverberg^[3] thì thay đổi sợi- bọc là một phức hợp bao gồm 7 thành phần sau: nang của ống tuyến vú chính (lactiferous cyst), hóa sợi mô đệm (stromal fibrosis), chuyển sản dạng đỉnh tiết (apocrine metaplasia), bệnh tuyến xơ hóa (sclerosing adenosis), sẹo nan hoa (radial scar), viêm thứ phát (secondary inflammation), tăng sản biểu mô trong lòng ống (intraductal epithelial hyperplasia).

Tuy nhiên theo quan điểm giải phẫu bệnh hiện nay thì đây là hai thực thể bệnh lý riêng biệt. Riêng SA được xếp vào nhóm adenosis. Tuy vẫn còn tồn tại nhiều bàn cãi về nguyên nhân bệnh sinh và liên quan giữa hai bệnh lý này, cả hai đều có những điểm tương đồng về mặt hình ảnh học như sau:

1. Có những đặc điểm trên NA và siêu âm đều giống ung thư.
2. Khả năng kết hợp với tổn thương tiền ung như ADH và ung thư (DCIS hoặc ung thư xâm lấn)^[2].
3. Vì hai lý do trên chỉ định sinh thiết để có chẩn đoán mô học là cần thiết là hiển nhiên. Tuy nhiên vẫn đề còn bàn cãi là phương pháp sinh thiết nào được xem là đáng tin cậy. Kết quả sinh thiết lõi - kim là chấp nhận được trong tình huống nào?

+ Nếu RS nhỏ hơn 1cm thì có thể sinh thiết bằng VABB với kim 11G với số mẫu lấy ít nhất là 6^[2,12].

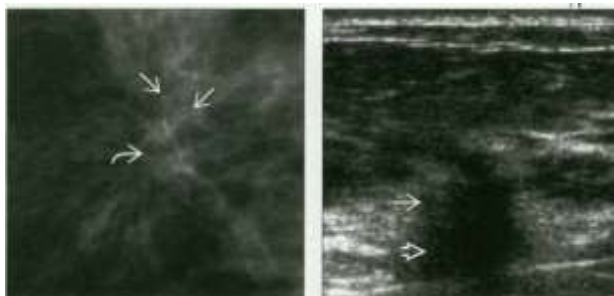
+ Nếu sang thương RS lớn hơn 1cm thì bệnh nhân sẽ được sinh thiết mở^[2,12].

SA sẽ được sinh thiết lại (rebiopsy) hoặc sinh thiết cắt trọn trong những tình huống sau đây^[9]:

- + Khối tổn thương có kích thước lớn (>1cm).
- + Khối nghi ngờ cao: hình gai, vôi hóa dạng thẳng, vi vôi hóa phân bố dạng thẳng hoặc dạng thùy.
- + Khối tổn thương có xáo trộn cấu trúc (distortion) (Hình 7).

+ Mẫu sinh thiết lần đầu có hiện diện tế bào không điển hình^[2].

+ Khối tổn thương có vôi hóa tiến triển (số lượng vi vôi hóa tăng).



Hình 6. Nhũ ảnh thể CC có phóng đại ghi nhận khối xáo trộn cấu trúc với trung tâm thấu quang (→) và kèm theo vi vôi hóa dạng pleomorphic (←). Hình SA khối hình dạng không đều, echo kém, có bóng lưng. Sinh thiết trọn ghi nhận: RS với 3 ổ nhỏ là ung thư tiểu thùy xâm lấn (invasive lobular cancer)^[2].

Bác sĩ giải phẫu bệnh chưa bao giờ phải đặt vấn đề chẩn đoán phân biệt hai bệnh lý RS và SA vì đối với họ đây là hai thực thể bệnh lý riêng biệt nhưng BS chẩn đoán hình ảnh CĐHA thường bối rối vì RS thường hay đi kèm với SA, và các dấu hiệu trên nhũ ảnh của SA lại bị gán cho là của RS. Như vậy bảng so sánh sau đây giữa RS và SA sẽ phần nào giúp bác sĩ CĐHA nhận rõ đâu là đặc điểm chính của từng loại bệnh (Bảng 1).

	RS	SA
1. Thuật ngữ	Đồng nghĩa: Radial scar Radial sclerosing lesion Complex sclerosing lesion Infiltrating epitheliosis Sclerosing papillary proliferation	Adenosis Các biến thể : Sclerosing adenosis là loại thường gặp nhất. Simple adenosis Nodular adenosis. Tubular adenosis. Secretory adenosis MGA= microglandular adenosis
2. Lâm sàng	Có thể sờ thấy, chắc nhưng di động.	Mass ĐKTB 12-25mm, có thể sờ thấy
3. Tuổi	40 - 60	Quanh và trước tuổi mãn kinh
4. Cơ chế bệnh sinh	Không rõ Không liên quan phẫu thuật hay chấn thương.	HRT (Estrogen ngoại sinh) Obesity (Estrogen nội sinh)
5. Quan sát đại thể	Giống ung thư.	Thường thì không nhận ra.
6. Siêu âm	Giống ung thư.	Dạng khối bờ gai hoặc bờ không rõ.
7. Nhũ ảnh	Hình gai trung tâm thấu quang	Vi vôi hóa dạng amorphous>punctuate>pleomorphic. Mass. Xáo trộn cấu trúc. Tăng đậm độ bất đối xứng 40% không quan sát được trên siêu âm.
8. Phương tiện hình ảnh học tốt nhất	Nhũ ảnh với chụp khu trú và phóng đại	
9. Vi thể	Lõi sợi đàn hồi trung tâm thường ít có adenosis (hiện tượng tăng sinh túi tuyến) mà có túi tuyến bị xoắn vặn bởi mô đệm gồm mô xơ, mô sợi chun.	(-) Tăng sinh các ống và túi tuyến. Mô đệm xơ hóa.

10. HMMD các marker đặc hiệu cho tế bào cơ biểu mô	Actin, p63, calponin, myosin chuỗi nặng của cơ trơn. Ngay cả với hóa mô miễn dịch RS không phải lúc nào cũng thấy rõ tế bào cơ biểu mô, chỉ vài vùng có vài tế bào cơ biểu mô quanh tuyến.
11. Không có atypia đi kèm	Nguy cơ ung thư vú 2 lần Nếu đi kèm với ADH thì nguy cơ 4-5 lần (Berg)
12. Sự hiện diện trong mẫu sinh thiết và ý nghĩa gì?	Khuyến cáo nên sinh thiết trọn (excision). VABB hoặc sinh thiết trọn.

Bảng 1. So sánh RS và SA

BỆNH VÚ XƠ HÓA DO TIỂU ĐƯỜNG- DIABETIC FIBROUS BREAST DISEASE (DFBD)

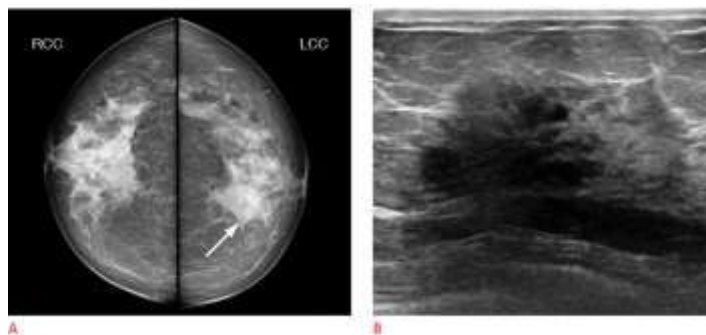
DFBD là bệnh lý viêm vú - xơ hóa lành tính không thường gặp chiếm ít hơn 1%^[7] bệnh lý vú lành tính và được xếp vào nhóm giả bướu. Thường gặp trên phụ nữ tuổi từ 29- 64, mắc bệnh ĐTĐ phụ thuộc insulin.

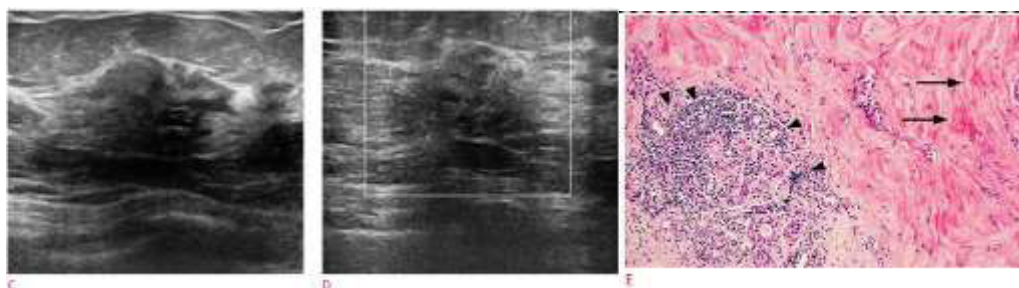
DFBD thường kèm theo với các biến chứng vi mạch máu (võng mạc, thần kinh, thận). Cơ chế bệnh sinh còn chưa rõ ràng, một số tác giả cho rằng có liên quan đến tình trạng tự miễn.

Trên lâm sàng bệnh nhân có một hoặc nhiều khối ở vú với mật độ cứng như sẹo lồi, một bên hoặc 2 bên vú, và rất dễ tái phát. Lâm sàng rất khó phân biệt với bệnh lý ác tính khác của vú. Nhũ ảnh: phần lớn là âm tính 78%^[13], đôi khi chỉ là hình ảnh tăng đậm độ bất đối xứng^[13] (Hình 7A). Xếp loại BIRADS trên nhũ ảnh là cao nhất là 4B. Nhưng siêu âm thì có nhiều đặc điểm gợi ý ung thư hơn: Khối hình dạng không đều, echo rất kém, không đồng nhất, bóng lưng mạnh, không vôi hóa, không tăng sinh mạch máu và được xếp loại BIRADS 4 trở lên [Hình 7B, C, D].

Mô học hiện diện thành phần: Hóa sợi tương tự như sẹo lồi dày đặc, thâm nhiễm lymphô bào quanh ống, quanh thùy và quanh mạch máu (chủ yếu là lymphô bào B), kèm theo đó là nguyên bào sợi cơ dạng biểu mô (epithelioid myofibroblast) trong mô đệm [Hình 7D]. DFBD rất dễ chẩn đoán trên giải phẫu bệnh, trên vi thể không có hiện tượng tăng số lượng tế bào biểu mô cũng như mô đệm tăng sinh.

Như vậy lâm sàng và hình ảnh học rất khó phân biệt DFBD với ung thư vú, do đó GPB là cần thiết. FNA là thủ thuật lấy mẫu ít xâm lấn nhất nhưng trong bệnh lý này, dự đoán là 50% trường hợp không có tế bào (M Boisserie- Lacroix, CHU Saint-André, Bordeaux). Do đó sinh thiết lõi - kim được lựa chọn. Hạn chế của sinh thiết lõi - kim là chỉ lấy được hóa sợi mô đệm quanh ống và dễ bỏ sót vị trí viêm, đây là vị trí quan trọng để chẩn đoán DFBD. Khi kết quả sinh thiết còn nghi ngờ, thì rebiopsy được yêu cầu với mẫu mô lớn hơn. VABB được lựa chọn trong tình huống này vì vẫn lấy được mẫu mô lớn hơn và ít xâm lấn hơn so với sinh thiết mở. Sinh thiết mở ít được khuyến cáo trong DFBD vì tỉ lệ tái phát lên đến 60%^[19].



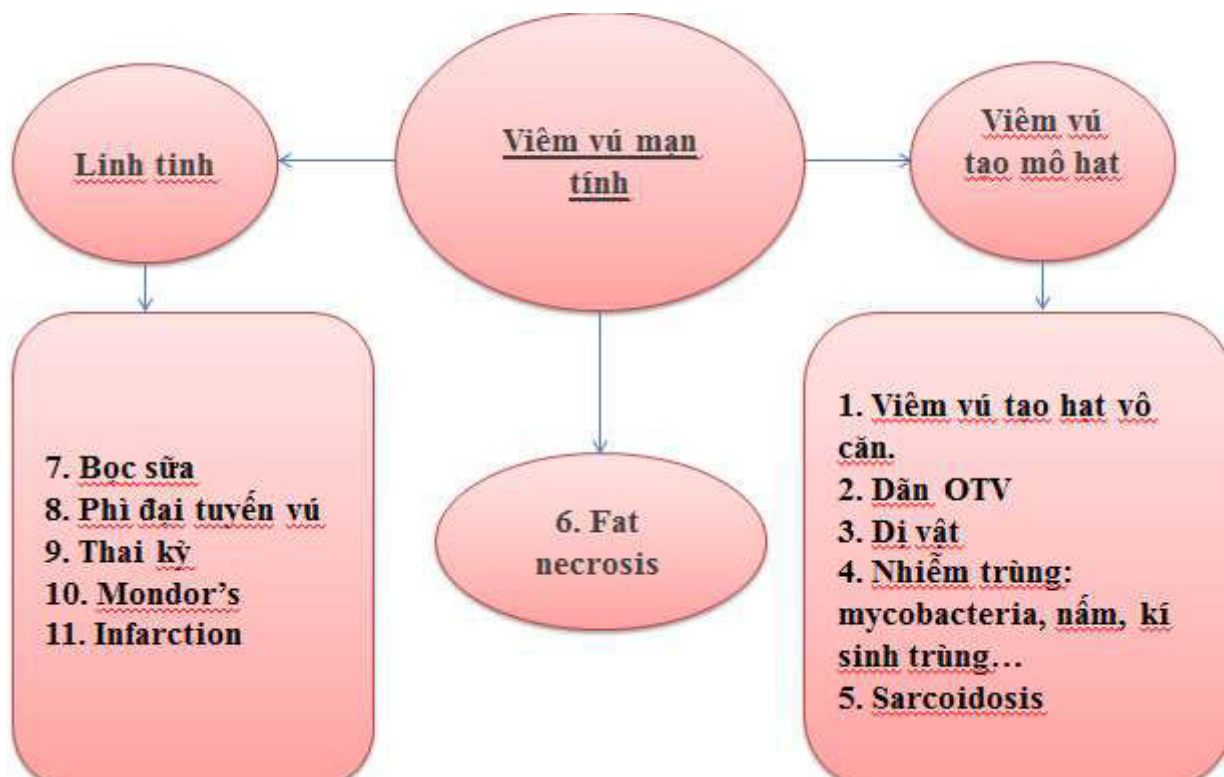


Hình 7. Bệnh nhân nữ 64 tuổi được chẩn đoán ĐTĐ type II, sờ khối u chắc vùng vú trái.
 A: Nhũ ảnh ghi nhận vùng bất đối xứng đậm độ vú trái (mũi tên).
 B, C: Siêu âm ghi nhận khối hình dạng không đều, bờ gập góc, echo kém, tăng âm phía sau, không tăng sinh mạch máu.
 E: Mô học ghi nhận mô đệm xơ hóa (mũi tên) và thâm nhiễm mô đệm quanh ống (đầu mũi tên)^[13]

VIÊM VÚ MẠN TÍNH – VIÊM VÚ TẠO MÔ HẠT (GRANULOMATOUS LESION- GL)

Viêm vú mạn tính được định nghĩa về mặt giải phẫu bệnh là tình trạng mô vú viêm và phản ứng (inflammatory and reactive conditions). Viêm vú mạn tính gồm: viêm vú tạo hạt, hoại tử mỡ và các nguyên nhân khác (bọc sữa, phì đại tuyến vú, thai kỳ, Mondor's, infarction) (Bảng 2). Viêm vú tạo mô hạt

gồm: viêm vú tạo hạt vô căn, dẫn OTV, dị vật, nhiễm trùng (mycobacteria; nấm gồm actinomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, cryptococcosis); kí sinh trùng: filariasis, schistosoma, taenia solium, trichinella). Viêm vú mạn tính là bệnh lý lành tính của tuyến vú thường gặp, trong đó viêm vú tạo mô hạt thường gặp nhất và có thể có dạng giả bướu.



Bảng 2. Phân loại viêm vú mạn tính

LAO VÚ

Laο là bệnh lý truyền nhiễm có thể đa cơ quan nên triệu chứng lâm sàng đa dạng và vay mượn như xuất huyết, áp xe và tạo khối. Tên gọi great mimicker thể hiện đặc điểm này của lao.

Laο vú không thường gặp, thậm chí ở các nước là vùng dịch tễ của lao như Ấn Độ, Nam Phi, Bangladesh... tỉ lệ này không quá 4% các bệnh lý của vú^[1]. Astley Cooper mô tả lao vú lần đầu tiên vào năm 1892 và gọi nó là “scrofulous swelling of the bosom” nghĩa là viêm vú sưng phù. Lao vú có thể là một phần của bệnh lý hệ thống hoặc là biểu hiện duy nhất của lao. Nữ bị lao vú nhiều hơn nam, thường gặp ở độ tuổi sinh sản. Bệnh lao vú giống lao phổi ở đặc điểm ít gặp ở tuổi dậy thì hay người già.

Yếu tố nguy cơ của lao vú rất đa dạng như là cho con bú, chấn thương, tiền sử viêm vú, AIDS. Đường lây của lao là đường máu, đường bạch huyết, lây từ các cơ quan lân cận và lây trực tiếp vào ống tuyến vú.

Lâm sàng thường gặp nhất là nốt đơn độc có giới hạn không rõ, chắc, một bên, thường là vị trí ¼ trên ngoài. Tổn thương này rất khó phân biệt với carcinôm vú, có tiến triển thành ổ loét ra da và nhiều ổ áp xe luôn lách trong vú. Triệu chứng tiết dịch núm vú hiếm gặp.

Nhũ ảnh có dạng khối giới hạn không rõ. Khi lao vú ở dạng nhiều ổ áp xe thông thương với nhau thì trên nhũ ảnh rất khó phân biệt với K vú dạng viêm vì đều có đặc điểm vú tăng đậm độ kèm dày da^[16].

Siêu âm có thể có 3 dạng là nhiều ổ dịch thông thương với nhau, củ lao, áp xe lạnh kèm theo đó là dày da và có lỗ dò ra da, hạch nách (Hình 8).

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán lao vú là có vi khuẩn lao trong mẫu cấy hoặc trong mẫu nhuộm Ziehl-Neelsen (ZN). Trong bệnh lý lao vú, trực khuẩn lao chỉ hiện diện trong 25% trường hợp, và hiện diện trong mẫu nhuộm (acid fast bacilli- AFB) trong 12% trường hợp. Như vậy thực tế lâm sàng vẫn có chỉ định điều trị lao thử khi không đạt một trong hai tiêu chí trên, nhưng có sự hiện diện chất hoại tử bã đậu trong mô vú hoặc trong hạch hoặc là mô hạt, hoặc là điều trị kháng sinh tích cực không đáp ứng^[5,6,7]. FNAC là phương pháp ít xâm lấn nên được sử dụng thường quy. Các nghiên cứu cho thấy trong 73% trường hợp FNAC hút được chất hoại tử và u hạt có tế bào dạng biểu mô, thông tin này cũng có giá trị chẩn đoán lao, đặc biệt ở vùng dịch tễ^[15]. Sinh thiết mỡ có tính xâm lấn hơn nhưng được ủng hộ để chẩn đoán loại trừ sarcoidosis, nấm, bệnh lý dẫn ống tuyến vú và ung thư vú.



Hình 8. Các hình ảnh siêu âm của lao vú tại Bệnh viện ung bướu HCM.

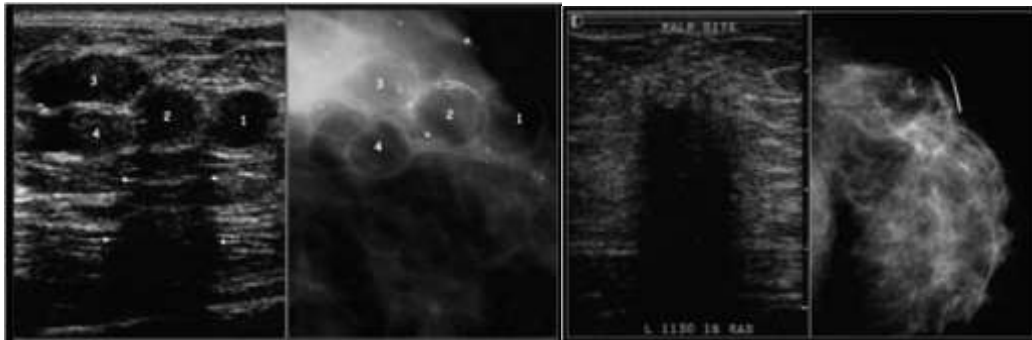
HOẠI TỬ MỠ - FAT NECROSIS

Nguyên nhân thường gặp là sau phẫu thuật, sau xạ trị, chấn thương và tổn thương vi mạch (trên bệnh nhân đái tháo đường và bệnh lý mạch máu collagen). Có hơn 50% trường hợp không rõ nguyên nhân.

Hoại tử mỡ thường xảy ra ở vị trí giường bướu sau những phẫu thuật lấy bướu hoặc phẫu thuật ung thư vú bảo tồn. Đối với phẫu thuật vú bảo tồn thì theo dõi sau điều trị rất khó để phân biệt với ung thư vú tái phát do các đặc điểm: vi vôi hóa, hình dạng không đều, echo kém, bóng lưng rất mạnh.

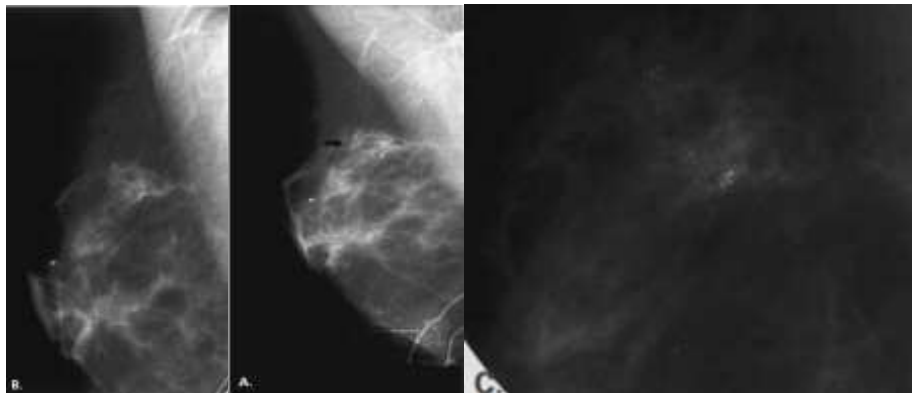


Hình 9. Giai đoạn sớm với đặc điểm thâm nhiễm tế bào viêm



Hình 10. Giai đoạn trung gian và muộn của hoại tử mỡ

Giai đoạn trung gian và muộn (Hình 10) với đặc điểm hình thành vi vôi hóa ở ngoại vi sau đó hình thành mô xơ. Vi vôi hóa bắt đầu ở ngoại vi với đặc điểm dạng thẳng và đa dạng (pleomorphic) gây nghi ngờ trên nhũ ảnh (Hình 11). Trên nhũ ảnh theo thời gian vôi hóa nhiều hơn, hình thành vôi hóa dạng vỏ trứng. Mô xơ gây hình ảnh nghi ngờ trên ung thư trên siêu âm, với đặc điểm là khối echo kém, bờ gai và bóng lưng rất mạnh.



Hình 11. Nhũ ảnh thể vú (T) thể MLO (A), ML (B), MLO phóng to- khu trú vùng vôi hóa. Bệnh nhân nữ 53 tuổi tiền sử tái tạo vú (P) và giảm thiểu thể tích vú (T). Chụp nhũ ảnh theo dõi thường quy ghi nhận. Vị trí sẹo mổ ở vú T có đám vi vôi hóa. Trên phim phóng to đám vi vôi hóa này có dạng vôi đa dạng và được bao quanh bởi khối mô mỡ hình tròn.

Hoại tử mỡ diễn tiến qua nhiều giai đoạn. Trong bất kỳ giai đoạn nào cũng có hình ảnh giống ung thư hoặc trên nhũ ảnh hoặc siêu âm, chỉ có hình ảnh vôi hóa dạng vỏ trứng là đặc trưng bệnh (pathognomonic) và không cần khảo sát thêm. Tăng sinh mạch máu trong hoại tử mỡ có liên quan đến quá trình viêm hình thành mô hạt. Khi quá trình này kết thúc và được thay thế bằng quá trình hóa xơ thì

hiện tượng tăng sinh mạch máu không còn. Xơ hóa xuất hiện sau chấn thương và phẫu thuật trung bình 6 tháng, trên bệnh nhân có xạ trị thì thời gian này kéo dài hơn. Như vậy không thể dùng tiêu chuẩn Doppler (+) để loại trừ hoại tử mỡ. Một số trường hợp hoại tử mỡ ngay từ giai đoạn ban đầu đã có hình ảnh bờ không đều, và đã được chứng minh là do khoang phẫu thuật hở tạo nên hình này (Stavros).

Tuy nhiên phương tiện giúp khắc phục vấn đề này là nhũ ảnh vì hình ảnh học của hoại tử mỡ rất điển hình: Khối thấu quang có vôi hóa viền.

KẾT LUẬN CHUNG CỦA BÀI

1/ Như vậy tổn thương vú có đặc điểm hình ảnh học điển hình ung thư cũng không chắc là ung thư. Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán hoặc chứng cứ y học là giải phẫu bệnh. Tuy nhiên, cách lấy mẫu sẽ quyết định độ chính xác của kết quả giải phẫu bệnh. Phương pháp nào sẽ được lựa chọn: Sinh thiết lõi-kim, VABB, sinh thiết một phần, sinh thiết trọn? Lựa chọn phương pháp nào còn phụ thuộc vào trang thiết bị sẵn có và nguồn nhân lực được đào tạo chuyên sâu của từng đơn vị.

2/ BIRADS-5 không ung thư cho thấy chẩn đoán ung thư dựa trên quan sát đại thể không còn được chấp nhận. RS, bệnh lý vú xơ hóa do tiểu đường và lao vú về mặt đại thể rất giống ung thư, và để chẩn đoán xác định thì không nhất thiết phải lấy trọn.

3/ Đôi khi câu trả lời cho những thắc mắc của chẩn đoán hình ảnh không nằm trong sách hình ảnh học mà trong sách giải phẫu bệnh. Như vậy bác sỹ CĐHA cần có thêm kiến thức giải phẫu bệnh.

4/ Ngay khi kết quả hình ảnh học là BIRADS -5 vẫn có 5% là lành tính.

5/ Có thể nói kết luận BIRADS-5 là một cách tránh né của bác sỹ CĐHA để cho bệnh nhân khỏi thắc mắc. Trong phần lớn trường hợp kết quả cuối cùng của BIRADS-5 sẽ là thay đổi sợi bọc. Bệnh lý thay đổi sợi bọc là một phức hợp có nhiều dạng hình ảnh, nhiều triệu chứng lâm sàng.

6/ Như vậy qua tình huống hình ảnh học BIRADS-5, bác sỹ CĐHA cần tự nhắc mình nguyên tắc làm việc là phải dùng tripple-test (lâm sàng, hình ảnh học - giải phẫu bệnh) tức là phương thức làm việc đa mô thức (multimodality). Những tình huống bất tương hợp (discordant) trên tripple test, để giải quyết sẽ mất nhiều công sức những tình huống tương hợp (concordant), nhưng sẽ giúp các bác sỹ có kinh nghiệm giải quyết vấn đề tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kopans, Daniel B. Breast imaging. In: Classic Papers in Breast Disease. CRC Press, 2004. p. 162-180.
2. Berg WA, WANG, et al. Diagnostic Imaging: Breast. Amirsys, 2006.
3. Frishman, Gary. Pathology in Gynecology and Obstetrics, Claude Gompel, Steven G. Silverberg (Eds.). JB Lippincott, Philadelphia (1994). 1994.
4. Schnitt, Stuart J.; COLLINS, Laura C. Biopsy interpretation of the breast. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
5. Stavros, A. Thomas. Breast Ultrasound. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
6. Tabár, László; Dean, Peter B. Teaching Atlas of Mammography. 1985.
7. Tavassoli, F.; Euseb, V. Tumors of the mammary gland, AFIP Atlas of Tumor Pathology, vol. 4. 2009.
8. Cohen, Michael A., and Mary S. Newell. "Radial Scars of the Breast Encountered at Core Biopsy: Review of Histologic, Imaging, and Management Considerations." American Journal of Roentgenology 209.5 (2017): 1168-1177.
9. Alvarado-Cabrero I, Tavassoli FA. Neoplastic and malignant lesions involving or arising in a radial scar: a clinicopathologic analysis of 17 cases. Breast J 2000; 6:96-102.
10. Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page DL. Diabetic mastopathy. A clinicopathologic review. Am J Clin Pathol. 2000; 113 (4): 541-545.
11. Frouge, Christophe, et al. Mammographic lesions suggestive of radial scars: microscopic findings in 40 cases. Radiology, 1995, 195.3: 623-625.
12. Gill, Harmindar K.; IOFFE, Olga B.; BERG, Wendie A. When is a diagnosis of sclerosing adenosis acceptable at core biopsy?. Radiology, 2003, 228.1: 50-57.
13. Kim, Jonghyeon, et al. Diabetic mastopathy: imaging features and the role of image-guided biopsy in its diagnosis. Ultrasonography, 2016, 35.2: 140.
14. Thanarajasingam U, Chen B, Tortorelli CL, Jakub JW, Ghosh K. Diabetic mastopathy as a radiographically occult palpable breast mass. Case Rep Med 2011; 2011: 162350.
15. Tse GM, Poon CS, Ramachandram K, Ma TK, Pang LM, Law BK, et al. Granulomatous mastitis: A clinicopathological review of 26 cases. Pathology. 2004; 36: 254-7.
16. Salim, Baharoon. Tuberculosis of the breast. Annals of Thoracic Medicine, 2008, 3.3: 110.

KHẢO SÁT CÁC BƯỚU NỘI TIẾT-THẦN KINH

TRẦN ĐÌNH THANH¹, NGUYỄN SƠN LAM²

TÓM TẮT

Phân mở đầu: Chúng tôi nghiên cứu nhằm khảo sát sự liên quan giữa hình thái mô học và các biểu hiện lâm sàng của bướu nội tiết thần kinh.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, thống kê mô tả, loạt 891 ca lâm sàng bướu nội tiết thần kinh ở phổi tại BV. Phạm Ngọc Thạch, được chẩn đoán bằng nhuộm Hematoxylin-Eosin và hóa mô miễn dịch đặc hiệu.

Kết quả: Phân phối loại mô học: Bướu carcinoid điển hình (38 ca # 4%), Bướu carcinoid không điển hình (56 ca # 6%), carcinôm tế bào lớn nội tiết thần kinh (115 ca # 13%), carcinôm tế bào nhỏ (682 ca # 77%). Các biểu hiện lâm sàng: tiền sử bệnh, nội soi phế quản và các dấu hiệu hình ảnh học.

Kết luận: Các bướu carcinoid có độ ác tính thấp và trung bình thường có độ tuổi trung bình thấp, không có tiền căn lao hay hút thuốc lá, vị trí đa số ở trong các phế quản lớn, ít xâm lấn nhu mô phổi và kích thước nhỏ. Bướu nội tiết thần kinh ở phổi độ ác tính cao: có độ tuổi trung bình cao hơn, thường có tiền căn lao hay có hút thuốc lá, vị trí ở trung tâm hay ngoại vi phổi, bướu có kích thước lớn, xâm lấn nhu mô phổi và di căn xa.

Từ khóa: Bướu nội tiết thần kinh, Bướu carcinoid điển hình, Bướu carcinoid không điển hình, carcinôm tế bào lớn nội tiết thần kinh, carcinôm tế bào nhỏ.

SUMMARY

Surveying the neuroendocrine tumors of the lungs

Opening: We have taken the research for neuroendocrine tumors at the lungson which have been to look for the relationship between the histology patterns and the expressions of the clinical symptoms.

Methods: A research on retrospective, descriptive statistics, series 891 clinical case of neuroendocrine tumors at the Pham Ngoc Thach Hospital, and have been diagnosed with Hematoxylin-Eosin staining and specific antibody immunohistochemistry.

Results: Histology distribution: typical carcinoid tumors (38 cases # 4%), atypical carcinoid tumors (56 cases # 6%), large cell neuroendocrine carcinoma (115 cases # 13%), small cell carcinoma (682 cases # 77%). Clinical manifestations: history of the disease, bronchoscopy and imaging signs.

Conclusion: Low and medium-grade carcinoid tumors are generally of a low average age, with no pre-existing tuberculosis or smoking history, with a majority in the large bronchi, with less invasive lung parenchyma and small size. High-grade neuroendocrine tumors of the lung: They have been a higher mean age, usually have pre-existing tuberculosis or smoking history, central or external lung location, large tumors, invasive lung parenchyma and distant metastases.

Key Words: Neuroendocrine Tumors, Typical Carcinoid Tumor, Atypical Carcinoid Tumor, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, Small Cell Carcinoma.

PHẦN MỞ ĐẦU

Bướu nội tiết thần kinh (NTTK) của phổi chiếm tỉ lệ khá cao trong các bướu của phổi (khoảng từ 10 – 20%). Từ năm 2010 đến nay, các phân loại mới đã được xây dựng và áp dụng cho loại bướu

NTTK này đã giúp ích cho việc xây dựng phác đồ đặc hiệu hơn cho từng phân loại^[1-3,5,6,9,10]. Tại BV. Phạm Ngọc Thạch hiện nay chưa có nghiên cứu đối chiếu giữa các biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán giải phẫu bệnh cho loại bướu này. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu như sau:

¹ BSKII-Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn

² ThS.BS. Trưởng Khoa Giải Phẫu bệnh-Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch

Khảo sát hình thái mô học của các bướu NTKK của phổi tại BV. Phạm Ngọc Thạch.

Khảo sát các biểu hiện lâm sàng của các bướu NTKK của phổi tại BV. Phạm Ngọc Thạch.

Khảo sát mối liên quan giữa các biểu hiện lâm sàng và hình thái mô học của các bướu NTKK.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân nhập viện BV. Phạm Ngọc Thạch được chẩn đoán bướu NTKK của phổi bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin-Eosin và nhuộm hóa mô miễn dịch đặc hiệu từ 01/01/2015 đến 30/11/2017 (Trong 3 năm).

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, thống kê mô tả loạt ca lâm sàng với những yêu cầu: ghi nhận tiền sử, bệnh sử, chụp cắt lớp điện toán lồng ngực và soi phế quản. Các số liệu thu thập sẽ được mã hóa và sử dụng phần mềm Excel phiên bản 2013 để xử lý và sử dụng phép kiểm Mann-Whitney, phép kiểm χ^2 , phép kiểm Fisher (Fisher’s Exact Test). ($p < 0,05$).

Phân loại mô học bướu thần kinh nội tiết^[6,7]

Bướu carcinoid điển hình (Typical Carcinoid Tumor): các tế bào dạng carcinoid, có ít hơn 2 phân bào trên 2 mm² (10 quang trường lớn 40: HPF (High Power Field) và kích thước $\geq 0,5$ cm).

Bướu carcinoid không điển hình (Atypical Carcinoid Tumor): các tế bào dạng carcinoid với 2 – 10 phân bào trên 2mm² (10 quang trường lớn: HPF) hoặc có lốm chấm chất hoại tử.

Carcinôm tế bào lớn NTKK (Large Cell Neuroendocrine Carcinoma): Các tế bào bướu xếp dạng NTKK: dạng ổ tế bào, dạng xương cá, dạng hoa hồng hay xếp thành bè. Tỷ lệ phân bào cao: ≥ 11 trên 2mm² (10 quang trường lớn: HPF: trung bình 70 phân bào trên 2mm² (10 quang trường lớn HPF). Nhiều vùng hoại tử rộng. Các tế bào có dạng của carcinôm không tế bào nhỏ: kích thước lớn, tỷ lệ nhân/bào tương thấp, chất nhiễm sắc mảnh hay tạo dạng túi, có thể thấy hạt nhân rõ. Nhuộm hóa mô miễn dịch (+) với các dấu ấn NTKK.

Carcinôm tế bào nhỏ (Small Cell Carcinoma): Kích thước nhỏ (thường nhỏ hơn 3 lần của các lymphocytes nhỏ). Bào tương sáng, rất ít, đôi khi rất khó nhận ra. Nhân có chất nhiễm sắc vốn cục hoặc thưa, hạt nhân không rõ hoặc rất mờ. Tỷ lệ phân bào cao: ≥ 11 trên 2mm² (10 quang trường lớn HPF) trung bình 80 phân bào trên 2mm² (10 quang trường lớn HPF). Có những vùng rộng chất hoại tử. Nhuộm hóa mô miễn dịch có thể (+) với các dấu ấn NTKK.

Phân loại theo độ ác tính^[6,7]

Bướu NTKK độ ác thấp: Bướu carcinoid điển hình hay còn được gọi là bướu NTKK biệt hóa cao (Well-Differentiated Neuroendocrine Tumor).

Bướu NTKK độ ác trung bình: Bướu carcinoid không điển hình.

Bướu NTKK độ ác cao: gồm hai loại: Carcinôm tế bào lớn NTKK và carcinôm tế bào nhỏ.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Các số liệu tổng quát

Tổng số ca bệnh trong 3 năm (01/01/2015 – 30/11/2017): 891 ca bướu NTKK.

Tỷ lệ các bướu NTKK so với bướu nguyên phát ở phổi: 891 ca/ 6247 = 14,26%.

Giới tính: Nam: 563 ca - Nữ: 328 ca.

Tuổi trung bình: 48,92 \pm 8,67 tuổi.

Bàn luận: Qua bảng 1 chúng tôi ghi nhận.

Tỷ lệ các bướu NTKK so với toàn bộ số ca bướu nguyên phát ở phổi là 14, 26% so sánh với các nghiên cứu khác cho thấy có những tương đồng nhưng cũng có những khác biệt lớn như ghi nhận của Sayeg^[1-4,10].

	Bướu NTKK/ bướu phổi (%)	Tuổi trung bình (năm)	Trị số P
Erin M. Bertino & cs., 2009	25,8	50	<u>0,076</u>
Natasha Rekhman, 2010	25	45-50	0,045
Annette F.-E. & Melanie Demes	17,6	53	0,035
Sayeg Y. & R. Bonnet, 2017	2	45	<u>0,058</u>
Fabian Dominik Mairinger, 2014	17,3	55	0,047
Julio Sánchez de Cos Escuín, 2014		40-60	<u>0,064</u>
Andrew E. Hendifar & cs., 2017	10-25	35-55	0,029
Sarmad H. Jassim & cs., 2017		57	0,032
Nghiên cứu tại BV. Phạm Ngọc Thạch	14,26	48,92	

Bảng 1. So sánh độ tuổi trung bình bướu nội tiết thần ở phổi

Về giới tính đa số bướu NTKK ở phổi thường xảy ra ở nam giới (Nam/nữ # 5/3), tương đồng với

những nghiên cứu khác, đa số gặp ở nam giới (Fabian Dominik Mairinger & cs.(2014): Nam/ Nữ # 2/1; Annette Fisseler-Eckhoff & Melanie Demes, (2012): Nam/Nữ # 3/1; Andrew E. Hendifar & cs.: Nam/ Nữ # 4,5/2)^[1,2,4,5,8].

Tương tự độ tuổi trung bình của các nghiên cứu cũng như nhau^[1,2, 4,5,7-9].

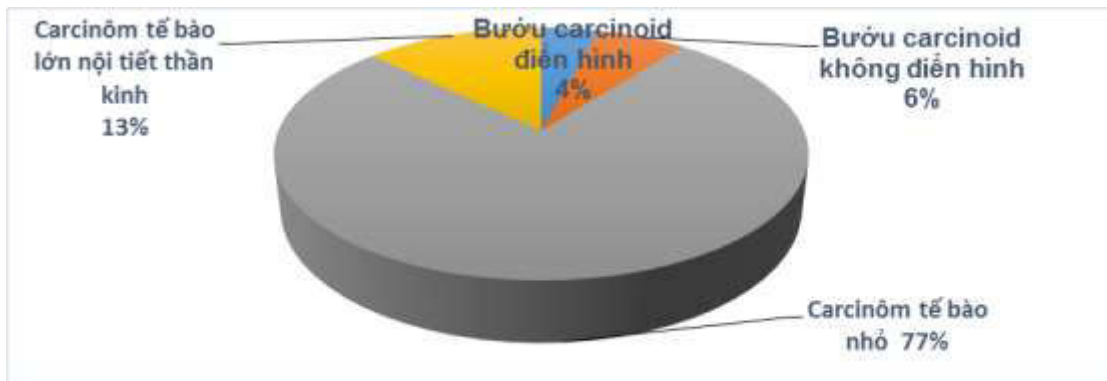
Hình thái mô học

Chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân loại mô học được dựa trên nhuộm thường qui Hematoxylin-

Eosin và nhuộm hóa mô miễn dịch các dấu ấn đặc hiệu cho tế bào NTKK (Markers: CK7, TTF-1, NSE, CD56, Synaptophysin, Chromogranin, Ki67).

Phân phối các loại mô học ghi nhận (Biểu đồ 1 và Bảng 2) đa số là loại carcinôm tế bào nhỏ (692 ca # 77%), sau đó là các loại carcinôm tế bào lớn NTKK (115 ca # 13%), bướu carcinoid không điển hình (56 ca # 6%) và bướu carcinoid điển hình (38 ca # 4%).

Biểu đồ 1. Phân phối loại mô học các bướu NTKK



Tác giả	Tỉ lệ phần trăm các phân nhóm tế bào (%)			
	Carcinoid điển hình	Carcinoid không điển hình	Carcinôm tế bào lớn NTKK	Carcinôm tế bào nhỏ
Annette F.-E. & cs 2012	5	4	19	72
Fabian D. M. & cs. 2014	5	6	17	72
M. E. Caplin & cs. 2015	6	13	23	58
Andrew E. H & cs. 2016	4	9	15	72
Giuseppe P. & cs., 2017	3	5	21	71
Sarmad H.J.& cs., 2017	7	6	16	71
Nghiên cứu tại BV.PNT	4	6	13	77

Bảng 2. So sánh phân phối loại mô học các bướu NTKK

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bướu thần kinh nội tiết đa số là loại carcinôm tế bào nhỏ như các tác giả khác (58-77%), tiếp theo là carcinôm tế bào lớn NTKK (13-23%) và còn lại với tỉ lệ nhỏ là các bướu carcinoid (3-7% đối với carcinoid điển hình và từ 4-13% đối với loại carcinoid không điển hình)^[1-3,5,8].

Các biểu hiện lâm sàng bướu NTKK

Tiền sử và triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân

Chúng tôi ghi nhận ở bảng 3 các bướu loại carcinôm tế bào nhỏ có độ tuổi trung bình cao hơn,

tiền sử hút thuốc và tiền sử lao nhiều hơn các loại bướu NTKK khác. Các bướu carcinoid có tỉ lệ cao không có triệu chứng, ít có triệu chứng ho, sốt, sụt cân hơn, nhưng triệu chứng khô khè - khó thở có tỉ lệ cao hơn.

	Carcinoid điển hình (n=38)	Bướu carcinoid không điển hình (n=56)	Carcinôm tế bào lớn NTKK (n=115)	Carcinôm tế bào nhỏ (n=682)
Tuổi trung bình (năm)	28,9 ± 7,33	39,89 ± 6,55	54,93 ± 8,13	61,22 ± 8,71
Khoảng tuổi	20-37	31-47	49-63	56-73
Nam/Nữ	4/3	5/4	3/2	5/2
Tiền căn lao phổi	0	2	12	21
Tiền căn hút thuốc lá	1	2	15	447
Biểu hiện lâm sàng				
Không triệu chứng	5	2	1	0
Ho khan	5	6	23	231
Ho khạc đờm	6	7	17	315
Ho ra máu	1	6	18	111
Khò khè–Khó thở	19	22	11	218
Đau ngực	3	7	39	412
Sốt	3	5	24	273
Sụt cân	8	6	35	359

Bảng 3. Tiền sử và triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân bướu NTKK của phổi

Tuy nhiên, triệu chứng khò khè - khó thở lại diễn tiến chậm hơn các loại bướu NTKK khác (Các tác giả cho rằng triệu chứng này có thể trong nhiều năm trước khi phát hiện bệnh, Williams D. Travis, 2014, ghi nhận từ 2-6 năm), các tác giả ghi nhận: các bướu carcinoid có tỉ lệ bướu trong phế quản, khí quản cao hơn (18/38 ca và 29/56 ca). Riêng các loại bướu NTKK độ ác cao có tỉ lệ đau ngực, sốt, sụt cân cao hơn hai loại còn lại^[1,4,6].

Vị trí tổn thương của các bướu NTKK qua soi phế quản

	Carcinoid điển hình (n = 38)	Carcinoid không điển hình (n = 56)	Carcinôm tế bào lớn NTKK (n = 115)	Carcinôm tế bào nhỏ (n = 682)
Không có tổn thương khi soi phế quản	0	0	56	113
Khí quản	3	7	5	79
Phế quản	11	15	2	135
Phế quản gốc (P)	3	2	5	29
Phế quản trung gian	5	4	11	26
Phế quản thùy giữa	5	6	7	17
Phế quản thùy dưới (P)		19	11	154
Phế quản gốc (T) -	7	0	9	19
Phế quản thùy trên (T)	1	0	3	33
Phế quản thùy lưỡi	3	1	2	77
Phế quản thùy dưới (T)	4	3	15	

Bảng 4. Vị trí tổn thương bướu NTKK trong cây phế quản (nội soi phế quản)

Trong bảng 4 chúng tôi ghi nhận, các u carcinoid có biểu hiện u trong khí quản và các phế quản gốc hai bên cao hơn so với loại bướu NTKK độ ác cao (21/38 ca đối với carcinoid điển hình và 41/56 ca đối với carcinoid không điển hình. Loại carcinôm tế bào nhỏ cũng có xâm lấn trong khí quản, phế quản nhưng thường gây chít hẹp cây phế quản chứ không tạo hình ảnh u rõ ràng, do loại bướu này thường xâm lấn dưới niêm mạc phế quản làm chít hẹp lòng khí quản. Các nhận định này cũng phù hợp với các tác giả khác^[2,3,6,7,9,10].

Các dấu hiệu hình ảnh học bướu NTKK

	Carcinoid điển hình (n=38)	Carcinoid không điển hình (n=56)	Carcinôm tế bào lớn NTKK (n=115)	Carcinôm tế bào nhỏ (n=682)
Bướu khí quản	3	6	2	23
Bướu phế quản	15	23	34	421
Hình ảnh xẹp phổi	3	7	11	112
Đặc điểm của bướu				
Đường kính u (cm)	4,1	5,6	6,3	7,7
Bờ rõ, tròn đều	22	21	7	33
Bờ rõ, đa cung	15	15	35	153
Bờ không rõ	1	17	57	396
Vôi hóa	0	2	11	63
Tạo hang	0	1	5	37
Vị trí của bướu				
Vùng trung tâm	18	29	36	444
Trong lòng phế quản	0	7	5	112
Vùng ngoại biên	0	0	51	27
Tổn thương đi kèm				
Tổn thương phổi	0	2	19	35
Tràn dịch màng phổi	0	3	13	31
Bướu tuyến ức	0	1	5	27
Tổn thương di căn	0	7	35	593

Bảng 5. Các dấu hiệu hình ảnh học bướu NTKK

Trong bảng 5 chúng tôi ghi nhận các bướu carcinoid và carcinôm tế bào nhỏ đa số ở vị trí trung tâm phổi. Tuy nhiên, kích thước bướu của carcinôm tế bào nhỏ cao hơn, xâm lấn nhu mô phổi nhiều hơn, có nhiều biểu hiện di căn xa hơn (tổn thương phổi nơi khác, tràn dịch màng phổi, có bướu tuyến ức đi kèm và tổn thương di căn). Đây cũng là các triệu chứng cho thấy độ ác tính cao của carcinôm tế bào nhỏ. Riêng loại carcinôm tế bào lớn NTKK đa số có vị trí ngoại biên nên có thể dễ gây tràn dịch màng phổi, xâm lấn thành ngực và di căn xa^[1,6,9,10].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 891 ca bệnh bướu NTKK ở phổi tại BV. Phạm Ngọc Thạch, cho thấy các bướu carcinoid có độ ác tính thấp và trung bình thường có độ tuổi trung bình thấp, không có tiền căn lao hay hút thuốc lá, vị trí đa số ở trong các phế quản lớn, ít xâm lấn nhu mô phổi và kích thước nhỏ. Bướu NTKK ở phổi đặc tính cao có độ tuổi trung bình cao hơn, thường có tiền căn lao hay có hút thuốc lá, vị trí ở trung tâm hay ngoại vi phổi, bướu có kích thước lớn, xâm lấn nhu mô phổi và di căn xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrew E. H, et al; Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease; Advances in Lung Neuroendocrine Tumors, March 2017, 426-433.
2. Annette Fisseler-Eckhoff and Melanie Demes; Neuroendocrine Tumors of the Lung; Cancers 2012, 4, 777-798; doi: 10.3390/cancers4030777.
3. Caplin M.E. et al. Travis & The ENETS consensus conference participants; Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids; Annals of Oncology 26: 1604–1620, 2015.
4. Erin M. B. et al; Pulmonary Neuroendocrine/Carcinoid Tumors; Cancer October 1, 2009, 4434-4441.

5. Fabian Dominik Mairinger et. al.; Pulmonary Neuroendocrine Tumours – Different Biological Entities?; Innsbruck (Austria) 2014, 56-61.
6. Giuseppe Pelosi, Angelica Sonzogni, Sergio Harari, Adriana Albini, Enrica Bresaola, Caterina Marchiò, Federica Massa, Luisella Righi, Gaia Gatti, Nikolaos Papanikolaou, Namrata Vijayvergia, Fiorella Calabrese¹¹, Mauro Papotti; Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights; Review Article on Update on Pathology and Predictive Biomarkers of Lung Cancer, *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(5):513-529.
7. Natasha Rekhma; Neuroendocrine Tumors of the Lung - An Update; *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134: 1628–1638.
8. Sarmad H. Jassim, Roy T. Temes, Joseph Tomaszefski; Infarcted neuroendocrine tumor following endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration of a pulmonary nodule: Typical versus atypical carcinoid a pathological diagnostic dilemma; *Human Pathology: Case Reports* 8 (2017) 65–68.
9. Sayeg Y. & R. Bonnet; Neuroendocrine Tumors of the Lung; *Pneumologie Robert-Koch-Alle* 2017, 9, 499-537.
10. Talal Hilal; Current understanding and approach to well differentiated lung neuroendocrine tumors: an update on classification and management; *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2017, Vol. 9(3) 189–199.

TĂNG HUYẾT ÁP TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐIỀU TRỊ VỚI ỨNG CHẾ VEGF: TỔNG QUAN Y VĂN TỪ SINH HỌC PHÂN TỬ ĐẾN THỰC HÀNH LÂM SÀNG

NGUYỄN HOÀNG PHÚ¹, VÕ THỊ NGỌC ĐIệp², NGUYỄN HOÀNG QUÝ³

TÓM TẮT

Kể từ khi các liệu pháp nhắm trúng đích được chấp thuận trong điều trị ung thư, thì việc kiểm soát các độc tính đi kèm là một trong những vấn đề luôn được đặt ra cho các nhà lâm sàng. Tăng huyết áp là một trong những độc tính hay gặp trên bệnh nhân ung thư điều trị với đích nhắm phân tử yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF: vascular endothelial growth factor) với xấp xỉ khoảng từ 20% - 30%. Kiểm soát bệnh về phương diện ung bướu học cũng như ổn định huyết áp là chiến lược điều trị tối ưu trong thực hành lâm sàng. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ tổng hợp y văn cơ chế sinh bệnh tăng huyết áp ở góc độ phân tử, cũng như cập nhật các xử trí trong thực hành lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp do điều trị ức chế tăng sinh mạch.

ABSTRACT

Hypertension in cancer patients treated with VEGF inhibition: a review from molecular biology to clinical practice

Since targeted therapies are approved for cancer treatment, the control of therapy-induced toxicity is one of the issues have been set for clinicians. Hypertension is one of the toxicities in cancer patients, who treat with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition, approximately 20% - 30%. Cancer control, as well as the stability of blood pressure, is the optimal treatment strategy in clinical practice. In this review, we will synthesize the hypertension mechanism in point of view molecular biology, as well as update the clinical practice in cancer patients, who have experiments therapy-induced hypertension with VEGF inhibitions.

GIỚI THIỆU

Ức chế tăng sinh mạch thông qua đích nhắm dẫn truyền tín hiệu của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF: vascular endothelial growth factor) đã cho thấy có hiệu quả trong điều trị nhiều loại ung thư khác nhau, đặc biệt là ung thư tế bào thận và ung thư đại trực tràng, ung thư buồng trứng. Năm 2004, FDA đã chấp thuận sử dụng bevacizumab với đích nhắm vào các phân tử VEGF-A lưu thông trong máu. Trong những năm sau đó 2005 và 2006, với sự chấp thuận của FDA sử dụng sorafenib và sunitinib với đích nhắm phân tử lên các thụ thể kinase của VEGF trên bề mặt màng tế bào. Bên cạnh việc mang lại lợi ích cho bệnh nhân ung thư, làm tăng thời gian sống còn không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ, thì độc tính do điều trị là một trong những yếu tố chính làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị của bệnh nhân. Biến cố tim mạch là một trong những tác dụng phụ thường gặp nhất với khoảng từ 4% đối với bệnh nhân sử dụng

bevacizumab và 8% với nhóm bệnh nhân sử dụng ức chế thụ thể VEGF. Trong biến cố tim mạch do điều trị ức chế VEGF gây ra, thì tăng huyết áp là độc tính thường gặp chiếm khoảng 20 - 30%^[1].

Điều trị tăng huyết áp trong nhóm bệnh lý ung thư có sử dụng thuốc ức chế tăng sinh mạch máu luôn được đặt ra, nhằm mục đích phát huy tối đa tác dụng của thuốc nhắm trúng đích, đồng thời hạn chế tổn thương tim mạch do tăng huyết áp thứ phát gây ra. Tuy nhiên, nhiều nhà lâm sàng quan ngại, khi điều trị thuốc chống tăng huyết áp sẽ làm giảm đi tác dụng nhắm phân tử đích của ức chế VEGF. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ trình bày khu trú về tình trạng tăng huyết áp trên nhóm bệnh nhân có sử dụng ức chế VEGF thông qua tổng hợp y văn trên thế giới trên cơ sở hiểu biết về đặc điểm sinh học phân tử, và ứng dụng trong thực hành lâm sàng^[1,3].

¹ ThS BS. Khoa Nhịp tim - Bệnh viện Thống Nhất TP. HCM

² BSCKII. Khoa Nội 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS.BS. Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

BỆNH SINH TĂNG HUYẾT ÁP THỨ PHÁT DO ỨNG CHẾ VEGF

Phức hợp VEGF-thụ thể VEGF hay VEGF-VEGFR (Receptor)

Phân tử VEGF có 4 dạng khác nhau VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D được lưu thông trong hệ tuần hoàn, các phân tử VEGF tự do này sẽ gắn với các thụ thể VEGFR (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, VEGFR-4) trên bề mặt màng tế bào để chịu trách nhiệm dẫn truyền tín hiệu trong bào tương, vào trong nhân tế bào để tham gia vào quá trình phát triển và tăng sinh mạch máu. 4 dạng phân tử VEGF lưu thông tự do (A, B, C, D) được sản xuất từ các tế bào nội mô, nguyên bào sợi, các tế bào podocyte được tìm thấy trong khoang Bowman ở phần cầu thận, và đặc biệt ở các tế bào ung thư. Trong các thụ thể kể trên, thì VEGFR-2 giữ vai trò chủ đạo trong việc gắn kết các phân tử tự do VEGF, đặc biệt là VEGF-A, tạo nên một phức hợp hoàn chỉnh VEGF-VEGFR2.

Chính phức hợp VEGF-VEGR kích hoạt các tín hiệu tại màng tế bào, phospho hóa các thụ thể tyrosine kinase bên trong bào tương, làm tăng nồng độ của các ion canci nội bào, kích hoạt con đường tín hiệu PI3K-Akt, dẫn đến tăng tạo nitric oxide, gây nên tình trạng giãn mạch máu. Bên cạnh đó, VEGF còn có vai trò gây dẫn mạch máu thông qua việc kích thích sản xuất COX, COX sẽ kích thích sản xuất ra phân tử prostacyclin (PGI₂) gây dẫn mạch. Mặt khác, VEGF cũng ức chế sản xuất ra chất co mạch endothelin-1 (ET-1). Chính vì lý do đó, phức hợp VEGF-VEGFR giữ một vai trò quan trọng trong việc duy trì trương lực mạch máu thông qua mối cân bằng giữa quá trình kích thích dẫn mạch máu và ức chế co mạch máu trong sinh lý bình thường của mạch máu^[1,2,4].

Bệnh sinh tăng huyết áp do ức chế VEGF

Khi sử dụng ức chế VEGF, dẫn truyền tín hiệu của phức hợp VEGF-VEGFR bị bất hoạt gây nên tình trạng giảm sản xuất NO, tăng nồng độ của tiền chất gây co mạch ET-1, dẫn đến tình trạng thiếu tưới máu đến các vi mạch máu nhỏ, kích thích hệ renin-angiotensin-aldosteron, mất cân bằng oxi hóa. Bên cạnh đó khi ức chế VEGF, phân tử PGI₂ sẽ bị ức chế sản xuất, dẫn đến chức năng dẫn mạch máu bị rối loạn. Kết quả cuối cùng gây tăng huyết áp^[2].

TĂNG HUYẾT ÁP TRÊN CÁC NHÓM PHÂN TỬ ỨNG CHẾ VEGF

Nhóm kháng thể đơn dòng nhắm vào các phân tử VEGF lưu thông

Bevacizumab

Như đã trình bày ở trên, bevacizumab là kháng thể đơn dòng với đích nhắm lên các phân tử VEGF-A lưu thông tự do. Khoảng 23.6% bệnh nhân tăng huyết áp khi sử dụng bevacizumab. Tuy nhiên, tình trạng tăng huyết áp khi sử dụng bevacizumab, không phải là dấu ấn sinh học chứng tỏ bệnh nhân có đáp ứng với điều trị^[5].

Nhóm ức chế thụ thể tyrosine kinase nhắm vào các thụ thể VEGF-R xuyên màng

Sunitinib

Sunitinib có đích nhắm phân tử chọn lọc lên các thụ thể VEGFR 1/2/3 và thụ thể tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR: Platelet-derived growth factor receptor), c-Kit. Khoảng 21,6% bệnh nhân có tăng huyết áp khi điều trị với sunitinib^[5].

Pazopanib

Pazopanib có đích nhắm chọn lọc giống Sunitinib, tuy nhiên tỉ lệ bệnh nhân tăng huyết áp do điều trị bằng Pazopanib lên đến 35.9%^[5].

Sorafenib

Sorafenib có đích nhắm phân tử giống với Sunitinib và Pazopanib, ngoài ra còn chọn lọc trên đích nhắm của Raf kinase. Khoảng 19.1%-23.4% bệnh nhân có tăng huyết áp khi điều trị với sorafenib^[5].

Regorafenib

Tương tự với hai loại trên, đích nhắm của phân tử Regorafenib còn chọn lọc thêm trên con đường tín hiệu liên quan đến BRAF và p38 MAPK. Tăng huyết áp do điều trị với regorafenib xuất hiện khá cao với tỉ lệ 44.4%^[5].

ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP THỨ PHÁT DO ỨNG CHẾ VEGF

Mục tiêu điều trị tăng huyết áp thứ phát do ức chế VEGF nhằm đưa về dưới 140mmHg đối với huyết áp tâm thu và 90mmHg đối với huyết áp tâm trương. Đối với bệnh nhân có tiểu đường và bệnh thận mãn tính kèm theo, mục tiêu tối ưu đưa huyết áp về dưới 130/80mmHg^[1].

Điều trị dùng thuốc

Tăng huyết áp trên bệnh nhân ung thư điều trị với ức chế VEGF thường là tăng huyết áp thứ phát. Bên cạnh đó, có một số bệnh nhân đã có tiền căn tăng huyết áp trước đó (vô căn hoặc thứ phát), việc sử dụng ức chế VEGF sẽ làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp. Điều trị sử dụng thuốc hạ huyết áp phối hợp với điều trị ức chế VEGF luôn được đặt ra để bệnh nhân đạt được lợi ích từ sử dụng thuốc nhắm trúng đích trong ung thư và giảm thiểu đến

mức tối đa các biến cố tim mạch do tình trạng tăng huyết áp xảy ra.

Liệu rằng khi sử dụng thuốc hạ huyết áp kèm theo, có giảm đi tác dụng nhắm trúng đích về phương diện điều trị ung thư học của các thuốc ức chế VEGF. Trong nghiên cứu của tác giả Curwen và cộng sự, việc sử dụng đồng thời nifedipine không làm giảm tác dụng của thuốc ức chế VEGF^[6]. Tuy nhiên, lựa chọn thuốc hạ huyết áp nào là hợp lý trên bệnh nhân phải tùy thuộc vào cơ chế tăng huyết áp.

Nếu bệnh nhân tăng huyết áp đơn độc và không có kèm theo đạ m niệ u, lựa chọn khuyên cáo sử dụng đầu tiên là ức chế kênh calci bằng amlodipine hoặc nifedipin. Tuy nhiên riêng đối với nhóm thuốc ức chế kênh calci bằng diltiazem và verapamil không được khuyên cáo sử dụng do liên quan đến chuyển hóa CYP3A4 làm thay đổi tác dụng của ức chế VEGF. Nếu bệnh nhân đã có tiền căn tăng huyết áp và đang điều trị trước đó với verapamil hay diltiazem, việc chuyển đổi sang nhóm ức chế calci thay thế khác là một lựa chọn nên đặt ra^[1].

Tuy nhiên có những bệnh nhân vừa tăng huyết áp kèm theo đạ m niệ u, lựa chọn phối hợp vừa ức chế kênh calci và ức chế men chuyển angiotensin bằng captopril được khuyên cáo nên sử dụng nhằm mục đích bảo vệ thận khi tăng huyết áp có tiểu đạ m. Nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ung thư tế bào thận di căn điều trị bằng ức chế VEGF, việc sử dụng captopril cho thấy làm tăng sống còn toàn bộ cao hơn so với nhóm không sử dụng captopril. Điều trị tăng huyết áp bằng ức chế beta với carvedilol nên là lựa chọn thứ 3 sau ức chế calci và ức chế men chuyển^[1].

Ngoài ra có những trường hợp tăng huyết áp kháng trị với ức chế calci và ức chế men chuyển, hay ức chế beta, thì việc sử dụng lợi tiểu hoặc nitrat tác dụng kéo dài là một trong những khuyên cáo trong thực hành. Tuân thủ chế độ điều trị, tái khám và theo dõi định kỳ là một trong những yếu tố kiểm soát bệnh được hiệu quả.

Điều trị không dùng thuốc

Bên cạnh việc sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp, lối sống lành mạnh với việc duy trì cân nặng hợp lý, chế độ ăn giảm muối và tập luyện thể dục trong giới hạn có thể cũng được khuyên cáo cho bệnh nhân ung thư có kèm theo tăng huyết áp^[7].

KẾT LUẬN

Ung thư và tim mạch là hai nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên bệnh nhân. Điều trị ung thư có thể gây ra tác dụng phụ thứ phát trên tim mạch như tăng huyết áp ở bệnh nhân ung thư có sử dụng ức

chế VEGF. Càng hiểu rõ về cơ chế bệnh sinh ở góc độ sinh học phân tử, sẽ giúp cho định hướng lựa chọn điều trị phù hợp với từng bệnh nhân cụ thể. Tăng huyết áp do ức chế VEGF sẽ kiểm soát tốt với các nhóm thuốc ức chế kênh calci và ức chế men chuyển trong trường hợp tăng huyết áp có đạ m niệ u kèm theo.

Điều trị song song kiểm soát huyết áp và ức chế VEGF có thể cùng nhau mà không làm giảm đi tác dụng của ức chế VEGF. Sự phối hợp đa chuyên khoa tim mạch và ung bướu học là không thể thiếu trong kỷ nguyên của các liệu pháp nhắm trúng đích phân tử của tế bào ung thư nhằm mang lại lợi ích kiểm soát bệnh về mặt ung bướu học và các độc tính tim mạch có thể xuất hiện trong quá trình điều trị. Bên cạnh vai trò của chuyên khoa ung bướu và tim mạch, thì vai trò chính của bệnh nhân trong chiến lược chăm sóc toàn diện là không thể bỏ qua, tuân thủ chế độ điều trị dùng thuốc và lối sống về thể chất - tinh thần nhằm đạt được hiệu quả điều trị tối ưu. Cá thể hóa điều trị trên mô hình phối hợp đa chuyên khoa tim mạch, ung bướu sẽ mang lại lợi ích lâu dài cho bệnh nhân có tăng huyết áp do ức chế VEGF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. R. M. Touyz, S. M. S. Herrmann, and J. Herrmann, "Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events," *J. Am. Soc. Hypertens. JASH*, vol. 12, no. 6, pp. 409–425, Jun. 2018.
2. A. K. Pandey *et al.*, "Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease," *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 71, no. 2, pp. e1–e8, Feb. 2018.
3. R. M. Touyz and J. Herrmann, "Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy," *NPJ Precis. Oncol.*, vol. 2, p. 13, 2018.
4. W. Li, K. Croce, D. P. Steensma, D. F. McDermott, O. Ben-Yehuda, and J. Moslehi, "Vascular and Metabolic Implications of Novel Targeted Cancer Therapies: Focus on Kinase Inhibitors," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 66, no. 10, pp. 1160–1178, Sep. 2015.
5. Y. Wasserstrum, R. Kornowski, P. Raanani, A. Leader, O. Pasvolsky, and Z. Iakobishvili, "Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens," *Cardio-Oncol.*, vol. 1, no. 1, p. 6, Dec. 2015.
6. J. O. Curwen, H. L. Musgrove, J. Kendrew, G. H. P. Richmond, D. J. Ogilvie, and S. R. Wedge,

“Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor-A Signaling Induces Hypertension: Examining the Effect of Cediranib (Recentin; AZD2171) Treatment on Blood Pressure in Rat and the Use of Concomitant Antihypertensive Therapy,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 14, no. 10, pp. 3124–3131, May 2008.

7. R. M. Touyz, N. N. Lang, J. Herrmann, A. H. van den Meiracker, and A. H. J. Danser, “Recent Advances in Hypertension and Cardiovascular Toxicities With Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition,” *Hypertens. Dallas Tex* 1979, vol. 70, no. 2, pp. 220–226, 2017.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DI CĂN XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐƯỢC XẠ HÌNH XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

PHẠM CẨM PHƯƠNG¹, NGUYỄN TIẾN ĐỒNG², TRẦN ĐÌNH HÀ²

NGUYỄN THỊ HUYỀN MY³, ĐÀO THỊ MINH TÂM³

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư được xạ hình xương tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu cắt ngang trên kết quả xạ hình xương của 646 bệnh nhân ung thư trong thời gian 1/1/2018- 31/5/2018.

Kết quả: 646 bệnh nhân ung thư gồm 61,8% nam, 38,2% nữ, phân bố trong độ tuổi từ 12-91 tuổi, tập trung chủ yếu ở độ tuổi 50-70 (66,6%). Trong số các nhóm ung thư, ung thư phổi là bệnh chiếm tỉ lệ cao nhất (36,5%), ung thư tuyến tiền liệt lại có tỉ lệ di căn xương cao nhất (65,6%). Di căn xương phát hiện bằng xạ hình có đặc điểm là hầu hết tăng hoạt độ phóng xạ, chủ yếu là đa ổ (76%), và phân bố chủ yếu ở xương sườn (46,6%), cột sống (54,3%), xương chậu (24%), xương đùi (16,7%).

Kết luận: Di căn xương được phát hiện hơn 1/3 số bệnh nhân ung thư. Các vị trí di căn tỉ lệ cao là xương cột sống, xương sườn, xương chậu, xương đùi. Tổn thương chủ yếu là tăng hoạt độ phóng xạ, đa ổ và không đối xứng. Xạ hình xương là phương pháp có giá trị lớn trong chẩn đoán ung thư di căn xương.

Từ khóa: Xạ hình xương, di căn xương, đặc điểm di căn.

ABSTRACT

Study of characterizes skeletal metastasis in cancer patients by bone scintigraphy at Bach Mai hospital

Objective: Describe characterizes of skeletal metastasis in cancers detected by bone scintigraphy at Nuclear Medicine and Oncology Center- Bach Mai hospital

Methods: A cross-sectional retrospective cohort study on bone scintigraphy results of 646 cancer patients from 1/1/2018 to 31/5/2018

Results: Among 646 cancer patients, 61,8% is male, 38,2% is female, the age is from 12-91 years old, focusing on 50-70 years old (66.6%). Among groups of primary cancers, lung cancer has the highest proportion (36.5%), prostate cancer has the highest metastasis prevalence (65.6%). Bone metastases detected by bone scintigraphy are characterized by increasing activity of radioactivity, being mainly multifocal (76%) and mainly distributed in the ribs (46.6%), spine (54.3%), pelvis (24%), and femur (16.7%).

Conclusion: Bone metastases are detected in one third of metastatic cancer cases. The most common sites of bone metastases are spine, ribs, pelvis and femur. 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, scintigraphy, metastasis characterizes.

¹ PGS.TS. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu-Bệnh viện Bạch Mai

² 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 di căn xương là tình trạng những tế bào ung thư từ ổ nguyên phát di căn đến tổ chức xương làm tổn hại đến cấu trúc của xương, nó có thể xuất hiện rất sớm mà không có triệu chứng lâm sàng. Hệ thống xương là một trong những cơ quan ung thư hay di căn nhất và thường gây ảnh hưởng nhiều nhất đến chất lượng cuộc sống người bệnh do gây đau đớn. Xương là vị trí ung thư hay di căn đứng hàng thứ ba sau phổi và gan. Di căn xương xảy ra ở hầu hết các loại ung thư, thường gặp nhất ở ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi và ung thư vú. Các loại ung thư khác cũng gặp di căn xương với tỉ lệ thấp hơn là ung thư thận tiết niệu, ung thư dạ dày...^[1].

Triệu chứng lâm sàng của ung thư di căn xương đặc trưng bởi đau dữ dội, suy giảm khả năng vận động, gãy xương do bệnh lý, chèn ép tủy sống, bất sản tủy xương và tăng calci huyết^[2]. Chẩn đoán ung thư 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. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu:

Mô tả đặc điểm tổn thương xương phát hiện bằng xạ hình xương trên bệnh nhân ung thư.

Xác định vai trò của xạ hình xương trong chẩn đoán ung thư di căn xương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư được xạ hình xương tại Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2018 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 646 bệnh nhân 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

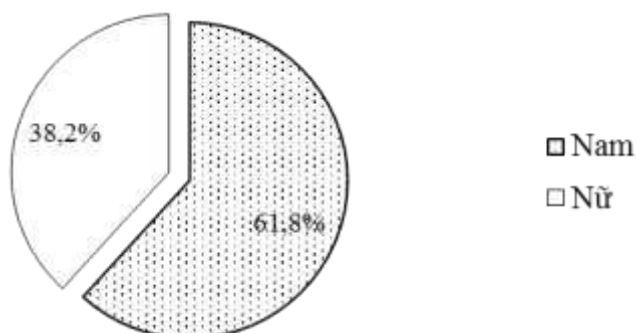
Thông tin của đối tượng nghiên cứu được đảm bảo giữ bí mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

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.

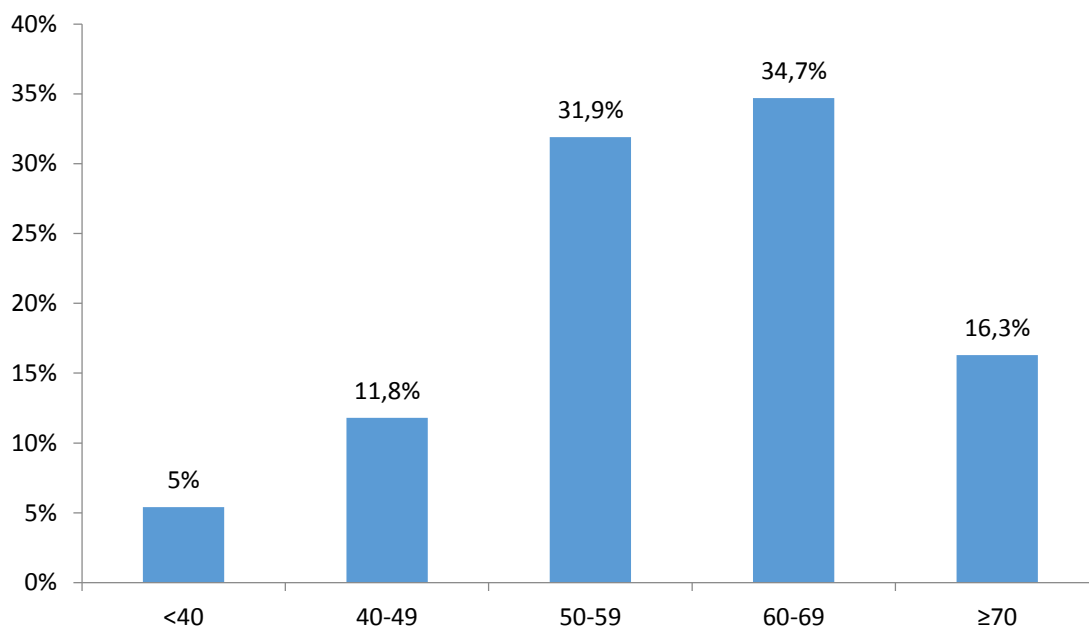
KẾT QUẢ

ĐẶC ĐIỂM CHUNG ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU



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

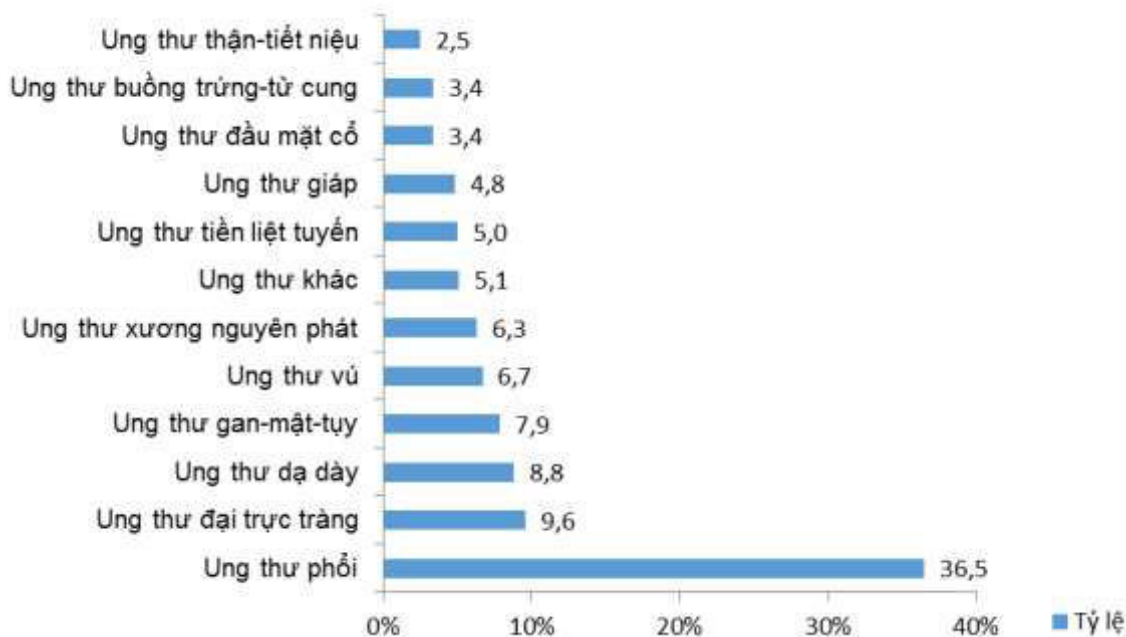
Nhận xét: Số bệnh nhân nam được xạ hình xương nhiều hơn bệnh nhân nữ



Biểu đồ 2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo độ tuổi

Nhận xét: Phần lớn trường hợp thuộc nhóm tuổi từ 50 đến 69, chiếm đến 66,6%. Nhóm tuổi ít gặp nhất là nhóm < 40 tuổi (5%).

Kết quả đặc điểm xạ hình xương



Biểu đồ 3. Tỷ lệ các bệnh nhân ung thư được xạ hình xương

Nhận xét: Loại ung thư nguyên phát phổ biến nhất là ung thư phổi (36,5%), tiếp theo là các loại ung thư: ung thư đại trực tràng (9,6%), ung thư dạ dày (8,8%), ung thư gan mật tụy (7,9%), ung thư vú (6,7%).

Bảng 1. Số lượng và tỷ lệ các bệnh ung thư phát hiện di căn xương trên xạ hình xương (n=605)

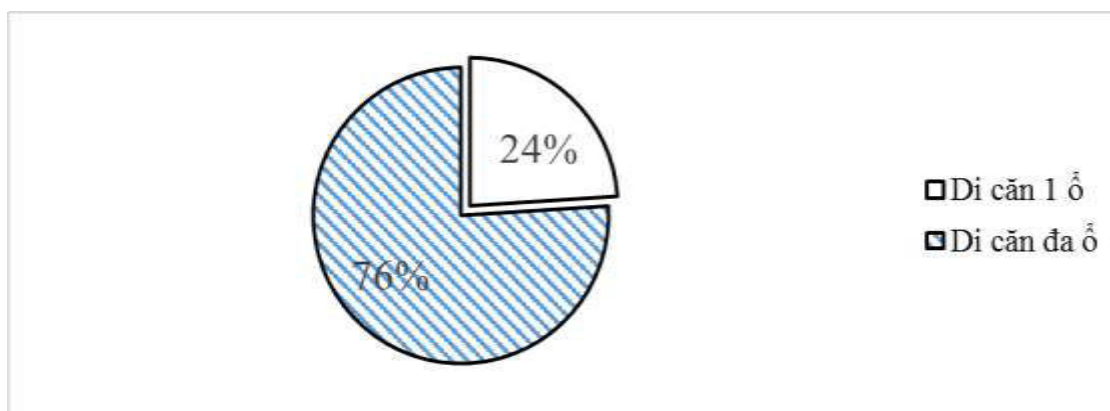
STT	Loại ung thư	Tổng số (n)	Số di căn (n)	Tỉ lệ di căn (%)
1	Ung thư tuyến tiền liệt	32	21	65,6
2	Ung thư phổi	236	114	48,3
3	Ung thư đầu mặt cổ	22	10	45,5
4	Ung thư thận - tiết niệu	16	7	43,8
5	Ung thư vú	43	18	41,9
6	Ung thư giáp	31	10	32,3
7	Ung thư khác	33	10	30,3
8	Ung thư tử cung - buồng trứng	22	4	18,2
9	Ung thư gan - mật - tụy	51	9	17,6
10	Ung thư dạ dày	57	10	17,5
11	Ung thư đại trực tràng	62	8	12,9
Tổng		605	221	36,5

Nhận xét: Di căn xương hay gặp nhất ở ung thư tuyến tiền liệt với tỉ lệ 65,6%, ít hơn là ung thư phổi với 48,3%, ung thư đầu mặt cổ 45,5%. Các loại ung thư gây di căn xương với tỉ lệ thấp là ung thư đại trực tràng với 12,9%, ung thư dạ dày 17,5%, ung thư gan- mật- tụy với 17,6%.

Bảng 2. Phân bố vị trí hay gặp di căn xương ở bệnh nhân ung thư trên xạ hình xương (n=221)

STT	Vị trí	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
1	Xương cột sống	120	54,3
2	Xương sườn	103	46,6
3	Xương chậu	53	24,0
4	Xương sọ	46	20,8
5	Xương đùi	37	16,7
6	Xương vai	24	10,9
7	Xương cánh tay	22	10,0
8	Xương ức	21	9,5
9	Xương đòn	10	4,5
10	Xương cẳng chân	8	3,6
11	Xương cẳng tay	2	0,9

Nhận xét: Các vị trí di căn hay gặp nhất là xương cột sống với tỉ lệ 54,3%, xương sườn 46,6%, xương chậu 24%. Các vị trí di căn ít gặp nhất là xương cẳng tay với 0,9%, xương cẳng chân 3,6%, xương đòn 4,5%.



Biểu đồ 4. Tỉ lệ di căn đơn ổ, đa ổ (n=221)

Nhận xét: Trong tổng số 221 bệnh nhân di căn, đa số bệnh nhân di căn xương đa ổ, chiếm 76%, 24% bệnh nhân di căn xương đơn ổ.

Bảng 3. Số lượng và tỷ lệ bệnh nhân có di căn đa ổ trong tổng số bệnh nhân di căn (n=221)

STT	Ung thư	Tổng số (n)	Di căn đa ổ	Tỉ lệ đa ổ (%)
1	Ung thư thận - tiết niệu	7	7	100
2	Ung thư tuyến tiền liệt	21	18	85,7
3	Ung thư phổi	114	92	80,7
4	Ung thư dạ dày	10	8	80
5	Ung thư giáp	10	8	80
6	Ung thư tử cung - buồng trứng	4	3	75
7	Các loại ung thư khác	10	7	70
8	Ung thư gan - mật - tụy	9	6	66,7
9	Ung thư vú	18	11	61,1
10	Ung thư đại trực tràng	8	4	50

11	Ung thư đầu mặt cổ	10	4	40
Tổng		221	168	76,0

Nhận xét: Trong 221 bệnh nhân di căn xương, có 7 bệnh nhân ung thư thận - tiết niệu nhưng đều là bệnh nhân di căn đa ổ (100%), tiếp đó là ung thư tuyến tiền liệt 85,7%, ung thư phổi 80,7%... Các loại ung thư ở vùng đầu mặt cổ ít di căn đa ổ nhất nhưng cũng chiếm 40%.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu đã đánh giá tổn thương trên xạ hình xương của 646 bệnh nhân ung thư được xạ hình xương tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, trong đó tỷ lệ nam giới (61,7%,) gấp 1,5 lần tỷ lệ nữ giới (38,3%). Các bệnh nhân nằm trong độ tuổi từ 12 đến 91 tuổi, phần lớn trường hợp thuộc nhóm tuổi 50 - 70 tuổi (66,6%). Nghiên cứu của M. A. Wani và cộng sự tại Ấn Độ công bố năm 2014 trên 24768 bệnh nhân cũng chỉ ra phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm tuổi 50 - 70 tuổi với 45,2%^[3].

Trong 12 nhóm ung thư, ung thư nguyên phát phổ biến nhất là ung thư phổi (36,5%), chiếm hơn 1/3 tổng số ca nghiên cứu, các loại ung thư khác đều chiếm tỷ lệ thấp hơn 10%. So với nghiên cứu của Mai Trọng Khoa tại cùng địa điểm thực hiện năm 2009 trên 2177 bệnh nhân ung thư xạ hình xương, phân bố tỉ lệ các loại ung thư có sự khác biệt: ung thư vú chiếm tỷ lệ cao nhất (20,7%); tỷ lệ các loại ung thư nguyên phát khác đều xấp xỉ 10%^[4]. Nghiên cứu của V. A. Singh tại Malaysia năm 2009 trên 204 bệnh nhân cũng cho ra kết quả ung thư vú chiếm tỷ lệ cao nhất (23,2%)^[5]. Có thể giải thích sự khác biệt này là do thời điểm nghiên cứu khác nhau và do đặc điểm dịch tễ bệnh ung thư tại địa điểm nghiên cứu có sự khác biệt.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ di căn xương phát hiện bởi xạ hình xương cao nhất ở ung thư tuyến tiền liệt (65,6%), khoảng 40-50% ở các loại ung thư phổi, ung thư đầu mặt cổ, ung thư vú, ung thư thận-tiết niệu. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Areerak Phanphaisarn và cộng sự năm 2016 thực hiện trên 35838 bệnh nhân ung thư Thái Lan với kết quả ung thư tuyến tiền liệt có tỉ lệ di căn xương cao nhất (21,5%), sau đó là các loại ung thư phổi (10,7%), ung thư thận- tiết niệu (9,3%), ung thư vú (8,3%). Tuy nhiên, tỉ lệ di căn xương ở nghiên cứu trên thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể giải thích được bằng đặc điểm dịch tễ phát hiện ung thư giai đoạn muộn ở Việt Nam^[6].

Đánh giá vị trí di căn xương trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy thứ tự các vị trí di căn nhiều nhất bao gồm xương cột sống với 54,3%, xương sườn 46,6%, xương chậu 24% phù hợp với kết quả

nghiên cứu của Kakhki và cộng sự năm 2013, trên 160 bệnh nhân ung thư, cũng cho kết quả tương tự: xương cột sống 18,8%, xương sườn 14,4%, xương chậu 9,4%^[7]. Phân bố vị trí tương tự cũng được thấy ở từng loại ung thư như ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi trong các nghiên cứu của Hulin (1991), Changyin Wang (2015)^[8,9].

Trong số 221 kết quả xạ hình xương có tổn thương thứ phát, có 168 kết quả tương ứng với 76% là tổn thương đa ổ. Nghiên cứu trên cỡ mẫu 38 bệnh nhân ung thư của Fusun Aydoğan (2014), tỉ lệ tổn thương đa ổ là 84,2%, có thể có sự khác biệt do cỡ mẫu chưa tương đồng^[10].

Tỷ lệ bệnh nhân di căn xương đa ổ ở bệnh nhân ung thư thận - tiết niệu là 100% nhưng số lượng bệnh nhân ung thư thận - tiết niệu ít (n=7) nên không có giá trị thống kê. Bệnh nhân ung thư phổi di căn đa ổ là 80,7% cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Zhou Yang với kết quả 59,2%, có thể giải thích do cỡ mẫu nghiên cứu lớn hơn (n=2021) và phương pháp xác định di căn xương của nghiên cứu này ngoài dựa trên phương pháp sử dụng dược chất phóng xạ, còn sử dụng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác như X-Quang, chụp cộng hưởng từ^[11].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu kết quả xạ hình xương bằng Tc-99m-MDP của 646 bệnh nhân ung thư tại Trung Tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu Bệnh Viện Bạch Mai từ 01/01/2018 đến 31/05/2018 cho thấy:

66,6% bệnh nhân ung thư được chỉ định xạ hình xương ở độ tuổi 50 - 70 tuổi.

34% số bệnh nhân ung thư có tổn thương di căn xương phát hiện được trên xạ hình xương: ung thư tuyến tiền liệt (65,6%); ung thư phổi (36,5%).

Di căn xương phát hiện bằng xạ hình có đặc điểm là hầu hết tăng hoạt độ phóng xạ, chủ yếu là đa ổ (76%) không đối xứng và phân bố chủ yếu ở xương sườn (46,6%), cột sống (54,3%), xương chậu (24%), xương đùi (16,7%).

Xạ hình xương là phương pháp có giá trị trong chẩn đoán ung thư di căn xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Coleman R.E. (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*, 27(3), 165–176.
2. Cecchini M.G., Wetterwald A., Pluijm G. van der và cộng sự. (2005). Molecular and Biological Mechanisms of Bone Metastasis. *European Urology Supplements*, 3(4), 214–226.
3. M.A. Wani (2014). (1) Cancer trends in Kashmir; Common types, site incidence and demographic profiles: National Cancer Registry 2000-2012. *Indian Journal of Cancer*, 55(2), 133–137.
4. Mai Trọng Khoa (2010), Ứng dụng kỹ thuật xạ hình SPECT tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai. <https://ungthubachmai.com.vn/ao-to/item/1351>.
5. Singh V.A., Haseeb A., và Alkubaisi A.A.H.A. (2014). Incidence and outcome of bone metastatic disease at University Malaya Medical Centre. *Singapore Med J*, 55(10), 539–546.
6. Phanphaisarn A., Patumanond J., Settakorn J. và cộng sự. (2016). Prevalence and Survival Patterns of Patients with Bone Metastasis from Common Cancers in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17(9), 4335–4340.
7. Kakhki V.R.D., Anvari K., Sadeghi R. và cộng sự. (2013). Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nuclear Medicine Review*, 16(2), 66–69.
8. Tubiana-Hulin M. (1991). Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone*, 12 Suppl 1, S9-10.
9. 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).
10. Aydoğan F., Kalender E., Rifaioğlu M. và cộng sự. (2014). Regional distribution of bone metastases in skeletal system. *Dicle Tıp Dergisi*, 41(1).
11. 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.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP U ĐẶC GIẢ NHÚ CỦA TỤY ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN K

HOÀNG THU HẰNG¹, NGUYỄN TIẾN QUANG², NGUYỄN ĐỨC HUÂN³, PHẠM TUẤN ANH³,
NGUYỄN THỊ THANH TÂM⁴, NGUYỄN THỊ THỦY⁴, ĐỖ THỊ THANH MAI⁴,
NGUYỄN CÔNG TÍN⁴, TRẦN HOÀNG NAM⁴

TÓM TẮT

U đặc giả nhú là một khối u rất hiếm gặp, chiếm khoảng 2-3% các khối u của tụy và thường thấy ở phụ nữ trẻ tuổi. Đa số khối u có đặc điểm lành tính với diễn tiến chậm và tiên lượng khả quan. Điều trị triệt căn bằng phẫu thuật cắt bỏ ngay cả khi khối u đã di căn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 35 tuổi, chẩn đoán u đặc giả nhú của tụy tái phát di căn gan sau điều trị ban đầu 7 năm, đã được phẫu thuật và điều trị hóa chất tại khoa Điều trị A Bệnh viện K.

Từ khóa: U đặc giả nhú của tụy.

ABSTRACT

A clinical case of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas

Solid pseudopapillary tumor is a rare primary neoplasm accounts between 2% and 3% that typically affects young women. It is a relatively a benign tumor with a favorable prognosis. Complete resection is curative treatment even in cases metastasis. We here reported a 35-year-old women with solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas relapsed metastasis liver after 7 years ago from the first treatment, underwent resection and chemotherapy at Department of Optimal Clinical Care of National Cancer Hospital.

Keyword: solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas.

TỔNG QUAN

U đặc giả nhú là khối u tụy ngoại tiết rất hiếm gặp, chiếm khoảng 2-3% các khối u của tụy nói chung và 0,9% đến 2,7% các khối u tụy ngoại tiết nói riêng, được Frantz báo cáo lần đầu vào năm 1959^[1]. Khoảng 90% các khối u đặc giả nhú gặp ở phụ nữ trẻ, trong đó 85% bệnh nhân dưới 35 với độ tuổi trung bình là 22^[2]. Khối u có đặc điểm tương đối lành tính với sự diễn tiến chậm qua nhiều năm. Sống còn toàn bộ sau 5 năm của bệnh khoảng 95% với giai đoạn chưa di căn. Tuy nhiên, triệu chứng lâm sàng và hình ảnh điện quang của bệnh thường không đặc hiệu. Bệnh nhân thường xuất hiện đau bụng, nôn, có khi sờ thấy khối u trong ổ bụng hoặc khối u chèn ép vùng rốn gan gây vàng da tắc mật. Trái lại, mô bệnh học khá điển hình với các tế bào đơn dạng, đồng nhất, ít gắn kết, lót mặt trong các mao mạch, cấu trúc dạng giả nhú. Nhuộm hóa mô miễn dịch giúp

phân biệt u đặc giả nhú với các khối u hiếm gặp khác của tụy, trong đó β -catenin, CD10 và E-cadherin dương tính trong hầu hết các khối u đặc giả nhú^{[3][4]}.

Phẫu thuật cắt bỏ được xem là phương pháp điều trị triệt để trong hầu hết các trường hợp ngay cả khi khối u đã di căn. Hóa trị ít có vai trò trong điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên, ở giai đoạn tái phát di căn, khi phẫu thuật không đảm bảo lấy hết tổn thương, thì hóa trị trước hoặc sau phẫu thuật đóng vai trò kéo dài thời gian sống thêm cũng như cải thiện chất lượng sống của người bệnh. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 35 tuổi với khối u đặc giả nhú của tụy tái phát di căn gan đa ổ sau điều trị ban đầu cách 7 năm, hiện đã được phẫu thuật lấy u di căn gan và dự kiến tiếp tục điều trị hóa chất sau đó, đồng thời hồi cứu y văn thế giới cũng như các ca lâm sàng trong nước về căn bệnh hiếm gặp này.

¹ BSNT Khoa Điều trị A-Bệnh viện K

² TS.BS. Trưởng Khoa Điều trị A-Bệnh viện K

³ ThS.BSNT. Phó Khoa Điều trị A-Bệnh viện K

⁴ Tập thể các Bác sĩ Khoa Điều trị A-Bệnh viện K

CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân: Lê Thị H. Nữ Tuổi: 35

Vào viện vì đau tức vùng hạ sườn phải.

Tiền sử: năm 2011 bệnh nhân vào viện lần đầu với chẩn đoán u dạng nang khu trú vùng đuôi tụy kích thước lớn 73 x 47mm, đã được phẫu thuật lấy trọn u tại Bệnh viện K. Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là u đặc giả nhú của tụy. Do phẫu thuật đã lấy hết tổn thương tại tuyến tụy nên bệnh nhân không điều trị bổ trợ sau đó và được xuất viện theo dõi tái khám định kỳ 3-6 tháng/lần/năm.

Bệnh sử: cách vào viện khoảng 6 tháng, bệnh nhân thấy đau tức vùng hạ sườn phải âm ỉ, tăng dần kèm theo mệt mỏi, ngoài ra bệnh nhân không sốt, không sút cân, ăn uống được, đại tiểu tiện bình thường. Gần đây, bệnh nhân đau bụng nhiều nên đến khám tại bệnh viện K.

Lúc vào viện:

- Toàn thân:

Thể trạng chung tốt ECOG = 0

Da niêm mạc hồng

Không có hội chứng hoàng đả

Không khám thấy hạch ngoại vi

- Cơ quan:

Bụng mềm, không chướng

Không sờ thấy khối bất thường trong ổ bụng

Gan lách không to, không có tuần hoàn bàng hệ

Tim nhịp đều, tiếng tim rõ, không tiếng thổi

Rì rào phế nang 2 phế trường đều, rõ.

- Xét nghiệm công thức máu, glucose máu, chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường.

- Siêu âm ổ bụng và CTScanner ổ bụng chỉ ra bệnh nhân có nhiều khối u khu trú tại gan trái và một phần phân thùy V gan phải, kích thước u lớn nhất 31 x 47mm tại gan trái, có đặc điểm ngấm thuốc mạnh và thải thuốc chậm. Ngoài ra tại vị trí tuyến tụy đã phẫu thuật lấy u không thấy khối ngấm thuốc bất thường.

- CTScanner lồng ngực: xuất hiện nốt mờ đáy phổi trái bờ gọn, ngấm thuốc, kích thước < 10mm.

- Chỉ điểm u:

Alpha FP = 2,7

CEA = 1,22

CA 199 = 12,06

- Miễn dịch:

HbsAg âm tính

HCV âm tính

- Xét nghiệm men tụy: Amylase = 67

Lipase = 19.1



Hình 1. CTScanner ổ bụng: hình ảnh u gan trái 31 x 47mm (vòng tròn đỏ)



Hình 2. Hình ảnh u gan HPT V và hạch rốn gan (vòng tròn đỏ)



Hình 3. CTScanner lồng ngực: hình ảnh nốt mờ phổi trái (vòng tròn đỏ)

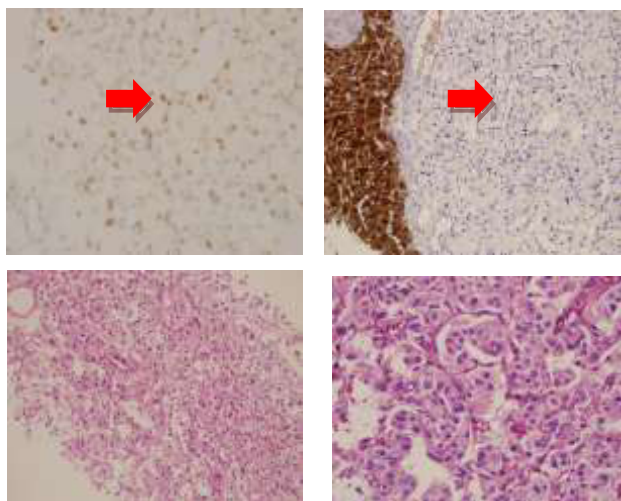
Bệnh nhân đã được sinh thiết u gan trái tại Bệnh viện K để có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học trước điều trị. Kết quả giải phẫu bệnh

nhuộm HE và hóa mô miễn dịch kháng định bản chất khối u gan di căn từ tuyến tụy với CD34 và Cyclin D1 dương tính, trong khi Heppar-1 và CD10 âm tính.

Chẩn đoán xác định: u đặc giả nhú của tụy tái phát di căn gan, theo dõi di căn phổi trái.

Bệnh nhân được phẫu thuật ngày 28/08/2018 tại Bệnh viện K. Mô tả trong phẫu thuật: ổ bụng sạch, phúc mạc không có nhân di căn, lách tụy không thấy u. Khối u gan trái đường kính 5cm kèm vài u vệ tinh rải rác gan phải. Tiến hành cắt bỏ u gan trái, lấy một số nhân di căn gan phải. Trong và sau phẫu thuật bệnh nhân ổn định.

Giải phẫu bệnh sau mổ (K3-18-39974): Bệnh phẩm u gan là tổn thương di căn u đặc giả nhú của tụy.



Hình 4. Khối u dương tính với cyclin D1 và âm tính với heppar-1

Do quá trình phẫu thuật lần này không lấy hết được tổn thương gan, cùng với giai đoạn bệnh tái phát di căn nhiều vị trí tại gan, chưa loại trừ một vài tổn thương nhỏ tại phổi nên chúng tôi quyết định sẽ tiếp tục điều trị hóa chất toàn thân cho bệnh nhân sau khi quá trình hậu phẫu ổn định.

BÀN LUẬN

Dịch tễ học

U đặc giả nhú của tụy là một khối u ngoại tiết hiếm gặp, được mô tả lần đầu bởi Frantz vào năm 1959 nên còn được biết đến là “u Frantz”. Tần suất mắc bệnh thay đổi từ 2-3% các khối u tụy nói chung và từ 0,9-2,7% các khối u tụy ngoại tiết nói riêng. Nguồn gốc hình thành u còn chưa rõ. Thường gặp ở phụ nữ trẻ gốc Châu Á và Người Mỹ gốc Phi với tỷ lệ nam/nữ là 1/10 và độ tuổi trung bình là 28 đối với nữ giới và 35 ở nam giới^[1].

Chẩn đoán

Triệu chứng lâm sàng

U đặc của tụy thường được phát hiện tình cờ qua thăm khám lâm sàng hoặc trên hình ảnh chiếu chụp ổ bụng. Các triệu chứng của bệnh thường không đặc hiệu, bệnh nhân có cảm giác đầy chướng bụng, nôn, buồn nôn hay đau bụng do khối u kích thước lớn gây chèn ép. Đau bụng dữ dội, đột ngột có thể xảy ra do chảy máu trong khối u xuất hiện sau một chấn thương vùng bụng. Hiếm khi gặp vàng da ngay cả khi khối u ở vị trí đầu tụy. Có khi bệnh nhân tự sờ thấy một khối u trong bụng, đây là triệu chứng thường gặp nhất ở trẻ em^[5].

Cận lâm sàng

Xét nghiệm chỉ điểm khối u tụy như CEA hay CA 19.9 thường không tăng, và khối u cũng ít liên quan đến các hội chứng do tăng tiết hormon nội tiết. Siêu âm nội soi (EUS) và chụp cắt lớp vi tính (CTsanner) hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) cho thấy khối u có ranh giới rõ, không đồng nhất (hỗn hợp u nang và u đặc). Vùng rìa u có thể gặp calci hóa với tỷ lệ lên đến 20%. Trên chụp mạch (angiography) thường thấy giảm tưới máu đến u hoặc tăng tưới máu nhẹ quanh u^{[6][7][8][9]}.

Chẩn đoán giải phẫu bệnh

Về mặt đại thể, thường gặp khối u có kích thước lớn, tròn đều, dạng đặc (đường kính trung bình từ 8 đến 10cm, kích thước nhỏ nhất là 0,5cm và lớn nhất là 25cm). U có ranh giới khá rõ với mô tụy xung quanh và có thể có vỏ bọc. Mảnh cắt qua u cho thấy khối u thường có nhiều thùy mũi, vùng u có màu vàng đến nâu sáng xen kẽ vùng hoại tử, xuất huyết, xơ hóa và nang thoái triển. Thành phần các vùng nói trên trong khối u có sự thay đổi đáng kể. Khối u nhỏ có xu hướng đặc hơn u có kích thước lớn. Mật độ u mềm ngoại trừ một vài trường hợp xơ chắc.

Vi thể u đặc giả nhú có những đặc điểm khác biệt, được đặc trưng bởi sự không đồng nhất trong cùng một khối u, với vùng mô đặc xen kẽ vùng giả nhú và vùng xuất huyết, hoại tử phân chia theo các tỷ lệ không giống nhau.

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy hầu hết u đặc giả nhú bộc lộ alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antichymotrypsin, NSE, vimentin, progesteron receptors, CD 10, CD 56, claudins 5 và 7, galectin3, cyclin D1 và beta-catenin. Vì sự phong phú đa dạng trong các dấu ấn miễn dịch của khối u nên các nhà giải phẫu bệnh thống nhất sử dụng beta-catenin, CD 10, chromogranin và vimentin trong chẩn đoán u đặc giả nhú của tụy^{[3][4]}.

Diễn tiến bệnh và chẩn đoán giai đoạn

U đặc giả nhú có thể xâm lấn trực tiếp vào dạ dày, tá tràng và lách, nhưng ít gặp. 5-15% các trường hợp gặp khối u đã di căn với vị trí di căn hay gặp là gan và phúc mạc. Hiếm hơn, có thể gặp u di căn hạch và ngoài da. Chẩn đoán giai đoạn tương tự phân loại giai đoạn của ung thư biểu mô tụy ngoại tiết^[3].

Điều trị

U đặc giả nhú được coi là khối u có tiềm năng ác tính hay độ ác tính thấp nên phẫu thuật được coi là phương pháp điều trị cơ bản, đóng vai trò chính trong mọi giai đoạn, ngay cả thời điểm phát hiện bệnh đã di căn^{[1][13][14]}. Hóa chất và tia xạ có vai trò kéo dài thời gian sống thêm, cải thiện chất lượng cuộc sống khi phẫu thuật không lấy hết tổn thương do di căn lan tràn nhiều vị trí hoặc thể trạng người bệnh không cho phép tiến hành phẫu thuật.

Phẫu thuật

Là phương pháp điều trị cơ bản, trong đó phẫu thuật triệt căn cải thiện đáng kể thời gian sống thêm, giúp chữa khỏi trong 85-90% các ca bệnh. Ngay cả trường hợp khối u lan rộng tại chỗ tại vùng hoặc u tái phát di căn thì phẫu thuật lấy u tối đa vẫn giúp kéo dài thời gian sống còn toàn bộ, cải thiện triệu chứng, đem lại chất lượng cuộc sống. Tỷ lệ sống 5 năm sau phẫu thuật tính chung cho tất cả các giai đoạn đạt 97%. Phẫu thuật tùy thuộc vào vị trí u, với khối u đầu tụy thường sử dụng kỹ thuật cắt khối tá tụy. Cắt đầu tụy bảo tồn tá tràng cũng có thể được áp dụng trong một số trường hợp. Với khối u ở thân và đuôi tụy phẫu thuật cắt đuôi tụy được áp dụng^{[1][5]}.

Tuy phẫu thuật được xem là phương pháp có thể chữa khỏi bệnh ở những giai đoạn u còn khu trú, tuy nhiên theo dõi lâu dài cho thấy vẫn có tỷ lệ bệnh tái phát di căn mặc dù đã được phẫu thuật triệt căn. Vì vậy, bệnh nhân sau phẫu thuật cần được theo dõi chặt chẽ và tái khám định kỳ^[15].

Điều trị hóa chất

Vai trò của hóa trị liệu trong điều trị u đặc giả nhú của tụy còn chưa rõ ràng. Với phẫu thuật triệt căn thường không cần hóa trị hỗ trợ. Hóa trị liệu được sử dụng ở những giai đoạn bệnh di căn lan tràn nhiều vị trí hoặc phẫu thuật không lấy hết tổn thương. Một số hóa chất được giới thiệu cho thấy có hiệu quả trong các ca lâm sàng như gemcitabin, fluorouracil, cisplatin, topotecan, iphosphamide, etoposide... trong đó cisplatin có vẻ là một trong những tác nhân có hiệu quả nhất. Tuy nhiên kinh nghiệm điều trị hóa chất được báo cáo trong các ca lâm sàng trong nước cũng như trên thế giới còn hạn chế^{[1][2][16]}.

Liệu pháp nội tiết

Sử dụng hormon liệu pháp như tamoxifen được đề cập đến trong một số báo cáo có tác dụng duy trì thời gian bệnh ổn định ở những trường hợp bệnh di căn có dương tính với thụ thể nội tiết mà không thích hợp cho hóa trị liệu pháp^[17].

Xạ trị

Có rất ít kinh nghiệm về điều trị tia xạ trong u đặc giả nhú của tụy. Điều trị tia xạ được báo cáo ở một vài trường hợp cho thấy có tác dụng kiểm soát triệu chứng tại chỗ, nhất là tác dụng giảm đau ở những giai đoạn muộn khi khối u không còn khả năng phẫu thuật cắt bỏ^{[18][19]}.

Tiền lượng

U đặc giả nhú của tụy là khối u có tiềm năng ác tính hay độ ác tính thấp. Trong một báo cáo gồm 62 bệnh nhân u đặc giả nhú có 15% bệnh nhân u dạng ác tính. Hiện chưa có marker đặc hiệu giúp theo dõi và tiên lượng sống thêm trong u đặc giả nhú, một số yếu tố tiên lượng bệnh để tái phát di căn như kích thước u > 5cm. Ngoài ra, chỉ số phân bào Kiel 67 cũng có liên quan đến tiên lượng bệnh^{[10][11]}.

KẾT LUẬN

U đặc giả nhú của tụy là khối u hiếm gặp, thường thấy ở nữ giới, trẻ tuổi. Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, mô bệnh học với hình ảnh thường gặp là khối u đặc, không đồng nhất, có ranh giới rõ với mô tụy lành. Tiên lượng bệnh tốt với khả năng chữa khỏi bệnh và sống thêm trên 5 năm đạt trên 90% với những trường hợp có khả năng phẫu thuật triệt để. Ngay cả giai đoạn tái phát, di căn sống thêm cũng rất khả quan với phẫu thuật lấy u tối đa^{[12][13][14]}.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Thành Khiêm, Phạm Thế Anh và cs (2011) "U đặc giả nhú của tụy: chẩn đoán và điều trị". Y học thực hành (788) số 10/2011.
2. Mai Trọng Khoa, Phạm Thị Cẩm Phương, Võ Thị Huyền Trang (2014) "Nhân một trường hợp u đặc giả nhú của tụy được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai".
3. Aaltonen LA, Halminton, SR (Eds) IARC Press Lyon France (2000) "Pathology and genetics of tumours of the digestive system". World health organization classification of tumours.
4. Trần Ngọc Minh (2009) "Nghiên cứu đặc điểm hình thái học u đặc giả nhú của tụy". Luận văn thạc sĩ y học – Trường đại học Y Hà Nội.

5. Nguyễn Thị Thanh Hương, Trần Phan Ninh (2016) "Nhân một trường hợp u đặc giả nhú của tụy". Tạp chí điện quang Việt Nam 2016.
6. Romics L Jr, Oláh A, Belágyi T, HajdúN, Gyurus P, RuzinkóV (2010) "Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas--proposed algorithms for diagnosis and surgical treatment". *Langenbecks Arch Surg*; 395-747.
7. Yu MH, Lee JY, Kim MA et al. (2010) "MR imaging features of small solid pseudopapillary tumours: retrospective differentiation from other small solid pancreatic tumours". *AJR Am J Roentgenol* 195:1324.
8. Jani N, Dewitt J, Eloubeidi M, et al. (2008) "Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pseudopapillary tumours of the pancreas: a multicenter experience". *Endoscopy* 40:200.
9. Fasanella KE, McGrath K (2009) "Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas". *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23:35.
10. Lee SE, Jang JY, Hwang DW, et al. (2008) "Clinical features and outcomes of solid pseudopapillary neoplasm: differences between adults and children". *Arch Surg* 143:1218.
11. Kim MJ, Choi DW, Choi SH, et al. (2014) "Surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas and the risk factors for malignancy". *Br J Surg* 101:1266.
12. Law JK, Ahmed A, Singh VK, et al. (2014) "A systemic review of solid pseudopapillary neoplasm: are there rare lesions?". *Pancreas* 43:331.
13. Chen X, Zhou GW, Zhou HJ, et al. (2005) "Diagnosis and treatment of solid pseudopapillary tumours of the pancreas". *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 4:456.
14. Alexandrescu DT, O'boyle K, Feliz A, et al. (2005) "Metastatic solid pseudopapillary tumour of the pancreas: clinico-biological correlates and management". *Clin oncol (R Coll Radiol)* 17:358.
15. Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. (2015) "American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts". *Gastroenterology* 148:819.
16. Kang CM, Kim H, Cho Y, Kim YS, Hwang HK, Choi HJ, et al. (2012) " In vitro adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay (ATP-CRA) in solid pseudopapillary tumor of the pancreas". *Pancreas* 41:498-500.
17. Shorter NA, Glick RD, Klimstra DS, Brennan MF, Laquaglia MP. (2002) "Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present". *J Pediatr Surg* 37:887-92.
18. Fried P, Cooper J, Balthazar E, Fazzini E, Newall J. (1985) "A role for radiotherapy in the treatment of solid and papillary neoplasms of the pancreas". *Cancer* 56:2783-5.
19. Zauls JA, Dragun AE, Sharma AK. (2006) "Intensity-modulated radiation therapy for unresectable solid pseudopapillary tumor of the pancreas". *Am J Clin Oncol* 29:639-40.

KHẢO SÁT HOẠT ĐỘNG CHUẨN BỊ VÀ THỰC HIỆN THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TẠI MỘT BỆNH VIỆN CHUYÊN KHOA UNG BƯỚU

HOÀNG THỊ LÊ HẢO¹, BẠCH VĂN DƯƠNG²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát đặc điểm sai lệch và đặc điểm thực hiện các kỹ thuật vô khuẩn, các biện pháp bảo hộ lao động trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu sử dụng phương pháp quan sát trực tiếp để phát hiện sai lệch và hồi quy logistic để xác định các yếu tố ảnh hưởng tới tỉ lệ sai lệch.

Kết quả nghiên cứu: Tỉ lệ các quan sát có sai lệch chiếm tỉ lệ rất cao. Điều dưỡng không thực hiện tốt kỹ thuật vô khuẩn và các biện pháp bảo hộ lao động. Yếu tố liên quan tới sai lệch bao gồm nhóm thuốc, chia nhỏ liều, kiểu chuẩn bị phức tạp và số liều thuốc.

Kết luận: Nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ sai lệch rất cao trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc ung thư. Xây dựng hướng dẫn, phổ biến và tập huấn cho điều dưỡng, tập trung vào các thuốc đường tĩnh mạch có kiểu chuẩn bị phức tạp, có thể cải thiện sự an toàn cho bệnh nhân.

Từ khóa: Khảo sát, sai lệch, chuẩn bị thuốc, thực hiện thuốc, thuốc điều trị ung thư.

ABSTRACT

Survey on the preparation and administration of chemotherapy at the Oncology Hospital

Purpose: This study aimed to survey characteristic deviations and characteristic implementation aseptic techniques, labor protection methods in the preparation and administration process of chemotherapy.

Methods: The study used a direct observation method to detect deviations and logistic regression to determine the factors that influence the deviation rate.

Results: The rate of observations had deviation very highly. Nurses perform poorly aseptic techniques and labor protection methods. Factors associated with deviations were drug class, complexity of preparation, dose subdivision and total dose.

Conclusion: This study showed a very high rate of deviation in the preparation and administration process of chemotherapy. Building instructions, educational interventions, focusing on intravenous medications with complex preparation procedure, are likely to improve patient safety.

Keywords: Survey, deviations, preparation medication, administration medication, chemotherapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đang là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới^[1]. Để điều trị ung thư có thể dùng nhiều phương pháp khác nhau, trong đó hóa trị liệu là một trong những phương pháp thường được sử dụng. Việc sử dụng hóa trị liệu rất phức tạp do thuốc điều trị ung thư là thuốc có chỉ số điều trị hẹp, độc tính cao dù ở liều điều trị và bệnh nhân ung thư là nhóm bệnh nhân dễ xuất hiện các phản ứng có hại do họ có khả năng chịu đựng kém^[2].

Mục tiêu của điều trị bằng thuốc là cải thiện chất lượng cuộc sống đồng thời giảm thiểu các nguy cơ cho bệnh nhân. Tuy nhiên, trong quá trình sử dụng thuốc không thể tránh khỏi xảy ra các sai sót. Những hậu quả của sai sót liên quan đến thuốc là kéo dài thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị và gây ra hậu quả nghiêm trọng cho bệnh nhân, thậm chí dẫn tới tử vong^[3]. Trong một nghiên cứu, sai sót trong sử dụng thuốc điều trị ung thư là nguyên nhân phổ biến thứ hai trong các sai sót liên quan đến thuốc có thể dẫn tới tử vong (chiếm 15,4% số

¹ ThS. Dược học Trường Khoa Dược - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

² DS Lâm sàng - Khoa Dược - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

trường hợp tử vong do sai sót liên quan đến thuốc)^[4]. Việc cung cấp thuốc điều trị cho bệnh nhân là một quá trình phức tạp. Sai sót có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào và giai đoạn nào trong thực hành lâm sàng, từ giai đoạn kê đơn của bác sĩ, cấp phát của dược sĩ đến giai đoạn chuẩn bị và thực hiện thuốc của điều dưỡng^[5]. Trong đó, chuẩn bị và thực hiện thuốc là công việc có nguy cơ sai sót cao nhất trong công việc thực hành của điều dưỡng^[6].

Bên cạnh đó, quá trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư có thể gây nên những ảnh hưởng bất lợi tới sức khỏe của các nhân viên y tế trong thời gian tiếp xúc với nhóm thuốc độc hại này. Tại thời điểm khảo sát, tại bệnh viện chưa có nghiên cứu nào được triển khai về thực hành thuốc trên bệnh nhân ung thư, chưa có hướng dẫn chi tiết về quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư, kỹ thuật vô khuẩn cũng như hướng dẫn an toàn khi thao tác với thuốc độc hại.

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm khảo sát đặc điểm sai lệch và đặc điểm thực hiện các kỹ thuật vô khuẩn, các biện pháp bảo hộ lao động trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư của điều dưỡng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Là quan sát ứng với việc chuẩn bị và thực hiện mỗi liều thuốc điều trị ung thư đường tiêm truyền được điều dưỡng thực hành cho bệnh nhân điều trị nội trú tại 2 Khoa Nội I và Nội II của một Bệnh viện chuyên khoa Ung Bướu.

Một quan sát là những ghi nhận của người quan sát liên tục trong quá trình chuẩn bị và thực hiện một liều thuốc trên một bệnh nhân tính từ khi điều dưỡng chuẩn bị liều thuốc đó cho đến khi điều dưỡng kết thúc việc thực hiện thuốc của mình^[7].

Địa điểm, thời gian tiến hành quan sát:

Nghiên cứu được thực hiện tại 2 khoa lâm sàng của một Bệnh viện chuyên khoa Ung Bướu, từ tháng 1 đến tháng 10 năm 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Tất cả quan sát của người quan sát về việc chuẩn bị và thực hiện trên bệnh nhân được điều dưỡng thực hành trong thời gian quan sát. Bệnh nhân được lựa chọn trước để việc quan sát được thuận tiện (bệnh nhân cùng nhóm điều dưỡng thực hiện).

Tiêu chuẩn loại trừ:

Những quan sát nằm ngoài thời gian quan sát của người nghiên cứu, những trường hợp không

thích hợp cho việc quan sát (cấp cứu, điều dưỡng từ chối quan sát).

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Kỹ thuật quan sát trực tiếp, không can thiệp.

Nội dung tiến hành nghiên cứu

Người quan sát trong nghiên cứu của chúng tôi là 02 dược sĩ lâm sàng. Nội dung tiến hành để thu thập số liệu như sau:

Bước 1: Khảo sát thực tế khoa phòng.

Bước 2: Xây dựng mẫu phiếu thu thập thông tin.

Bước 3: Nghiên cứu thử nghiệm và điều chỉnh bộ công cụ.

Bước 4: Quan sát và thu số liệu chính thức.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Tỉ lệ các quan sát có sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư của điều dưỡng.

Định nghĩa sai lệch

Chúng tôi xác định “sai lệch” là bất kỳ sự khác biệt nào trong quá trình điều dưỡng chuẩn bị và thực hiện thuốc so với (1) y lệnh của thầy thuốc hoặc (2) khuyến cáo cách sử dụng thuốc được tổng hợp từ các y văn theo thứ tự ưu tiên (hướng dẫn pha truyền một số thuốc điều trị ung thư của khoa Dược bệnh viện^[8], tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc được sử dụng tại hai khoa nghiên cứu, Australian Injectable drugs handbook 4th^[9], AHFS Drug Information 2011^[10], Dược thư quốc gia Việt Nam 2015^[11], Martindale 37th^[12], BCCA chemotherapy preparation and stability chart 2016^[13]). Trong các trường hợp y lệnh của thầy thuốc/ khuyến cáo cách sử dụng thuốc không thống nhất thì chúng tôi ưu tiên y lệnh của thầy thuốc.

$$\text{Tỉ lệ các QS có sai lệch} = \frac{\text{Số quan sát có ít nhất một sai lệch}}{\text{Tổng số liều được quan sát + số liều bị bỏ lỡ (a)}}$$

(Ghi chú (a): Liều bị bỏ lỡ là liều được bác sĩ chỉ định nhưng bệnh nhân không được dùng thuốc)

Tỉ lệ các sai lệch cụ thể xảy ra trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư của điều dưỡng.

Trong nghiên cứu, chúng tôi phân loại thành 14 sai lệch cụ thể, được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1. Phân loại sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc

STT	Tên sai lệch	Mô tả sai lệch
Giai đoạn chuẩn bị thuốc		
1	Sai thuốc	Chuẩn bị thuốc không có trong chỉ định ^{[3],[14]}
2	Bỏ lỡ thuốc	Thuốc được chỉ định nhưng không được chuẩn bị ^{[3],[14]}
3	Sai liều	Lượng thuốc được phân liều cho bệnh nhân khác với liều thuốc được chỉ định ^{[3],[14]} , bao gồm tính sai thể tích dung dịch thuốc. Đối với thuốc tiêm thì giới hạn đánh giá sai liều nhỏ hơn hay lớn hơn 10% so với lượng thuốc được bác sĩ chỉ định ^{[15],[16]} .
4	Sai liều do lỗi chuẩn bị	Liều thuốc không được chuẩn bị chính xác do lỗi chuẩn bị ^[3] .
5	Sai do thêm liều	Bệnh nhân được dùng thêm một liều thuốc vượt tổng mức liều chỉ định bởi bác sĩ hoặc được dùng thêm một liều thuốc khi bác sĩ đã dùng chỉ định ^[3] .
6	Sai dạng bào chế	Sử dụng dạng bào chế khác so với dạng bào chế được kê đơn của bác sĩ ^{[3],[14]}
7	Thuốc có nguy cơ bị hỏng	Chuẩn bị một loại thuốc hết hạn sử dụng hoặc tính chất vật lý/hóa học của dạng bào chế bị thay đổi hay do dùng thuốc không được bảo quản cẩn thận trong điều kiện thích hợp nên dạng bào chế bị thay đổi ^{[3],[14]} .
8	Sai kỹ thuật chuẩn bị	Kỹ thuật chuẩn bị thuốc không đúng quy trình hay bỏ lỡ thao tác khi chuẩn bị thuốc so với khuyến cáo. Sai kỹ thuật chuẩn bị thuốc bao gồm sai loại dung môi hoàn nguyên, sai loại dung môi pha loãng, sai thể tích dung môi hoàn nguyên hoặc sai thể tích dung môi pha loãng so với chỉ định trong đơn thuốc bởi bác sĩ hoặc các khuyến cáo, nguy cơ tương kỵ giữa các thuốc hoặc dung môi trộn cùng, sai kỹ thuật lắc so với các khuyến cáo ^{[14],[17]} .
9	Lỗi sai chuẩn bị khác	Bất kỳ các sai lệch nào khác trong giai đoạn chuẩn bị không thuộc các lỗi sai trên ^[17] .
Giai đoạn thực hiện thuốc		
10	Bỏ lỡ thuốc	Liều thuốc không được dùng cho bệnh nhân ^[3] .
11	Sai kỹ thuật thực hiện thuốc	Sử dụng quy trình không thích hợp hoặc kỹ thuật không đúng trong thực hiện thuốc ^[3]
12	Sai tốc độ thực hiện thuốc	Sai tốc độ thực hiện thuốc được ghi nhận khi điều dưỡng thực hiện sai khác 10% tốc độ được chỉ định/khuyến cáo ^[16] .
13	Sai đường dùng	Sai đường dùng được ghi nhận khi điều dưỡng thực hiện đường dùng khác với chỉ định/khuyến cáo ^{[3],[18]} .
14	Lỗi sai thực hiện khác	Bất kỳ các sai lệch nào khác trong giai đoạn thực hiện thuốc không thuộc các lỗi sai trên ^[17] .

Các yếu tố ảnh hưởng tới tỉ lệ sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư của điều dưỡng.

Tỉ lệ quan sát không thực hiện các kỹ thuật vô khuẩn trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư của điều dưỡng.

Tỉ lệ lượt điều dưỡng thực hiện các biện pháp bảo hộ lao động trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư của điều dưỡng.

Xử lý kết quả

Số liệu được lưu trữ và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 20. Sử dụng hồi quy logistic đa biến để xác định các yếu tố ảnh hưởng tới tỉ lệ sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư của điều dưỡng

Tỉ lệ quan sát có sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc

Trong nghiên cứu không có quan sát nào được xem là bỏ lỡ thuốc nên tổng số liều thuốc được quan sát cộng với số liều thuốc bị bỏ lỡ bằng tổng số liều thuốc được quan sát, là 399 quan sát. Tỉ lệ quan sát có sai lệch được mô tả trong Bảng 2.

Bảng 2. Tỷ lệ quan sát có sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc

Khoa	Số quan sát có sai lệch (%)		
	Giai đoạn chuẩn bị	Giai đoạn thực hiện	Cả 2 giai đoạn
Nội I (n=217)	180 (82,9)	210 (96,8)	216 (99,5)
Nội II (n=182)	182 (100)	186 (99,5)	182 (100)
Cả 2 khoa (N=399)	362 (90,7)	391 (98,0)	398 (99,7)

Tỷ lệ quan sát có sai lệch ở cả 2 giai đoạn là 99,7%, trong giai đoạn chuẩn bị là 90,7% và trong giai đoạn thực hiện thuốc là 98,0%. Hầu hết các quan sát ở khoa Nội II đều có sai lệch.

Đặc điểm từng loại sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc

Tỷ lệ sai lệch trong giai đoạn chuẩn bị và thực hiện thuốc được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ sai lệch trong giai đoạn chuẩn bị và thực hiện thuốc

Loại sai lệch cụ thể	Số quan sát có sai lệch	Tỷ lệ (%) (N=399)
Giai đoạn chuẩn bị thuốc		
Sai thuốc	0	0
Bỏ thuốc	0	0
Sai liều	4	1,0
Sai liều do lỗi chuẩn bị	109	27,3
Sai do thêm liều	1	0,3
Thuốc có nguy cơ bị hỏng	102	25,6
Sai kỹ thuật chuẩn bị	146	36,6
Sai lệch chuẩn bị khác	186	46,6
Giai đoạn thực hiện thuốc		
Bỏ thuốc	0	0
Sai kỹ thuật thực hiện thuốc	329	82,5
Sai tốc độ thực hiện	312	78,2
Sai lệch thực hiện khác	65	16,3

Trong giai đoạn chuẩn bị, sai lệch xảy ra phổ biến nhất là sai do chai thuốc không được dán nhãn khi chuẩn bị (46,6%), sai kỹ thuật chuẩn bị (36,6%) (chủ yếu là sai thể tích dung môi hoàn nguyên (20,3%)), sai liều do lỗi chuẩn bị (27,1%) (phần lớn là do rút hóa chất (10,8%)) và thuốc có nguy cơ bị hỏng (25,6%). Trong giai đoạn thực hiện thuốc, sai lệch phổ biến nhất là sai kỹ thuật thực hiện thuốc (82,5%) (phần lớn là không tráng dây truyền trước

và sau mỗi lần thực hiện thuốc) và sai tốc độ truyền (78,2%).

Các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc

Sử dụng phân tích hồi quy logistic đa biến, các yếu tố nhóm thuốc, dạng liều kê đơn so với dạng đóng gói và kiểu chuẩn bị ảnh hưởng tới tỷ lệ sai lệch trong giai đoạn chuẩn bị thuốc. Về nhóm thuốc, nguy cơ gặp sai lệch khi chuẩn bị các thuốc thuộc nhóm “kháng chuyển hóa” và nhóm “các chất có nguồn gốc từ thực vật” thấp hơn đáng kể so với nhóm “alkyl hóa” với OR lần lượt là OR=0,02, 95% CI: 0,00-0,17, p<0,05 và OR=0,01, 95% CI: 0,00-0,07. Với dạng liều kê đơn so với dạng đóng gói, nguy cơ gặp sai lệch khi chuẩn bị các thuốc ở dạng chia nhỏ liều cao hơn 4,94 lần so với dạng nguyên liệu (OR=4,94; 95%CI: 1,57–15,52, p<0,05). Với kiểu chuẩn bị, nguy cơ gặp sai lệch khi chuẩn bị thuốc bằng kiểu chuẩn bị “hoàn nguyên và pha loãng” cao hơn 5,0 lần so với kiểu chuẩn bị “dung dịch tiêm truyền, cần pha loãng” (OR=5,00, 95% CI=1,38–18,16, p<0,05). Trong giai đoạn thực hiện thuốc, chỉ có yếu tố số liều thuốc điều trị ung thư của một bệnh nhân trong ngày ảnh hưởng tới tỷ lệ sai lệch trong giai đoạn thực hiện. Cứ tăng 01 liều thuốc điều trị ung thư của một bệnh nhân trong ngày, nguy cơ gặp sai lệch tăng lên 11,75 lần (OR=11,75, 95%CI: 1,30-106,39, p<0,05).

Đặc điểm thực hiện các kỹ thuật vô khuẩn và các biện pháp bảo hộ lao động trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc

Tỷ lệ không thực hiện các kỹ thuật vô khuẩn trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc của điều dưỡng được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Tỷ lệ không thực hiện các kỹ thuật vô khuẩn trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc

Các thao tác không thực hiện	Số quan sát	Tỷ lệ (%) (N=399)
Giai đoạn chuẩn bị thuốc		
Không rửa tay trước khi chuẩn bị	379	95,0
Không sát khuẩn nắp chai dịch và nắp lọ/ ống thuốc trước khi chuẩn bị	399	100,0
Sử dụng kim cũ khi chuẩn bị lượt thuốc mới	268	67,2
Sử dụng một bơm tiêm duy nhất để chuẩn bị cho nhiều lọ thuốc	272	68,2
Không sử dụng gạc tiệt trùng để bọc quanh kim tiêm và nắp lọ trước khi rút thuốc	399	100,0
Chạm vào bộ phận cần vô khuẩn như thân kim tiêm	103	25,8

Không khử trùng sản phẩm sau khi chuẩn bị xong	399	100,0
Không sử dụng kim thông khí khi rút thuốc ra khỏi lọ	320	100,0
Giai đoạn thực hiện thuốc		
Không sát khuẩn tay trước khi thực hiện thuốc	399	100,0
Không sát khuẩn cổng nối chai truyền	399	100,0
Không sát khuẩn nắp chai dịch trước khi truyền	212	53,1

Các thao tác hoàn toàn không được thực hiện trong các QS bao gồm không sát khuẩn nắp chai dịch và nắp lọ/ ống thuốc trước khi chuẩn bị, không sát khuẩn cổng nối chai truyền, không sát khuẩn tay trước khi thực hiện, không sử dụng gạc tiệt trùng để bọc quanh kim tiêm và nắp lọ trước khi rút thuốc, không sử dụng kim thông khí khi rút thuốc ra khỏi lọ, không khử trùng sản phẩm sau khi chuẩn bị xong, không sử dụng kim thông khí khi rút thuốc ra khỏi lọ.

Kết quả áp dụng các biện pháp bảo hộ lao động trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc của điều dưỡng được chúng tôi trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. Tỷ lệ thực hiện các biện pháp bảo hộ lao động trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc

Các biện pháp bảo hộ lao động	Số lượt thực hiện	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn chuẩn bị thuốc (N=39)		
Găng	39	100,0
Áo bảo hộ	32	82,1
Khẩu trang	39	100,0
Kính bảo hộ	1	2,6
Mũ trùm tóc	39	100,0
Rửa tay sau khi tháo găng (n=25)	16	64,0
Chuẩn bị trong tủ hút	25	64,1
Giai đoạn thực hiện thuốc (N=399)		
Găng	265	66,4
Áo bảo hộ	0	0,0
Khẩu trang	283	70,9
Mũ trùm tóc	17	4,3
Rửa tay sau khi thực hiện	0	0,0
Đặt miếng thấm hút dưới vị trí truyền để ngăn thuốc rò rỉ ra	0	0,0

Trong giai đoạn chuẩn bị, điều dưỡng thực hiện đeo găng và khẩu trang, mũ trùm tóc ở 100% số trường hợp quan sát, trong khi chỉ có một trường hợp đeo kính bảo hộ (2,6%). Trong giai đoạn thực

hiện, các biện pháp được thực hiện với tỷ lệ cao là đeo khẩu trang (70,2%) và đeo găng (66,4%), nhưng các biện pháp như mặc áo bảo hộ, rửa tay sau khi thực hiện và đặt miếng thấm hút dưới vị trí truyền để ngăn thuốc rò rỉ ra đều không được thực hiện.

BÀN LUẬN

Khi bàn luận tỷ lệ sai lệch trong giai đoạn chuẩn bị và thực hiện thuốc, chúng tôi chủ yếu so sánh tỷ lệ này với nghiên cứu của Nguyễn Thùy Giang (2014)^[19]. Việc so sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới liên quan tới thuốc điều trị ung thư là khó khăn do các nghiên cứu không sử dụng cách phân loại và phương pháp tính toán giống nhau.

Trong giai đoạn chuẩn bị, sai lệch do không dán nhãn chai khi chuẩn bị và sai kỹ thuật chuẩn bị là hai loại sai lệch phổ biến nhất, cũng tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thùy Giang 2014^[19]. Việc không dán nhãn chai mà viết trực tiếp với các thông tin vẫn tất có thể gây ra nhầm lẫn khi chuẩn bị, thậm chí có thể nhầm lẫn giữa 2 bệnh nhân với nhau khi thực hiện thuốc, bởi trên nhãn chai tự viết về tên bệnh nhân không được viết theo tên đầy đủ, không được ghi kèm cùng với tuổi và chẩn đoán. Sai kỹ thuật chuẩn bị thường liên quan đến sai lệch do sai thể tích dung môi hoàn nguyên, sai thể tích dung môi pha loãng và sai kỹ thuật lắc của một số thuốc cần thao tác đặc biệt. Điều này có thể do phần hoàn nguyên không được chỉ định trong y lệnh của bác sĩ và điều dưỡng thường thực hành theo thói quen. Việc sử dụng sai dung môi có thể gây ra giảm độ hòa tan của bột thuốc, có thể dẫn đến lẫn bột thuốc khi truyền cho bệnh nhân. Sử dụng sai dung môi cũng có thể dẫn đến giảm độ ổn định, hoạt tính của thuốc và gây ra khả năng thuốc bị tủa, lắng đọng^{[20],[21]}. Sai thể tích dung môi pha loãng cũng góp phần sai lệch tốc độ truyền^[16].

Trong giai đoạn thực hiện, sai lệch do sai kỹ thuật thực hiện thuốc và sai tốc độ thực hiện là hai loại sai lệch phổ biến nhất trong giai đoạn thực hiện thuốc, tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thùy Giang (2014)^[19], nhưng chiếm tỷ lệ thấp hơn. Sai kỹ thuật thực hiện chủ yếu liên quan tới không tráng rửa dây truyền trước và sau mỗi lần thực hiện thuốc, vỏ chai truyền sau sử dụng không được hủy vỏ ngay, thuốc không được truyền hết hoàn toàn và nguy cơ tương kỵ. Sai tốc độ thực hiện thuốc có thể do điều dưỡng thường điều chỉnh tốc độ theo thói quen mà không kiểm tra lại tốc độ truyền trong phiếu công khai truyền dịch dẫn tới sai tốc độ khi bác sĩ có thay đổi tốc độ trong y lệnh giữa các bệnh nhân, thiếu nhận thức về nguy cơ, áp lực trong công việc, thiếu quy trình hợp lý, tiếng ồn và bị gián đoạn trong khi thực hiện thuốc. Tốc độ truyền không phù hợp có thể gây ra một số ảnh hưởng đến bệnh nhân như

gây sốc hoặc quá tải dịch, dẫn đến thoát mạch, gây đau, gây viêm và một số phản ứng bất lợi khác. Một số sai lệch chiếm tỉ lệ nhỏ nhưng gây ảnh hưởng nghiêm trọng như thực hiện thuốc có nguy cơ bị hồng, thực hiện thuốc sai bệnh nhân, sai thứ tự thực hiện thuốc so với chỉ định.

Khi tìm mối liên quan của các yếu tố ảnh hưởng tới tỉ lệ sai lệch, chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa tỉ lệ sai lệch với một số yếu tố như nhóm thuốc, dạng liều kê đơn so với dạng đóng gói, kiểu chuẩn bị và số liều thuốc điều trị ung thư của bệnh nhân trong ngày. Tăng số lượng liều thuốc bệnh nhân sử dụng trong ngày ảnh hưởng tới nguy cơ gặp sai lệch có thể do việc sử dụng đồng thời nhiều liều thuốc sẽ dẫn tới nguy cơ gặp các tương kỵ khi thực hiện, tăng cơ hội nhầm lẫn giữa các thuốc. Việc chia nhỏ liều làm tăng nguy cơ gặp sai lệch trong giai đoạn chuẩn bị thuốc có thể do nhiều lý do như tính nhầm liều, rút liều sai do lấy thể tích quá nhỏ hoặc quá lớn. Các thuốc chuẩn bị theo kiểu hoàn nguyên và pha loãng có dạng bào chế là bột pha dung dịch tiêm truyền nên giai đoạn chuẩn bị phức tạp hơn, nguy cơ gặp sai lệch cao hơn khi so sánh với kiểu chuẩn bị “dung dịch tiêm truyền, cần pha loãng”. Một nghiên cứu trước đó về dùng thuốc đường tĩnh mạch chỉ ra rằng các thuốc có giai đoạn chuẩn bị gồm nhiều bước phức tạp liên quan đến nguy cơ gặp sai lệch cao hơn so với các thuốc có giai đoạn chuẩn bị đơn giản^{[22],[23]}. Theo một tổng quan hệ thống của McDowell và cộng sự (2010) cho thấy rằng nếu loại trừ bước hoàn nguyên (đối với các thuốc có giai đoạn chuẩn bị phức tạp) bằng cách thay bằng thuốc tiêm có giai đoạn chuẩn bị đơn giản sẽ giảm thiểu 83% sai lệch^[24].

Để giảm thiểu sai lệch, hướng dẫn quy trình kỹ thuật khám chữa bệnh chuyên ngành ung bướu của Bộ Y Tế (2013) khuyến nghị nên tráng ven truyền bằng dịch đẳng trương sau mỗi lượt truyền và số lượng cụ thể sẽ do bác sĩ quy định^[25]. Tại bệnh viện, hướng dẫn pha truyền một số thuốc điều trị ung thư của khoa Dược^[8] cũng đã đề cập một số thông tin về loại dung môi, thể tích dung môi, các thuốc cần bao tránh sáng sau khi chuẩn bị xong và khoảng nồng độ khuyến cáo của một số thuốc, các bác sĩ và điều dưỡng có thể tham khảo khi kê đơn, chuẩn bị và thực hiện thuốc cũng giảm thiểu được sai lệch. Nhưng trong tài liệu này chưa đề cập tới vấn đề tương kỵ - tương hợp khi thực hiện thuốc. Để giảm thiểu nguy cơ gặp tương kỵ của các thuốc ở khoa, khoa Dược bệnh viện nên trang bị cho mỗi khoa bảng khuyến cáo về tính tương hợp – tương kỵ của dung môi – thuốc, thuốc – thuốc. Khuyến cáo dung môi tráng rửa dây truyền thường là NaCl 0,9% hoặc glucose 5% với thể tích 20ml^[26]. Ngoài ra, bệnh viện nên xây dựng quy trình hướng dẫn tiêm truyền, sử

dụng các thiết bị kiểm soát tốc độ tiêm truyền^[21], cải thiện chất lượng đào tạo nhân viên, sử dụng các sản phẩm được chuẩn bị sẵn từ công ty dược^[24], giới thiệu và hướng dẫn các chương trình đào tạo cho điều dưỡng, kiểm tra thông tin trên phiếu công khai truyền dịch trước khi thực hiện và lưu ý các thuốc có nguy cơ cao gặp sai lệch^{[27],[28]}. Các nghiên cứu đã khẳng định rằng đào tạo, xây dựng quy trình chuẩn và các hướng dẫn là cách tiếp cận thành công để giảm thiểu tỉ lệ các sai lệch liên quan đến thuốc, đặc biệt trong môi trường thực hành có nguồn lực hạn chế^{[27],[28],[29]}. Ngoài ra, kiểm tra chéo giữa hai nhân viên y tế trong quá trình chuẩn bị và thực hiện thuốc cũng là một kỹ thuật thiết yếu để giảm thiểu các sai lệch liên quan đến thuốc^[30].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hầu hết các quan sát khi chuẩn bị và thực hiện thuốc, kỹ thuật vô khuẩn hầu hết không được thực hiện. Tỉ lệ này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thùy Giang 2014^[19]; cao hơn nghiên cứu tại Malaysia (2013) (98,7% không sát khuẩn nắp lọ/ ống thuốc)^[21] và nghiên cứu đa trung tâm tại 3 quốc gia Pháp, Đức, Anh của Cousin và cộng sự (2005) (tỉ lệ không sát khuẩn nắp lọ/ ống thuốc tương ứng 96%, 42%, 1% và ít nhất 1 sai lệch về thực hiện kỹ thuật vô khuẩn tương ứng 19%, 58%, 100% các trường hợp)^[20]. Điều này có thể do tại cơ sở nghiên cứu của chúng tôi không có khu vực chuẩn bị thuốc chuyên dụng, không có đầy đủ trang thiết bị và tài liệu hướng dẫn nào về quy trình vô khuẩn đối với thuốc tiêm truyền.

Tỉ lệ thực hiện các biện pháp bảo hộ lao động trong giai đoạn chuẩn bị thuốc chiếm tỉ lệ cao, nhưng trong giai đoạn thực hiện thuốc chiếm tỉ lệ thấp. Tuy nhiên, các biện pháp bảo hộ thực hiện tại cơ sở không phải là trang phục bảo hộ được khuyến cáo dùng cho chuẩn bị thuốc gây độc tế bào. Theo các hướng dẫn, nhân viên y tế tham gia vào quy trình thao tác với thuốc gây độc tế bào cần được trang bị tử an toàn sinh học hoặc tử vô trùng cách ly, áo bảo hộ có khả năng chống thấm và khẩu trang có màng lọc. Tình trạng áp dụng không tốt các biện pháp bảo hộ cá nhân trong khu vực chuẩn bị và thực hiện không đảm bảo an toàn, sẽ làm tăng nguy cơ phơi nhiễm nghề nghiệp của các điều dưỡng với các thuốc độc hại, gây ra những tác động cấp tính và lâu dài tới sức khỏe và sinh sản trong tương lai. Nguyên nhân dẫn đến vấn đề này có thể do điều dưỡng chưa nhận thức được đầy đủ về nguy cơ khi tiếp xúc với thuốc điều trị ung thư đối với sức khỏe, khối lượng công việc quá lớn, không có quy trình thao tác chuẩn, không có chương trình đào tạo cho điều dưỡng, không có khu vực chuẩn bị thuốc tập trung và thiếu trang bị bảo hộ dành cho chuẩn bị thuốc gây độc tế bào^{[31],[32]}.

Ưu điểm và hạn chế

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng phương pháp quan sát trực tiếp, được xem là “chuẩn vàng” để phát hiện sai lệch liên quan đến thuốc. Các ảnh hưởng đến việc chuẩn bị và thực hiện thuốc do sự có mặt của người quan sát được trung hòa bằng khảo sát khoa phòng, nghiên cứu thử nghiệm 2-3 ngày/ khoa trước khi bắt đầu nghiên cứu chính thức, điều dưỡng không được biết mục đích thực sự của nghiên cứu và tạo môi trường thân thiện, thoải mái giữa người quan sát và đối tượng quan sát.

Tuy nhiên, thời gian nghiên cứu tương đối ngắn có thể không thể phát hiện được các sai lệch xảy ra với tần suất thấp. Nghiên cứu chỉ có một quan sát viên nên không quan sát hết được tối đa số liều thuốc sử dụng và các sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc của điều dưỡng. Nghiên cứu của chúng tôi chưa đánh giá được sai lệch do sai thời điểm thực hiện thuốc bởi trong y lệnh không chỉ định thời điểm thực hiện thuốc, không thu được hết các thông tin của một liều quan sát như việc tráng dây truyền sau mỗi lượt thực hiện thuốc, có truyền hết thuốc hay không và vỏ chai truyền sau sử dụng có được hủy ngay, trong các trường hợp liều thuốc đó được thực hiện bằng thiết bị truyền tự động do khoảng thời gian truyền quá dài, nằm ngoài thời gian quan sát. Nghiên cứu chỉ mới dừng lại ghi nhận các sai lệch và xác định các yếu tố ảnh hưởng tới tỉ lệ sai lệch, chưa đánh giá được mức độ ảnh hưởng của các sai lệch này lên bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Nguy cơ gặp sai lệch trong quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc chiếm tỉ lệ cao. Một số sai lệch cụ thể xảy ra phổ biến như sai kỹ thuật thực hiện, sai tốc độ thực hiện, sai lệch do không dán nhãn khi chuẩn bị và sai kỹ thuật chuẩn bị. Các yếu tố ảnh hưởng tới tỉ lệ sai lệch như nhóm thuốc, dạng liều kê đơn so với dạng đóng gói, số liều thuốc điều trị ung thư của bệnh nhân trong ngày và kiểu chuẩn bị. Vấn đề thực hiện các kỹ thuật vô khuẩn và các biện pháp bảo hộ lao động đều không được thực hiện tốt. Cần xây dựng tài liệu hướng dẫn, phổ biến và tập huấn cho các điều dưỡng tham gia vào quy trình chuẩn bị và thực hiện thuốc điều trị ung thư, nhằm cải thiện tính an toàn, hợp lý của việc sử dụng thuốc tại bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for research on cancer, truy cập ngày 10/02/2018, tại trang web http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

2. Müller T. (2003), Typical Medication Errors in Oncology: Analysis and Prevention Strategies, *Onkologie*. 26, tr. 539–544.
3. Allan E. L. and Baker K. N. (1990), Fundamentals of medication error research, *American Journal of Health-System Pharmacy*. 47(3), tr. 555-71.
4. Phillips Jerry., Beam Sammie., Brinker Allen. et al (2011), Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors, *American Journal of Health-System Pharmacy*. 59(19), tr. 1835-1841.
5. NCC MERP The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, About Medication errors.
6. Jones J. H. and Treiber L. (2010), When the 5 Rights Go Wrong: Medication Errors From the Nursing Perspective, *J Nurs Care Qual*. 25(3), tr. 240-247.
7. Dương Thị Thanh Tâm (2014), Đánh giá an toàn trong thực hành thuốc cho trẻ em tại một cơ sở y tế ở Việt Nam, Luận Văn Thạc sỹ Dược Học, Trường đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
8. Khoa Dược Bệnh viện Chuyên khoa Ung Bướu (2011), Hướng dẫn pha truyền một số thuốc điều trị ung thư, Hà Nội.
9. BurrIDGE Nicolette Society of Hospital Pharmacists of Australia (2011) Australian injectable drugs handbook, chủ biên, Society of Hospital Pharmacists of Australia, Collingwood.
10. American Society of Health-System Pharmacists (2011), AHFS drug information essentials 2011, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, Md.
11. Bộ Y Tế (2009), Dược thư quốc gia Việt Nam, chủ biên, Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội.
12. Sean C. Sweetman. (2009), Martindale: The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press, London, UK.
13. British Columbia Cancer Agency (2016), BC Cancer Agency Chemotherapy Preparation and Stability Chart© version 2.00.
14. Wirtz Veronika., Taxis Katja. and Barber Nick. D. (2003), An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. 25(3), tr. 104-111.
15. Backer K. N., Flynn A. E., Pepper A. G. et al (2002), Medication errors observed in 36 health

- care facilities, Arch Intern Med. 162, tr. 1897-1903.
16. 1Dhamija Mayank., Kapoor Gauri. and Juneja Atul. (2014), Infusional Chemotherapy and Medication Errors in a Tertiary Care Pediatric Cancer Unit in a Resource-limited Setting, J Pediatr Hematol Oncol. 36(7), tr. e412–e415.
17. Nguyen Huong-Thao., Nguyen Tuan-Dung., Van den Heuvel E. R. et al (2015), Medication Errors in Vietnamese Hospitals: Prevalence, Potential Outcome and Associated Factors, tr. 1-12.
18. Backer K. N., Flynn A. E. and Pepper A. G. (2002), Observation method of detecting medication errors, Am J Health-Syst Pharm. 59, tr. 2314-6.
19. Nguyễn Thùy Giang (2014), Khảo sát cách sử dụng thuốc chống ung thư tại khoa Phụ Ung Thư Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương, Khóa luận tốt nghiệp Dược Sĩ, Trường Đại Học Dược Hà Nội, Hà Nội.
20. Cousins D H., Sabatier B., Begue D. et al (2005), Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France, Quality and Safety Health care. 14, tr. 190-195.
21. Ong WM. and Pharm M Clin. (2013), Medication Errors in Intravenous Drug Preparation and Administration, Medical Journal of Malaysia. 68(1), tr. 52-7.
22. American Society of Hospital Pharmacists (1993), ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals, Am J Hosp Pharm. 50, tr. 305-14.
23. Taxis Katja. and Barber Nick. (2003), Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors, British Medical Journal. 326(7391), tr. 684.
24. McDowell Sarah E., Mt-Isa Shahrul., Ashby Deborah. et al (2010), Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis, Qual Saf Health Care. 19, tr. 341-345.
25. Bộ Y Tế (2013), Danh mục hướng dẫn quy trình kỹ thuật khám bệnh, chữa bệnh chuyên ngành ung bướu, Ban hành kèm theo Quyết định số: 3338/QĐ-BYT ngày 09 tháng 9 năm 2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế, Hà Nội.
26. Gray Alistair., Wright Jane., Goodey Vincent. et al (2011), Injectable Drugs Guide, 1st ed.
27. Manias E., Williams A. and Liew D. (2012), Interventions to reduce medication errors in adult intensive care: A systematic review, Br J Clin Pharmacol. 74, tr. 411-423.
28. Romero CM., Salazar N., Rojas L. et al (2013), Effects of the implementation of a preventive interventions program on the reduction of medication errors in critically ill adult patients, J Crit Care. 28, tr. 451-460.
29. Nguyen Huong Thao, Pham Hong Tham, Vo Dang Khoa, et al (2014), The effect of a clinical pharmacist-led training programme on intravenous medication errors: A controlled before and after study, BMJ Qual Saf. 23, tr. 319-324.
30. Schwappach D L B., Pfeiffe Yvonne. and Taxis Katja. (2016), Medication double-checking procedures in clinical practice: a cross-sectional survey of oncology nurses' experiences, BMJ. 6, tr. e011394.
31. Boiano J. M., Steege A. L. and Sweeney M. H. (2015), Adherence to Precautionary Guidelines for Compounding Antineoplastic Drugs: A Survey of Nurses and Pharmacy Practitioners, Journal of Occupational and Environmental Hygiene, tr. 1-50.
32. Gambrell J. and Moore S. (2005), Assessing Workplace Compliance With Handling of Antineoplastic Agent, Clinical Journal of Oncology Nursing, tr. 473-477.

THAY ĐỔI CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ THỰC QUẢN SAU CHỤP ^{18}F FDG PET/CT

TRẦN VIẾT TIẾN¹, PHẠM NGỌC ĐIỆP², PHẠM KHÁNH HƯNG³,
TRẦN ĐÌNH THIẾT², PHẠM THỊ HOAN², NGUYỄN DANH THANH⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định giá trị của ^{18}F FDG PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn ở bệnh nhân ung thư thực quản.

Đối tượng và phương pháp: 32 bệnh nhân ung thư thực quản chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh được chụp ^{18}F FDG PET/CT để phân giai đoạn trước điều trị.

Kết quả: ^{18}F FDG PET/CT đã thay đổi chẩn đoán giai đoạn theo T ở 2/32 (6,3%) bệnh nhân, theo N ở 15/32 (46,8%) bệnh nhân. Sau chụp ^{18}F FDG PET/CT 14/32 (43,7%) bệnh nhân thay đổi tăng giai đoạn (7/10 bệnh nhân (70%) ở giai đoạn I,II; 7/15 bệnh nhân (46,7%) ở giai đoạn III trước PET/CT).

Kết luận: ^{18}F FDG PET/CT hiệu quả trong phát hiện hạch, di căn xa, rất có giá trị trong chẩn đoán giai đoạn ung thư thực quản.

Từ khóa: Chẩn đoán giai đoạn, ung thư thực quản.

ABSTRACT

Change in evaluating esophageal cancer stage after ^{18}F FDG PET/CT scan

Objective: Determining the value of ^{18}F FDG PET/CT in stage diagnosis in esophageal cancer patients.

Subjects and methods: 32 esophageal cancer patients were performed ^{18}F FDG PET/CT for initial staging diagnosis before the treatment.

Results: The ^{18}F FDG PET/CT changed in 2/32 (6,3%) patients by T stage, in 15/32 (46,8%) patients by N stage, detected metastases in 14 patients. After ^{18}F FDG PET/CT, 14/32 (43,7%) patients upstaged diagnosis which included 7/10 (70%) patients of stage I&II and 7/15 (46,7%) patients of stage III.

Conclusion: ^{18}F FDG PET/CT scan effectively detected nodes, distant metastases, it had great value in stage diagnosis in esophageal cancer patients.

Key words: Staging diagnosis, esophageal cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên toàn thế giới, ung thư biểu mô thực quản là loại ung thư đứng thứ sáu ở nam giới, đứng thứ chín ở nữ giới trong bệnh lý ác tính. Tỷ lệ mắc ở nam - nữ thay đổi tùy vùng từ 4:1 đến 14:1 hoặc cao hơn. Theo Hiệp hội nghiên cứu ung thư thế giới, hàng năm có khoảng 482000 ca mới mắc và tỷ lệ tử vong còn rất cao, năm 2008 là 84% trong tổng số bệnh nhân bị bệnh.

Tại Việt Nam theo các báo cáo của Bệnh viện K thì tỷ lệ mắc ung thư thực quản khoảng 2,2% dân số. Tại Hà Nội, theo điều tra của Phạm Hoàng Anh và cộng sự^[1], tỷ lệ mắc ung thư thực quản là 6,7:100.000 dân, đứng hàng thứ 5 về tỉ lệ mắc bệnh trong các bệnh ung thư của hệ thống tiêu hóa.

Để điều trị ung thư thực quản đạt hiệu quả tốt, chẩn đoán chính xác giai đoạn có vai trò quan trọng. Trong những năm gần đây, các nhà ung thư học khuyến cáo sử dụng thêm phương pháp chụp ^{18}F FDG PET/CT trong chẩn đoán bệnh và giai đoạn cho

¹ PGS.TS. Giám đốc - Bệnh viện Quân Y 103

² ThS. Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Quân Y 103

³ BS. Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Quân Y 103

⁴ PGS.TS. Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Quân Y 103

bệnh nhân. Ưu điểm cơ bản của ¹⁸F DG PET/CT là ngoài phát hiện các tổn thương hạch vùng, còn phát hiện các di căn hạch cổ, hạch trung thất, hạch ổ bụng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Chụp ¹⁸F DG PET/CT cho phép phát hiện chính xác, đầy đủ hơn các tổn thương di căn xa như: di căn phổi, gan, xương mà các xét nghiệm thông thường khác chưa tầm soát được. Do đó, dựa vào các tổn thương mới phát hiện trên ¹⁸F DG PET/CT giúp cho việc xác định chính xác giai đoạn bệnh ung thư thực quản, làm thay đổi điều trị ban đầu ở khoảng 1/3 số bệnh nhân.

Từ được trang bị máy PET/CT, tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Quân y 103 đã ứng dụng hiệu quả trong đánh giá giai đoạn nhiều loại ung thư. Trong đề tài này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Xác định giá trị của ¹⁸F DG PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn ở bệnh nhân ung thư thực quản.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 32 bệnh nhân ung thư thực quản được chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh, có chỉ định chụp ¹⁸F DG PET/CT trước điều trị để chẩn đoán giai đoạn tại Trung tâm Ung Bướu và Y học hạt nhân - Bệnh viện Quân Y 103. Thời gian từ tháng 1/2017 đến tháng 6/2018.

Phương pháp nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng không đối chứng, chọn mẫu thuận tiện.

Đánh giá giai đoạn bệnh trước chụp ¹⁸F DG PET/CT theo hệ thống TNM (AJCC 2010).

Sau đó các bệnh nhân được tiến hành chụp ¹⁸F DG PET/CT, chẩn đoán giai đoạn bệnh sau khi chụp. So sánh kết quả giai đoạn của 2 lần chẩn đoán.

Quy trình các bước chụp ¹⁸F DG PET/CT

+ Bệnh nhân nhịn ăn sáng trước 4-6 giờ, được khám lâm sàng, đo chiều cao, cân nặng, tần số mạch, đo huyết áp, nhiệt độ và kiểm tra đường huyết trước khi tiêm ¹⁸F DG (đường huyết phải thấp hơn 8mmol/L hoặc 150mg/dL).

+ Tiến hành chụp ¹⁸F DG PET/CT toàn thân sau tiêm thuốc phóng xạ 45 phút. Bệnh nhân đi tiểu trước khi chụp.

+ Chụp CT 16 lát cắt, 140kV, 80mA với chiều dày lát cắt 3mm. Hình ảnh CT được tái tạo bởi matrix 512x512.

+ Kết quả được phân tích, đánh giá và nhận định bởi bác sĩ chuyên ngành Y học hạt nhân và bác sĩ chẩn đoán hình ảnh dựa trên khảo sát hình ảnh

CT, hình ảnh PET và hình ảnh chồng ghép PET/CT: tổn thương tăng tập trung ¹⁸F DG trên PET/CT. Xác định chỉ số bán định lượng hấp thu ¹⁸F DG SUV_{max} cho các tổn thương u nguyên phát, tổn thương di căn, hạch.

Thiết bị kỹ thuật

+ Máy PET/CT TruFlight Select của hãng Philips. Phần mềm TRUE D phân tích kết quả.

+ Dược chất phóng xạ: ¹⁸F DG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose), liều dùng 0,15mCi/kg cân nặng.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong tổng số 32 bệnh nhân ung thư thực quản được chụp ¹⁸F DG PET/CT để phân giai đoạn trước điều trị, có 90,6% bệnh nhân ở độ tuổi trên 50. K thực quản chủ yếu là thể sùi (46,8%) và thể loét (43,7%), thể thâm nhiễm chiếm 9,4% .

Kết quả chẩn đoán giai đoạn, theo u, hạch và di căn ở bệnh nhân UTTQ trước và sau chụp ¹⁸F DG PET/CT

Chuyển hóa tại u ung thực quản tăng khá cao, phần lớn các khối u ác tính ở thực quản đều tăng sử dụng glucose. Vì vậy chụp PET/CT với ¹⁸F DG đã phát hiện u thực quản ở 100% bệnh nhân. Độ tập trung ¹⁸F DG SUV_{max} tăng mạnh, từ 3,1 đến 44,8; trung bình 17,9 ± 9,2, cao hơn ngưỡng chẩn đoán thông thường từ 6-7 lần và như vậy 100% đều dương tính thật.

Chẩn đoán u xâm lấn (T)

Bảng 1. Thay đổi kết quả chẩn đoán u xâm lấn (T) giữa trước và sau chụp ¹⁸F DG PET/CT

Trước ¹⁸ F DG PET/CT		Sau ¹⁸ F DG PET/CT			
T	Số BN	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
T ₁	5	4	1	-	-
T ₂	7	-	7	-	-
T ₃	13	-	-	12	1
T ₄	7	-	-	-	7
Tổng	32	4	8	12	8

Sau ¹⁸F DG PET/CT, kết quả chẩn đoán phân loại theo T (xâm lấn) ở 1 bệnh nhân trước ¹⁸F DG PET/CT xếp T₁, sau ¹⁸F DG PET/CT xếp T₂ và 1 bệnh nhân từ T₃ sau ¹⁸F DG PET/CT xếp T₄ do có xâm lấn khí quản.

Chẩn đoán hạch (N)

Bảng 2. Thay đổi kết quả chẩn đoán giai đoạn hạch (N) giữa trước và sau chụp ¹⁸FDG PET/CT

Trước ¹⁸ FDG PET/CT		Sau ¹⁸ FDG PET/CT			
N	Số BN	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
N ₀	5	3	1	1	
N ₁	14		5	6	3
N ₂	10	-		6	4
N ₃	3	-	-	-	3
Tổng	32	3	6	13	10

Trước chụp ¹⁸FDG PET/CT, trên CT phát hiện 14 hạch thượng đòn và 62 hạch rốn phổi-trung thất ở 27/32 bệnh nhân. 5 bệnh nhân có chẩn đoán hạch âm tính (N₀). Kết quả trên ¹⁸FDG PET/CT đã phát hiện hạch ở 29/32 bệnh nhân (90,6%), bao gồm hạch thượng đòn (16 hạch/10 bệnh nhân), hạch rốn phổi trung thất (77 hạch/27 bệnh nhân) và đặc biệt là nhờ ¹⁸FDG PET/CT đã phát hiện hạch ổ bụng (25 hạch/14 bệnh nhân). Tổng số đã phát hiện 118 hạch, nhiều hơn so với CT 2 bệnh nhân và 42 hạch, làm đã thay đổi chẩn đoán hạch ở 15/32 bệnh nhân (46,8%), bao gồm:

+ 2 bệnh nhân chẩn đoán hạch âm tính thì trên hình ảnh ¹⁸FDG PET/CT đã phát hiện và chẩn đoán 1 bệnh nhân N₁, 1 bệnh nhân N₂.

+ 9 bệnh nhân chẩn đoán N₁ trước ¹⁸FDG PET/CT, trên ¹⁸FDG PET/CT phát hiện thêm hạch, nên giai đoạn theo N từ N₁ có 6 bệnh nhân đã chuyển thành N₂ và 3 bệnh nhân chuyển N₃.

+ 4 bệnh nhân chẩn đoán N₂ trước ¹⁸FDG PET/CT, trên ¹⁸FDG PET/CT phát hiện thêm hạch, nên giai đoạn theo N từ N₂ chuyển N₃.

Chẩn đoán di căn xa

Bảng 3. Thay đổi kết quả chẩn đoán giai đoạn di căn (M) giữa trước và sau chụp ¹⁸FDG PET/CT

Vị trí di căn	Trước chụp	Sau chụp ¹⁸ FDG PET/CT	
	¹⁸ FDG PET/CT	Số BN	Tỷ lệ %
Phổi	3	6	18,8
Gan	2	3	9,4
Xương	1	2	6,2
Phổi + Gan	1	1	3,1
Gan + Xương	0	2	6,2
Tổng	7	14	43,7

Trên hình ảnh ¹⁸FDG PET/CT phát hiện 14/32 bệnh nhân (43,6%) có di căn xa vào phổi, gan và xương, từ 1 đến 2 cơ quan khác nhau trên mỗi bệnh

nhân, với tổng cộng 26 tổn thương di căn (ở phổi 7 bệnh nhân với 8 tổn thương; ở xương 4 bệnh nhân với 6 tổn thương và ở gan 6 bệnh nhân với 12 tổn thương). Như vậy, ¹⁸FDG PET/CT đã phát hiện thêm di căn xa ở 7 bệnh nhân (3 bệnh nhân di căn phổi, 1 bệnh nhân di căn xương, 1 bệnh nhân di căn gan, 2 bệnh nhân di căn gan và xương) và ở các bệnh nhân đã phát hiện di căn xa trên CT thì số tổn thương cũng được phát hiện nhiều hơn.

Kết quả chẩn đoán trên ¹⁸FDG PET/CT đã thay đổi chẩn đoán xâm lấn T, hạch N, và di căn xa M so với trước khi có ¹⁸FDG PET/CT. Kết quả chung do vậy đã làm thay đổi chẩn đoán giai đoạn ở bệnh nhân ung thư thực quản.

Kết quả chẩn đoán giai đoạn giữa trước và sau chụp ¹⁸FDG PET/CT

Bảng 4. Thay đổi phân giai đoạn sau chụp ¹⁸FDG PET/CT

Giai đoạn	Trước PET/CT	Giai đoạn sau chụp ¹⁸ FDG PET/CT						
	Số BN	I	Ila	Iib	IIla	IIlb	IIlc	IV
I	3	1	-	1	-	-	-	1
Iia	1	-	-	1	-	-	-	-
Iib	6	-	-	2	1	1	1	1
IIla	6	-	-	-	4	-	-	2
IIlb	3	-	-	-	-	1	2	-
IIlc	6	-	-	-	-	-	3	3
IV	7	-	-	-	-	-	-	7
Tổng	32	1	0	4	5	2	6	14

14/32 (43,7%) bệnh nhân thay đổi kết quả chẩn đoán giai đoạn sau ¹⁸FDG PET/CT:

+ 1 bệnh nhân giai đoạn I chuyển IIb và 1 bệnh nhân từ giai đoạn I chuyển giai đoạn IV.

+ 1 bệnh nhân giai đoạn Ila chuyển IIb; 3 bệnh nhân giai đoạn Iib chuyển giai đoạn III (1 IIIa; 1 IIIb và 1 IIIc).

+ 1 bệnh nhân giai đoạn Iib trước ¹⁸FDG PET/CT, sau ¹⁸FDG PET/CT thay đổi chuyển giai đoạn IV.

+ 2 bệnh nhân từ IIIa chuyển giai đoạn IV.

+ 2 bệnh nhân từ IIIb chuyển sang IIIc.

+ 3 bệnh nhân giai đoạn IIIc trước ¹⁸FDG PET/CT, sau ¹⁸FDG PET/CT đều xếp giai đoạn IV.

Bảng 5. Thay đổi phân giai đoạn sau ¹⁸FDG PET/CT theo giai đoạn trước ¹⁸FDG PET/CT

Giai đoạn trước ¹⁸ FDG PET/CT	Số BN	Thay đổi giai đoạn sau ¹⁸ FDG PET/CT			
		Không đổi	Giảm giai đoạn	Tăng giai đoạn	
				Số BN	Tỷ lệ %
I	3	1	0	2	66,6
II	7	2	0	5	71,4
III	15	8	0	7	46,7
IV	7	7	0	0	0
Tổng	32	18	0	14	43,7

Thay đổi giai đoạn nhiều ở những bệnh nhân trước ¹⁸FDG PET/CT được xếp giai đoạn I, II (thay đổi 7/10 bệnh nhân, 70%). Trong số 14 bệnh nhân thay đổi chẩn đoán giai đoạn, có 9 bệnh nhân (28,1%) bao gồm 7 bệnh nhân phát hiện di căn chuyển giai đoạn IV và 2 bệnh nhân giai đoạn IIb chuyển giai đoạn IIIb và IIIc đã phải thay đổi phương pháp điều trị ban đầu.

Các tác giả như Rankin S. (2011)^[6], Ali Dervim K., Michael A.B (2012)^[3], Akira Tangoku, Yota Yamamoto (2012)^[2], đều cho rằng có rất nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện đại như nội soi siêu âm kết hợp với sinh thiết kim nhỏ, CT, PET. Mỗi phương pháp đều có ưu và nhược điểm riêng. Siêu âm nội soi là phương pháp có ưu thế trong phát hiện u nguyên phát và hạch vùng, nhưng không phát hiện được tổn thương cách u thực quản 5cm. CT là thiết bị phổ biến, không can thiệp để chẩn đoán giai đoạn, được ứng dụng để phát hiện hạch ác tính và di căn. Độ chính xác bị ảnh hưởng khi có một số hạch ác tính nhưng kích thước nhỏ hoặc ngược lại tổn thương viêm hoặc do bệnh lý lành tính. PET/CT ra đời và được ứng dụng ngày càng rộng rãi cho phép phát hiện các biến đổi về chức năng-chuyển hóa cùng với cấu trúc tăng độ chính xác cao trong chẩn đoán hình ảnh ung thư. ¹⁸FDG PET/CT có khả năng phát hiện hạch do tăng chuyển hóa mà CT không phát hiện được vì tiêu chí kích thước tối thiểu được coi là dương tính trên CT. Ưu điểm chính ¹⁸FDG PET/CT là phát hiện di căn xa ở gan, xương, phổi giúp cho chẩn đoán giai đoạn chính xác^[5].

Theo Lin-Na Luo, Long Jun He (2016)^[4], khi đánh giá vai trò của PET/CT trong đánh giá giai đoạn, tác giả kết luận: PET/CT ít có giá trị trong đánh giá T, không phân biệt được Tis với T1 nhưng có thể phát hiện xâm lấn cơ quan xung quanh như khí quản, mạch máu, tuyến giáp... PET/CT là

phương tiện quan trọng và tin cậy trong phát hiện di căn xa, phân biệt mô lành với tổn thương ung thư nhờ tính chất tăng cao độ tập trung ¹⁸FDG tại u. Chỉ định chụp PET/CT sớm để phân giai đoạn đối với ung thư thực quản, giúp lựa chọn phương pháp điều trị ban đầu chính xác, phát hiện thêm di căn ở khoảng 20% bệnh nhân. Di căn do ung thư thực quản có thể xảy ra ở mọi vị trí trên cơ thể và chỉ có PET toàn thân mới có thể phát hiện đầy đủ được. PET/CT cung cấp thông tin chi tiết trước điều trị, giúp tránh được việc điều trị không đủ các liệu pháp hoặc phẫu thuật không cần thiết.

KẾT LUẬN

Kết quả ¹⁸FDG PET/CT phát hiện 29/32 (90,6%) bệnh nhân có hạch, tổng cộng 118 hạch bao gồm 16 hạch thượng đòn, 77 hạch rốn phổi-trung thất, 25 hạch ổ bụng. Phát hiện di căn xa thêm ở 7 bệnh nhân (3 bệnh nhân di căn phổi, 1 bệnh nhân di căn xương, 1 bệnh nhân di căn gan, 2 bệnh nhân di căn gan + xương).

¹⁸FDG PET/CT đã thay đổi chẩn đoán giai đoạn theo T ở 2/32 (6,3%) bệnh nhân, theo N ở 15/32 (46,8%) bệnh nhân. Kết quả chung sau chụp ¹⁸FDG PET/CT có 14/32 (43,7%) bệnh nhân thay đổi tăng giai đoạn (7/10 bệnh nhân (70%) ở giai đoạn I,II; 7/15 bệnh nhân (46,7%) ở giai đoạn III).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Anh, Nguyễn Thị Hoài Nga, Trần Hồng Trường (2002), Tình hình bệnh ung thư ở Hà Nội giai đoạn 1996-1999, *Y học thực hành*, (431), tr. 4-11.
2. Akira Tangoku, Yota Yamamoto (2012), The new era of staging as a key for an appropriate treatment for esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 18: pp. 190-199.
3. Ali Dervim K., Michael A.B (2012), Applications of PET/CT in patients with esophageal cancer. *Diagn. Interv. Radiol.* 18, pp.171-182.
4. Lin-Na Luo, Long Jun He (2016), Evaluation of preoperative staging for esophageal squamous cell carcinoma. *World Journal of gastroenterology*, 22(29): pp. 6683-6689.
5. Robert Matthews, Minsig Choi (2016), Clinical utility of PET MRI in gastrointestinal cancers, *Diagnostics*, 6, pp. 35-46.
6. Rankin S. (2011), The value of FDG PET/CT in esophageal cancer. *Cancer imaging*, 11, pp. 156-160.

KHẢO SÁT CÁC ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC, LÂM SÀNG, BỆNH HỌC VÀ ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN BƯỚU SẮC BÀO THƯỢNG THẬN VÀ BƯỚU CẬN HẠCH GIAO CẨM

TRẦN NGUYỄN HÀ¹, PHAN THỊ HỒNG ĐỨC²

Mục tiêu: Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, bệnh học và các phương pháp điều trị bệnh nhân bướu sắc bào thượng thận và bướu cận hạch giao cảm.

Phương pháp: Báo cáo trường hợp ca những bệnh nhân bướu sắc bào thượng thận và bướu cận hạch giao cảm điều trị tại BVUB TP.HCM trong năm 2018.

Kết quả: Có 03 trường hợp bệnh nhân bướu sắc bào thượng thận và 1 trường hợp bướu cận hạch giao cảm được khảo sát. Thời gian có triệu chứng là 1-10 tuần. Không có trường hợp nào có tiền căn gia đình. Cả 3 trường hợp có nhiễm viêm gan siêu vi B. Có 3 trường hợp có cao huyết áp tại thời điểm chẩn đoán. 100% bệnh nhân đến khám vì có bướu ở bụng. Kích thước bướu là 7-11cm. Cả 3 trường hợp có tăng catecholamine trong nước tiểu 24 giờ. Không có trường hợp nào có tăng cortisol trong máu. Đặc điểm giải phẫu bệnh bao gồm 3 trường hợp là bướu sắc bào thượng thận, 1 trường hợp là bướu cận hạch giao cảm. Hình ảnh CT scan 3 trường hợp có bướu thượng thận, 1 trường hợp hạch sau phúc mạc. 2/3 trường hợp có xuất huyết trong bướu, 3 trường hợp có gieo rắc ổ bụng-hạch ổ bụng, 1 trường hợp có di căn ngoài ổ bụng.

100% được phẫu thuật trước, trong đó 2/4 được cắt bướu, 2 trường hợp chỉ mổ thám sát, sinh thiết. Trường hợp mổ được có tái phát lại sau 3-6 tháng và được phẫu thuật lần 2. Chỉ có 1/2 trường hợp cắt được bướu, sau 4 tháng bệnh gieo rắc ổ bụng.

Hóa trị với phác đồ CVD chiếm 100% trường hợp.

Có 1 trường hợp bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ hóa trị CVD và tái kích hoạt viêm gan siêu vi B dù đã có điều trị dự phòng bằng Lamivudine, được hội chẩn chăm sóc giảm nhẹ.

Do giới hạn về thời gian nghiên cứu nên chúng tôi chưa đánh giá được sống còn cho toàn bộ nhóm bệnh nhân.

Kết luận: Bướu sắc bào thượng thận và bướu cận hạch giao cảm là một tình trạng hiếm gặp. Bướu thường được phát hiện trễ, đi kèm các triệu chứng cao huyết áp, xuất huyết trong bướu, tăng catecholamine trong nước tiểu. Các nguyên tắc điều trị chính ở bệnh lý này gồm kiểm soát các triệu chứng do tăng catecholamine, phẫu thuật và hóa trị khi bệnh tiến xa. Các nghiên cứu về điều trị đích và ¹³¹I-MIBG hiện tại chưa được phổ biến, tuy nhiên cần phát triển của điều trị ứng hợp cho nhóm này.

ABSTRACT

Pheochromocytoma and paraganglioma: epidemic, clinicopathological features and treatment

Purpose: To evaluate the clinical and pathologic features and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma.

Patients and method: This is a case series study on 03 patients diagnosed with pheochromocytoma and paraganglioma treated in 2018 at HCMC Oncology Hospital.

Results: The duration of disease awareness before hospitalization was 1 - 10 weeks. None of patients had family history of pheochromocytoma and paraganglioma. 3 patients had hypertension, 3 of them had hepatitis B. 100% of cases presented with mass in the abdominal cavity. 2 cases had 2 lesions in the breast. Tumor size at hospitalization was 7 - 11cm). 3 cases had high level of catecholamine in the urine. None of them had high level of cortisol in the serum. On pathological examination, 3 cases were pheochromocytoma and 1 case was paraganglioma. CT scan had tumor of the adrenal in 3 cases and 1 case was paraganglioma. 2/3 cases had hemorrhage inside tumor, 1 case had peritoneum metastasis and 1 case had extra-abdominal metastasis.

¹BSCKII. Trưởng Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² TS.BS. Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu ĐHYK Phạm Ngọc Thạch - BSĐT Khoa Nội 4- Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

100% of cases undergone surgery. 2/4 cases had tumor excision, 2 cases had biopsy. 2 cases had tumor excision relapsed after 3-6 months, and undergone 2nd surgery. Only 1/2 case had tumor excision and relapsed after 4 months.

Chemotherapy with CVD regimen in 100% cases. 1 case relapsed after 3 cycles and re-activated hepatitis B and had changed into best supportive care. We couldn't evaluate overall survival of the whole group because of the limitation of time.

Conclusion: The incidence of pheochromocytoma and paraganglioma is very rare. The biological nature of invasive breast cancer of this group is very aggressive. Late diagnostic time with symptoms such as hypertension, hemorrhage inside tumor, high level of catecholamine in the urine. In general, the treatment for this group of patients is surgery, control catecholamine secretion and a hypertensive crisis, chemotherapy in progressive disease. Patients of this group need to be indicated targeted therapy if possible.

Keywords: Pheochromocytomas, paragangliomas, chromaffin.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Pheochromocytomas và paragangliomas là các bướu thần kinh nội tiết chế tiết catecholamin phát sinh từ các tế bào chromaffin của tủy thượng thận (trong trường hợp pheochromocytoma) và từ các tế bào thần kinh nội tiết của cận hạch giao cảm ngoài tuyến thượng thận (trong trường hợp paraganglioma).

Pheochromocytomas/paragangliomas chia sẻ các đặc tính chồng chéo về mô bệnh học, dịch tể học và ngay cả sinh bệnh học phân tử; chúng cũng có nhiều khác biệt về đặc điểm lâm sàng, sự tiến triển và di căn, các dấu hiệu hóa sinh và liên quan với các hội chứng di truyền bẩm sinh.

Hầu hết pheochromocytomas/paragangliomas lành tính. Ít nhất 10% pheochromocytomas ác tính (được định nghĩa khi có di căn xa), trong khi phần lớn paragangliomas (lên đến 25%) là ác tính.

Paragangliomas và pheochromocytomas không thể phân biệt được ở mức độ tế bào. Các paragangliomas tiết catecholamine thường hiện diện trên lâm sàng như pheochromocytoma với cao huyết áp, nhức đầu cách hồi, đổ mồ hôi, rung, tim đập nhanh. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa pheochromocytoma và paraganglioma là quan trọng vì liên quan đến điều trị, xét nghiệm di truyền và phân nhóm nguy cơ.

Mục đích của nghiên cứu này là khảo sát các đặc trưng bệnh học và điều trị của 3 bệnh nhân bướu sắc bào thượng thận tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Báo cáo trường hợp ca.

Đối tượng nghiên cứu

3 bệnh nhân bướu sắc bào thượng thận và 1 trường hợp bướu cận hạch giao cảm tại thời điểm chẩn đoán được nhập viện điều trị tại BVUB TP.HCM trong năm 2018 với giải phẫu bệnh là pheochromocytoma và paraganglioma.

Các bước thực hiện nghiên cứu

Sau khi chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nhận bệnh, chúng tôi sẽ ghi nhận các biến số:

- Các biến số về dịch tể học: tuổi, nghề nghiệp, nơi cư trú.

- Tiền căn cá nhân, gia đình.

- Các biến số về lâm sàng và hình ảnh học: thời gian khởi bệnh, lý do nhập viện, điều trị trước đó, giai đoạn TNM, siêu âm, CT scan.

- Các biến số về mô bệnh học: giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch.

- Điều trị: phẫu trị, hóa trị, xạ trị.

- Chấm dứt theo dõi: 30/9/2018.

Tiêu chuẩn xếp loại phân tử theo kết quả hóa mô miễn dịch.

Xử lý số liệu

Dùng phần mềm SPSS 17.0 để xử lý số liệu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm nhóm khảo sát

Trong năm 2018, có 03 bệnh nhân bướu sắc bào thượng thận và 1 trường hợp bướu cận hạch giao cảm tại thời điểm chẩn đoán được điều trị tại khoa Nội 4 Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM. Tất cả các bệnh nhân này được ghi nhận về tình huống lâm sàng, các kết quả chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học.

Thời gian có triệu chứng từ 2-10 tuần.

Tuổi: 38, 45 và 51 tuổi.

100% bệnh nhân đến khám vì có bướu ở bụng. Có 2 trường hợp có tiền căn bướu thượng thận đã mổ (tại Bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện Nhân dân Gia Định). 1 trường hợp bướu cận hạch giao cảm được mổ thám sát sinh thiết tại Bệnh viện Xuyên Á. Kích thước bướu (7-11cm).

Bảng 1. Các đặc điểm dịch tễ học

Biến số	n (%)
Tiền căn nội khoa	
Cao huyết áp	4 ()
Viêm gan siêu vi B	3 ()
Tiền căn bướu thượng thận đã mổ	2 ()
Tiền căn gia đình	
Không có	0

Bệnh khác: phù chân⁽¹⁾.

Bảng 2. Các đặc điểm lâm sàng

Biến số	Trường hợp
Kích thước bướu	
7cm	2
8cm	1
11cm	1
Tình trạng bướu (số trường hợp)	
Có xuất huyết trong bướu	2
Không có xuất huyết trong bướu	2

Có 1 trường hợp bướu > 10cm lúc chẩn đoán. 2/3 trường hợp có xuất huyết trong bướu

Bảng 3. Các đặc điểm bệnh học

Biến số	n (%)
Giải phẫu bệnh	
Bướu sắc bào thượng thận	3
Bướu cận hạch giao cảm	1

Có 1 trường hợp bướu cận hạch giao cảm được làm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn vimentin, chromogranin, CD56, synaptophysin (+++).

Bảng 4. Xét nghiệm cortisol/ máu

Chỉ số	Số trường hợp có tăng
Cortisol/ máu (6,20 -19,40 µg/dL)	2

Bảng 5. Xét nghiệm catecholamine/ nước tiểu 24 giờ

Chỉ số	Số trường hợp có tăng
Adrenaline (< 20 µg/24h)	4
Noradrenaline (< 90 µg/24h)	4
Dopamine (< 600 µg/24h)	4

Bảng 6. Hình ảnh CT scan

Đặc điểm	Số trường hợp
Bướu thượng thận	3
Hạch sau phúc mạc	1
Có xuất huyết	2
Có gieo rắc ổ bụng - hạch ổ bụng	3
Di căn ngoài ổ bụng	1

Điều trị

Bảng 7. Điều trị

Biến số	n (%)
Điều trị lúc đầu	
Phẫu trị	4 (100)
Hóa trị	0 (0)
Số lần phẫu trị	
1	2
2	2
Phương pháp phẫu thuật lần 1	
Mổ thám sát - sinh thiết	2
Lấy bướu	2
Phương pháp phẫu thuật lần 2	
Mổ thám sát - sinh thiết	1
Lấy bướu	1
Hóa trị	
Có	4 (100)
Không	0 (0)
Phác đồ hóa trị	
CVD*	
Xạ trị	
Có	0 (0)
Không	4 (100)

*: Cyclophosphamide 750mg/m² N1, Vincristine 1,4mg/m² N1, Dacarbazine 600mg/m² N1-2 chu kỳ 21-28 ngày.

100% được phẫu trị lúc đầu; trong đó 2 trường hợp mổ thám sát-sinh thiết bướu, 2 trường hợp còn lại cắt bướu. Sau 3-6 tháng 2 trường hợp này tái phát và được phẫu thuật lần 2. Chỉ có 1/2 trường hợp cắt được bướu, sau 4 tháng bệnh gieo rắc ổ bụng.

Phác đồ CVD chiếm 100% trường hợp.

Có 1 trường hợp bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ hóa trị CVD và tái kích hoạt viêm gan siêu vi B dù đã có điều trị dự phòng bằng Lamivudine, được hội chẩn chăm sóc giảm nhẹ.

BÀN LUẬN

Sinh bệnh học phân tử

Nghiên cứu hội chứng pheochromocytoma gia đình rất quan trọng để hiểu các cơ chế sinh bệnh học ảnh hưởng cả thể bệnh gia đình và đơn lẻ. Nhiều gen nhạy cảm được cho là có vai trò trung tâm trong sinh bệnh học của cả pheochromocytomas và paragangliomas. Nhiều gen trong số đó đại diện cho các tình trạng di truyền (đột biến gen ức chế bướu von Hippel-Lindau [VHL], tái sắp xếp trong quá trình chuyển nạp proto-oncogene [RET], gen ức chế bướu neurofibromatosis type 1 [NF1], genes mã hóa 4 tiểu đơn vị [A,B,C,D] của phức hợp succinate dehydrogenase [SDH] và gene mã hóa enzyme chịu trách nhiệm cho việc flavination tiểu đơn vị SDHA [SDHAF2]), trong khi các đột biến tự thân khác không được chứng minh có liên quan đến hội chứng di truyền (đột biến genes TMEM127 và MAX, and HIF2A).

Từ 1990 đến nay, đã có gần 20 gen nhạy cảm pheochromocytoma/ paraganglioma khác nhau được báo cáo. Đột biến trong pheochromocytoma và paraganglioma có 2 dấu ấn sao chép chung: cluster 1, gene mã hóa các protein; và cluster 2, gene mã hóa các protein hoạt hóa tín hiệu kinase. Bướu cluster 1 thường ở bướu paraganglioma ngoài thượng thận nhất (ngoại trừ trong VHL hầu hết các bướu ở tuyến thượng thận) và gần như toàn bộ có kiểu hình hóa sinh noradrenergic. Trong khi đó bướu cluster 2 thường là pheochromocytoma thượng thận với kiểu hình hóa sinh adrenergic. Đột biến cluster 1 germline gồm: NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, SDHAF2, SDHA EGLN1 (PHD2), KIF1, SDHAF2, IDH1, TMEM127, SDHA, VHL, MAX, HIF2, FH gene mã hóa fumarate hydratase, EGLN1 (PHD2), EGLN2 (PHD1), và KIF1B. Đột biến cluster 2 germline gồm: RET, NF1, MAX, and TMEM127. Các nghiên cứu di truyền đang tiến hành cho thấy

các gen khác có thể bị ảnh hưởng trong sinh bệnh học của các bướu này.

Nguy cơ ác tính và ý nghĩa của điều trị lúc đầu

Định nghĩa ác tính trong pheochromocytoma/ paraganglioma khá phức tạp. Không có sự kết hợp giữa các đặc tính lâm sàng, mô bệnh học, hóa sinh, các đánh giá bệnh học thường khó khăn để tiên đoán nguy cơ tái phát hoặc di căn. Chẩn đoán ác tính có thể chỉ do xác định bướu nằm ở các mô mà bình thường không có các tế bào chromaffin (ví dụ hạch lympho, gan, xương, phổi và các vị trí di căn khác).

Ở bệnh nhân pheochromocytoma/ paraganglioma, cần theo dõi lâu dài để đánh giá ác tính.

Xuất độ ác tính tùy thuộc vị trí giải phẫu và nền tảng di truyền

Khoảng 10% pheochromocytomas là ác tính so với 20-25 % paraganglioma ngoài thượng thận bụng/chậu và trung thất. Ở nền sọ và cổ, ác tính ít gặp ở bướu cuộn cảnh (ugulotympanic) (2-4%), cao hơn nhẹ ở bướu thể cảnh (4-6%), và cao nhất ở bướu thần kinh phế vị (10-19%).

Có sự khác biệt lớn giữa các hội chứng di truyền và nguy cơ ác tính

- Tỷ lệ ác tính cao nhất ở paragangliomas đi kèm với các đột biến di truyền ở tiểu đơn vị B của succinate dehydrogenase (SDHB) gene, thường có ở bụng và chế tiết. Những bệnh nhân này cần cảnh báo tầm soát di căn xa trước mổ.

- Chỉ 3-5% pheochromocytomas/ paragangliomas liên quan đến MEN2 là ác tính.

Trong các bệnh nhân có paragangliomas nền sọ và cổ, di căn xa thường thấy ở hạch cổ. Các dữ liệu này hướng đến khuyến cáo nạo hạch cổ chọn lọc ở thời điểm cắt bướu nguyên phát. Mặc dù kết quả bệnh nhân có hạch vùng tốt hơn bệnh nhân có di căn xa (sống còn 5 năm 77% sv 12%, National Cancer Database thường khuyến cáo xạ trị bổ túc.

Ngược lại, bệnh nhân paragangliomas dưới nền sọ và vùng cổ thường có di căn xa, hầu hết ở xương, gan, phổi.

Mặc dù sự hiện diện của di căn xa có tác động xấu lên tiên lượng, nhưng không phải là chống chỉ định can thiệp tại chỗ. Các can thiệp như phẫu thuật giảm tổng khối bướu, đốt, xạ trị định vị là các chọn lựa hiệu quả cho xử trí bướu tái phát hoặc di căn. Ngay cả nếu can thiệp phẫu thuật không thể lấy bướu hoàn toàn, có thể cân nhắc với mục đích giảm nhẹ để giảm áp lực bướu lên mô xung quanh hoặc đến tổng khối bướu. Gánh nặng bướu giảm có thể

làm giảm đáng kể tiết catecholamine (với bướu đang có chức năng) cũng như giảm nhẹ liều sử dụng các tác nhân kháng adrenergic. Nó có thể tăng đáp ứng với các tiếp cận điều trị khác. Tuy nhiên, lợi ích sống còn của phẫu thuật giảm tổng khối bướu không được thể hiện. Với những bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật hoặc những người cần phải điều trị bổ túc sau mổ, một số các chọn lựa giảm nhẹ có sẵn, gồm liệu pháp ^{131}I -iodine-labeled meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG), hóa trị, xạ trị, áp lạnh, RFA, chích cồn, tắc mạch bướu, liệu pháp peptide receptor radionuclide.

Tiên lượng

Quá trình di căn của pheochromocytoma/ paraganglioma thay đổi nhiều, với tỉ lệ sống còn 5 năm báo cáo thay đổi nhiều từ 12 - 84%. Những khác biệt này do các định nghĩa ác tính khác nhau. WHO cho rằng pheochromocytomas/ paragangliomas ác tính chỉ với những người có di căn đến hạch hoặc di căn xa, trong khi Viện Giải phẫu bệnh Quân đội về bướu tuyến thượng thận và bướu cận hạch ngoài thượng thận định nghĩa ác tính là "xâm lấn tại chỗ rộng hoặc có di căn xa."

Trong số các bướu ác tính, tỉ lệ sống còn có thể tùy thuộc vào vị trí bướu nguyên phát và di căn. Kết quả thay đổi nhiều nhất ở paragangliomas ác tính của nền sọ và vùng cổ, hầu hết các bướu này không chế tiết:

Trong một loạt ca 19 bệnh nhân paraganglioma nền sọ và vùng cổ từ 1970-2005, tỉ lệ sống còn 5 năm là 84%, mặc dù thực tế có 14 ca di căn xa.

Ngoài ra, báo cáo của National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) từ 1973-2009 với 86 ca paraganglioma nền sọ và đầu cổ, tỉ lệ sống còn 5 năm là 65%; ở bệnh nhân di căn tại vùng (n=47), là 82%, so với 41% với bệnh nhân có di căn xa (n=39). Các kết quả tốt hơn với bướu thể cảnh hơn bướu ác tính các vị trí khác (sống còn 5 năm 87 so với 48%).

Một báo cáo của National Cancer Database trên 59 ca paraganglioma ác tính nền sọ và vùng cổ cho thấy tỉ lệ sống 5 năm 77 % cho di căn tại vùng, nhưng chỉ 12% cho bệnh nhân di căn xa.

Trong số các bệnh nhân pheochromocytoma/ paraganglioma chế tiết di căn, tỉ lệ sống 5 năm 34-60 %, sống 10 năm là 25%. Tuy nhiên, các báo cáo khác cho thấy kết quả xấu hơn với pheochromocytomas so với paraganglioma, bất kể có chức năng hay không. Trong nghiên cứu này, pheochromocytomas thường có di căn xa và bướu lớn hơn; sống còn toàn bộ 5 năm 58% so với 80% ở paraganglioma.

Trong loạt ca hồi cứu 272 bệnh nhân pheochromocytoma hoặc paraganglioma di căn, trung vị tuổi tại thời điểm phát hiện là 39 (7-83 tuổi), với di căn đồng thời ở 96 bệnh nhân 35%. Di căn sau đó phát triển ở 176 (65%) ở trung vị 5,5 tuổi (0,3-53,4 năm) từ chẩn đoán lúc đầu. Trung vị sống còn toàn bộ và sống còn liên quan bệnh là 24,6 và 33,7 năm. Sống còn ngắn hơn liên quan giới nam, tuổi lớn hơn tại thời điểm bướu nguyên phát, các di căn đồng thời, bướu nguyên phát lớn hơn, dopamine tăng, và không tiến hành cắt bướu nguyên phát. Không có sự khác biệt do loại bướu nguyên phát hoặc có đột biến *SDHB*.

Tiên lượng gồm gánh nặng bướu, vị trí di căn, tốc độ tiến triển; bệnh nhân có di căn não, gan, phổi có khuynh hướng tiên lượng xấu hơn những người có sang thương xương đơn độc.

Điều trị chế tiết catecholamine

Các triệu chứng thừa catecholamine do các bướu pheochromocytoma/ paragangliomas ác tính có chức năng tương tự với các trường hợp có bướu lành tính. Trong số các bệnh nhân có bệnh ác tính, các triệu chứng có thể do sự phát triển di căn của bướu.

Các triệu chứng thừa catecholamine điển hình gồm cao huyết áp cách hồi, nhức đầu, tim đập nhanh, đổ mồ hôi. Chẩn đoán xác định bởi các sản phẩm chuyển hóa catecholamine tăng trong huyết thanh và nước tiểu 24 giờ tiết các phần metanephrines và catecholamines.

Ở bệnh nhân bệnh lành tính, các triệu chứng của thừa catecholamine có thể được kiểm soát với kết hợp chẹn alpha- và beta-adrenergic.

Đánh giá đáp ứng

Đánh giá đáp ứng ở bệnh nhân điều trị pheochromocytoma/ paragangliomas tiến xa thường kết hợp chẩn đoán hình ảnh và đo metanephrines, catecholamines, và chromogranin A (CgA).

Một trong những đặc tính đặc biệt của pheochromocytoma/ paraganglioma là đáp ứng chậm với điều trị, đặc biệt với xạ trị. Các bướu này được biết là thoái triển chậm và thường một phần sau xạ trị, và các bướu điều trị thành công cho thấy có khối tồn dư, sự hiện diện của chúng không cần thiết đánh giá thất bại điều trị. Paragangliomas là bướu mạch máu, và các tế bào ác tính chứa chỉ chiếm một phần nhỏ trong tổng khối bướu; người ta cho rằng thành phần mạch máu chứa khối bướu diễn tiến xơ hóa sau điều trị. Áp lạnh hoặc giảm tổng khối bướu, giảm tương phản, và giảm cường độ tín hiệu T2 trên MRI được mô tả và là chỉ dấu kiểm soát tại chỗ. Một số nghiên cứu gợi ý hình ảnh chuyển

hóa (chức năng) với (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) ưu thế hơn hình ảnh giải phẫu cắt lát với CT, nhưng đây không phải là tiếp cận tiêu chuẩn để đánh giá đáp ứng ở tất cả các viện.

PET/CT sử dụng somatostatin receptor-based tracer Gallium 68 ([68] Ga) 1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid (DOTA)-octreotate (DOTATATE) cung cấp chọn lựa tốt hơn hình ảnh chức năng PET của paragangliomas ngoài thượng thận. Hình ảnh chức năng nhạy cao có thể cho phép xếp giai đoạn chính xác hơn ở những bệnh nhân bệnh tiến xa.

CgA cùng chứa với catecholamines và được giải phóng từ các tế bào chromaffin. CgA không có ích cho mục đích chẩn đoán vì độ đặc hiệu giới hạn.

Tuy nhiên, cũng như các bướu thần kinh nội tiết khác, mức độ CgA trong huyết thanh có liên quan đến tổng khối bướu, và đo ICgA để theo dõi đáp ứng điều trị.

Các chọn lựa điều trị

Quan sát ban đầu đi kèm với theo dõi thường xuyên nên là cân nhắc chọn lựa cho các bệnh nhân không triệu chứng. Với nhiều bệnh nhân có bướu diễn tiến chậm, các tác dụng phụ do điều trị có thể nhiều hơn lợi ích.

Tuy nhiên, với những bệnh nhân có triệu chứng hoặc những người có bệnh di căn tiến triển, có nhiều phương pháp điều trị để kiểm soát gánh nặng bướu. Cần tiếp cận đa mô thức để kiểm soát tối ưu.

Điều trị tại chỗ

Phẫu thuật

Không có điều trị chữa khỏi cho pheochromocytoma/ paraganglioma di căn. Tuy nhiên, cả sang thương nguyên phát và di căn nên được phẫu thuật, nếu có thể. Phẫu thuật có thể cải thiện triệu chứng, giảm chế tiết hormone, ngăn ngừa các biến chứng liên quan vị trí giải phẫu, và cải thiện hiệu quả các điều trị sau đó. Phẫu thuật có thể cũng cải thiện sống còn, mặc dù không có dữ liệu nghiên cứu cứu trợ giúp cho điều này. Mặc dù tỉ lệ sống còn 5 năm ít hơn 50% mặc dù nhiều bệnh nhân có thể có sống còn kéo dài.

Can thiệp phẫu thuật chỉ nên thực hiện ở những trung tâm có kinh nghiệm theo dõi bệnh nhân pheochromocytoma/ paraganglioma ác tính. Kiểm soát trước mổ các hậu quả của kích thích do thừa adrenergic, và trước mổ, cũng như trong lúc mổ, độ rộng khối bướu là cần thiết. Các nguyên tắc phẫu thuật nói chung, bao gồm chuẩn bị nội khoa trước mổ và kiểm soát huyết động học trong lúc mổ.

Mặc dù tiếp cận phẫu thuật nội soi thường được ưa chuộng hơn ở pheochromocytomas/ paragangliomas nói chung, các bướu ác tính thường lớn hoặc ở những vị trí khó lấy đi bằng phẫu thuật nội soi. Trong trường hợp có bằng chứng ác tính, khuyến cáo mổ hở. Nếu bướu nguyên phát được cắt bỏ, vỏ bao không nên bị phẫu thuật làm thủng, nếu như vậy, đây là dấu hiệu tiên đoán tái phát.

Nhiều tác giả gợi ý sử dụng 131-iodine-labeled meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) sau phẫu thuật cắt bỏ pheochromocytoma/ paraganglioma ác tính chế tiết catecholamine hấp thu MIBG khi xác định bằng ¹²³I-MIBG scanning. Tuy nhiên, không có dữ liệu chứng minh lợi ích sống còn hoặc sống còn không tái phát cho việc "hỗ trợ" ¹³¹I-MIBG sau phẫu thuật cắt bỏ bệnh di căn.

Xạ trị

Trước đây người ta nghĩ rằng pheochromocytomas/ paragangliomas kháng xạ. Tuy nhiên, xạ ngoài (EBRT) liều >40Gy có thể kiểm soát tại chỗ và giảm triệu chứng cho bướu ở nhiều vị trí, gồm mô mềm nền sọ và vùng cổ, bụng, và ngực, cũng như di căn xương đau. Trong loạt ca 17 bệnh nhân paraganglioma ác tính điều trị EBRT, 76% đạt được kiểm soát tại chỗ hoặc giảm triệu chứng lâm sàng đáng kể ít nhất 1 năm hoặc đến khi tử vong. Với 5 bệnh nhân di căn toàn thân lan rộng và vùng bướu có triệu chứng được điều trị tiếp theo ¹³¹I-MIBG và EBRT, tất cả các vùng chiếu xạ cho thấy có đáp ứng khách quan lâu dài; tất cả các bệnh nhân sau đó tiến triển toàn thân đòi hỏi các phương pháp điều trị khác.

Bệnh nhân cần được theo dõi suốt quá trình xạ trị, vì xạ trị có thể gây viêm ở sang thương có thể tạo ra tiết catecholamine ồ ạt và cơn khủng hoảng cao huyết áp.

Đốt không phẫu thuật

Nhiều liệu pháp đốt tại chỗ không phẫu thuật cho bệnh nhân có di căn, bao gồm đốt bằng sóng cao tần (RFA), áp lạnh, chích cồn xuyên da. Đốt xuyên da cho sang thương di căn ở nhiều vị trí, gồm mô mềm, xương và gan, có thể thực hiện an toàn nếu chú ý cẩn thận quá trình quanh thủ thuật. Như với các loại liệu pháp tại chỗ gồm phẫu thuật và xạ trị, bất kỳ loại đốt tại chỗ có thể gây ra tiết catecholamine ồ ạt và khủng hoảng cao huyết áp; chuẩn bị nội khoa quanh thủ thuật là cần thiết.

Tính an toàn và hiệu quả của đốt xuyên da được xác định trong loạt ca 10 bệnh nhân có pheochromocytoma/ paraganglioma di căn, tất cả được điều trị trước đó với chẹn alpha - và beta-adrenergic cũng như ức chế tyrosine hydroxylase với metyrosine. Quá trình đốt được chọn (RFA, áp

lạnh hoặc chích cồn) tùy vị trí sang thương đích; xương, thành ngực và sang thương sau phúc mạc được điều trị bằng RFA hoặc chích cồn. Với những sang thương theo dõi bằng hình ảnh, đốt thành công mà không có bằng chứng tái phát đạt được ở 15/27 sang thương nguyên phát (56%). Trong số 7 bệnh nhân có hình ảnh quanh thủ thuật thực hiện sau đốt (hiện diện 31 bước được điều trị), thời gian đến khi tiến triển bệnh tương đối ngắn (7.2 ± 4 tháng). Tuy nhiên, giảm các triệu chứng cao huyết áp hoặc đau do di căn đạt được trong 2/2 và 4/4 bệnh nhân.

Các kết quả tốt nhất nếu đốt bướu xuyên qua da được giới hạn với 1 hoặc một vài bướu tương đối nhỏ (lý tưởng, là <3-4cm).

Thuyên tắc hóa chất qua đường động mạch cho các di căn gan.

Với bệnh nhân có di căn gan đa ổ không đồng ý phẫu thuật hoặc các phương pháp đốt không phẫu thuật, các báo cáo riêng lẻ cho thấy lợi ích (giảm tổng khối bướu và tăng kiểm soát triệu chứng) bằng TACE. Như với các loại điều trị tại chỗ khác, TACE có thể gây ra tiết catecholamine ồ ạt và khủng hoảng cao huyết áp, chuẩn bị nội khoa quanh thủ thuật là cần thiết.

Liệu pháp toàn thân

Liệu pháp đồng vị phóng xạ

Điều trị đồng vị phóng xạ toàn thân sử dụng beta-emitting isotopes với cặp đôi hoặc MIBG hoặc somatostatin analogs.

MIBG

Giá trị chẩn đoán và điều trị của MIBG dựa trên tính tương tự về cấu trúc với noradrenaline và có tính tương tự và hấp thu với tế bào chromaffin. Radioactive iodine (I^{131}) gắn với phân tử MIBG để tạo ra ^{131}I -MIBG, với chức năng như một tác nhân bán chọn lọc cho pheochromocytoma/paraganglioma ác tính. Điều trị này chỉ cho khoảng gần 60% bướu hấp thu MIBG xác định bằng nhấp nháy đồ ^{123}I -MIBG. Một số ít hơn paraganglioma chế tiết dopamine hấp thu ^{123}I -MIBG. External beam RT thủ tiêu khả năng hấp thu MIBG của các bướu, đưa đến điều trị ^{131}I -MIBG không hiệu quả ở bất kỳ vị trí chiếu xạ nào.

Với bệnh nhân có bệnh di căn chế tiết catecholamines và hấp thu MIBG, giá trị điều trị của ^{131}I -MIBG để giảm nhẹ triệu chứng và thối lui bướu hoặc ổn định cho thấy ở nhiều loạt ca nhỏ. Tỷ lệ đáp ứng chủ quan khoảng 30% và 40% khác bệnh ổn định; ít hơn 5% có thối lui hoàn toàn. Đáp ứng nội tiết (như giảm tiết catecholamine) được báo cáo 45-67% các trường hợp. Nhìn chung, đáp ứng chủ quan tốt hơn đạt được ở những bệnh nhân có

bệnh giới hạn và ở những người ở mô mềm hơn là di căn xương.

Điều trị ^{131}I -MIBG có thể lập lại, thường khoảng cách 6 tháng. Liều lượng tối ưu không được thiết lập. Hầu hết các báo cáo sử dụng liều điều trị đơn độc giữa 100-200mCi, với khoảng liều tích lũy từ 557-2322mCi và trung bình 400-600mCi. Tại các liều này, điều trị nhìn chung được dung nạp tốt với các tác dụng phụ chính giảm bạch cầu, tiểu cầu thối qua. Nhược giáp được báo cáo trong 3/28 bệnh nhân nhận liều tích lũy 111-916mCi trong một nghiên cứu loạt ca, và trong 2/10 bệnh nhân trong một báo cáo thứ hai (liều tích lũy trung bình 310mCi).

Có nhiều bằng chứng cho rằng các phác đồ liều cao hơn (liều đơn độc 500-800mCi) có thể đạt đáp ứng hoàn toàn kéo dài ở một số ít bệnh nhân, mặc dù có khả năng có các dụng phụ nghiêm trọng:

- Trong một báo cáo, 12 bệnh nhân có pheochromocytoma ác tính nhận liều đơn độc ^{131}I -MIBG với 12-18mCi/kg; điều trị lập lại (trung vị khoảng cách điều trị 4,4 tháng, khoảng 3-7 tháng). Tại thời điểm trung vị theo dõi 54 tháng, 2 ca tử vong không có đáp ứng, 3 ca hãy còn thối lui hoàn toàn (2 trong số đó có di căn cả phần mềm và xương), và 7 ca có thối lui một phần. Tuy nhiên 79% có giảm tiểu cầu grad 3, 72% giảm bạch cầu grad 3-4, 1 ca cần cứu nguy bằng tế bào gốc tự thân để phục hồi tủy. Tất cả các bệnh nhân điều trị với potassium iodide cần phòng ngừa hấp thu ^{131}I bởi tuyến giáp, và không có ca nào suy giáp.

- Trong 1 nghiên cứu pha II, 50 bệnh nhân pheochromocytoma/ paraganglioma di căn nhận liều đơn độc ^{131}I -MIBG thay đổi từ 492-1160 mCi (6-19mCi/kg, trung vị 12mCi/kg); liều tích lũy thay đổi từ 492-3191mCi. Bệnh nhân phải có tế bào máu đầu dòng ở ngoại vi nhận được >12mCi/kg. Nhìn chung, đáp ứng hoàn toàn đạt được ở 10%, đáp ứng một phần 20%, 39% bệnh ổn định/đáp ứng tối thiểu (69% tỷ lệ kiểm soát bệnh). Tỷ lệ sống còn 5 năm 64%.

Độc tính gồm giảm bạch cầu hạt độ 3-4: 87%, giảm tiểu cầu độ 3-4: 87%; 4 bệnh nhân ức chế tủy kéo dài đòi hỏi giải cứu bằng tế bào sinh tủy tự thân. Các độc tính nghiêm trọng khác gồm hội chứng suy hô hấp cấp độ 4 và viêm phổi tổ chức hóa không rõ nguyên nhân ở 2 bệnh nhân trong mỗi nhóm, và hội chứng tân sinh tủy và bạch cầu cấp đồng thời ở 2 bệnh nhân nhận nhiều lần truyền ^{131}I -MIBG. Nhược giáp không được báo cáo, mặc dù liều cao potassium iodide được cho để phòng ngừa tuyến giáp hấp thu ^{131}I và có 3 ca bị cường giáp.

Điều trị ^{131}I -MIBG nên được cân nhắc ở những bệnh nhân hấp thu tốt ^{123}I -MIBG ở các nhóm sau

- Pheochromocytoma/paraganglioma tiến triển không cắt được.

- Các triệu chứng của bệnh không đáp ứng với các phương pháp kiểm soát tại chỗ tại vùng.

- Gánh nặng bướu lớn và số di căn xương ít.

Với những bệnh nhân có bướu tiến triển nhanh hoặc bệnh lan rộng di căn xương chiếm ưu thế, hóa trị là lựa chọn thích hợp hơn ngay cả nếu xạ hình ¹²³I-MIBG (+).

Liệu pháp Peptide receptor radioligand

Pheochromocytomas và paragangliomas ngoài thượng thận biểu lộ somatostatin receptors ở mức độ tương tự với các bướu thần kinh nội tiết khác, gồm bướu thần kinh nội tiết tụy dạ dày ruột. Như với các bướu thần kinh nội tiết khác, bệnh nhân có pheochromocytoma/ paraganglioma tái phát hoặc di căn có biểu lộ thụ thể somatostatin (được xác định bằng hấp thụ (+) với ¹¹¹In-pentetreotide. Hình ảnh PET sử dụng gallium-68-labeled somatostatin analogs như 68-Ga-DOTATATE có thể có lợi ích từ việc điều trị sử dụng radiolabeled somatostatin analogs.

Radionuclides thường sử dụng nhất là Yttrium-90-labeled DOTA⁰-Tyr³-octreotide (⁹⁰Y-edotreotide, ⁹⁰Y-dotatoc) và lutetium Lu-177 dotatate (¹⁷⁷Lu-dotatate). Các báo cáo trường hợp đơn độc và loạt ca nhỏ cho thấy có hiệu quả của ⁹⁰Y-dotatoc và ¹⁷⁷Lu-dotatate cho paraganglioma/ pheochromocytoma ác tính. Trong một báo cáo lớn hơn, 28 bệnh nhân pheochromocytoma/ paraganglioma tiến triển không thể phẫu thuật chữa khỏi nhận ⁹⁰Y-dotatoc đơn độc hoặc với ¹⁷⁷Lu-dotatate sau đó. Đáp ứng tốt nhất có 2 ca thối triển một phần, 5 ca đáp ứng tối thiểu, 13 ca bệnh ổn định (tỷ lệ kiểm soát bệnh 71%). Ở thời điểm trung vị theo dõi 19 tháng, 10/20 bệnh nhân có đáp ứng khách quan hoặc bệnh ổn định hẳn còn không tiến triển, và chỉ có 2 ca có độc tính tùy nhẹ và không suy giảm chức năng thận.

Các tác dụng phụ lâu dài có thể của radiolabeled somatostatin analogs gồm suy thận, giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi, hội chứng rối loạn sinh tủy/ bạch cầu cấp.

1/2018, Lutetium Lu-177 dotatate (¹⁷⁷Lu-dotatate) được FDA Mỹ đồng thuận cho điều trị bướu thần kinh nội tiết tụy dạ dày ruột biểu lộ thụ thể somatostatin; đồng thuận này không mở rộng cho paraganglioma/ pheochromocytoma. Sử dụng cho nhóm này hẳn còn đang nghiên cứu, và nên chỉ được cân nhắc nếu bướu có biểu lộ thụ thể somatostatin.

Octreotide

Hiệu quả điều trị của pheochromocytoma/ paraganglioma di căn với somatostatin analog octreotide được phân tích trong một vài nghiên cứu với số lượng ít bệnh nhân, và kết quả còn hỗn tạp:

Các báo cáo trường hợp gợi ý lợi ích octreotide có đáp ứng khách quan ở số lượng ít bệnh nhân có paraganglioma di căn tiến triển và giảm tiết catecholamine thời gian ngắn ở bệnh nhân pheochromocytoma.

Nói cách khác, những ca thất bại trong việc có lợi ích điều trị octreotide thời gian ngắn để kiểm soát tiết catecholamine hoặc cho việc giảm kích thích thùy trước tụy. Không có nghiên cứu nào báo cáo tỷ lệ ổn định bướu; ít nhất trong nhóm bướu thần kinh nội tiết tụy dạ dày ruột, nhóm lợi ích chính của somatostatin analogs trong việc ổn định bướu hơn là tiến triển bướu.

Dựa trên các thông tin giới hạn trên, lợi ích của liệu pháp somatostatin analog cho việc kiểm soát bướu hoặc giảm nhẹ triệu chứng ở bệnh nhân pheochromocytoma/ paraganglioma ác tính hẳn còn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, một nghiên cứu điều trị octreotide nên được cân nhắc cho bệnh nhân nào chưa thích hợp cho các lựa chọn điều trị độc tế bào ngay.

Hóa trị độc tế bào

Hóa trị toàn thân nên được cân nhắc cho các bệnh nhân pheochromocytoma/ paraganglioma không cắt được hoặc diễn tiến nhanh với tổng khối bướu lớn hoặc số di căn xương nhiều.

Hầu hết các báo cáo đánh giá hóa trị độc tế bào cho paraganglioma di căn tiến triển bao gồm các bệnh nhân ưu thế ở bướu tiết catecholamine giao cảm sau phúc mạc. Hầu hết các dữ liệu rộng rãi từ các nghiên cứu sử dụng nhiều kết hợp thuốc cyclophosphamide, dacarbazine, vincristine, và doxorubicin.

- Nghiên cứu đầu tiên sử dụng CVD (cyclophosphamide [750mg/m² ngày 1], vincristine [1.4mg/m² ngày 1], và dacarbazine [600mg/m² ngày 1 và 2] chu kỳ 21-28 ngày) báo cáo tỷ lệ đáp ứng cao và cải thiện triệu chứng với phác đồ này ở 14 bệnh nhân. Nhìn chung, 10/18 bệnh nhân (56%) có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn, và 3 ca có đáp ứng tối thiểu. Đáp ứng hóa sinh có ở 13 ca (72%). Bệnh nhân có bướu được ghi nhận đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn nhận trung bình 27, 4 chu kỳ CVD trung vị 23 chu kỳ). Trung vị thời gian đáp ứng là 20 tháng (7-126 tháng), và trung vị sống còn cho tất cả các bệnh nhân là 3,3 năm từ lúc bắt đầu hóa trị. Điều trị có dung nạp tốt, với hầu hết các tác dụng

phụ là ức chế tùy nhẹ, bệnh lý thần kinh ngoại biên, độc tính tiêu hóa.

- Loạt nghiên cứu hồi cứu lớn nhất gồm 52 bệnh nhân pheochromocytoma hoặc paraganglioma giao cảm ngoài thượng thận di căn tiến triển điều trị nhiều phác đồ phối hợp, gồm cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, và dacarbazine (CyVADIC, n=19); cyclophosphamide, doxorubicin, và dacarbazine (CyADIC, n=12); cyclophosphamide, vincristine, và dacarbazine (CyVDic, n=10); hoặc nhiều phác đồ khác (n=11). Ở 52 bệnh nhân đánh giá được, 17 (33%) đáp ứng với hóa trị trước, bao gồm 13 ca có đáp ứng khách quan (25%), và 4 ca ổn định huyết áp. Ở 2 ca có bướu không cắt được lúc đầu, đáp ứng hóa trị đủ để cho phép phẫu thuật cắt bỏ sau đó. Những ca đáp ứng, tất cả nhận phác đồ có dacarbazine và cyclophosphamide, sống còn kéo dài hơn những ca không đáp ứng (trung vị 6.4 so với 3.7 năm). Tuy nhiên, những ca không đáp ứng cũng có bướu lớn hơn có ý nghĩa (10 so với 5cm) và % bướu nguyên phát ngoài thượng thận cao hơn, 2 yếu tố đó có liên quan với giảm sống còn toàn bộ ở pheochromocytoma/paraganglioma. Tỷ lệ sống còn toàn bộ của nghiên cứu tại thời điểm 5 năm là 51%.

- Các báo cáo ca đơn độc và loạt ca nhỏ gợi ý các bướu này cũng có thể đáp ứng với temozolomide đơn chất, đặc biệt ở những người có đột biến *SDHB*, trong đó có liên quan với tăng methyl hóa đoạn methyl của O6-methylguanine-DNA methyltransferase [MGMT]; temozolomide kết hợp thalidomide hoặc capecitabine; gemcitabine đơn chất; gemcitabine kết hợp docetaxel hoặc paclitaxel; doxorubicin kết hợp streptozocin; hoặc paclitaxel đơn chất.

Liệu pháp nhắm đích

Sunitinib là thuốc ức chế đa tyrosine kinase receptors, gồm VEGFRs 1 và 2, PDGFR beta, KIT, FLT3, và RET. Các báo cáo ban đầu cho thấy lợi ích của sunitinib ở bệnh nhân có pheochromocytoma/paraganglioma ác tính:

- Trong một báo cáo 3 bệnh nhân paraganglioma di căn điều trị sunitinib (50mg mỗi ngày, 4 tuần uống, 2 tuần nghỉ), 1 ca đạt đáp ứng gần hoàn toàn, 2 ca đáp ứng một phần, 2 ca tiếp tục có lợi ích sau 40 tuần.

- Loạt ca hồi cứu lớn nhất gồm 17 bệnh nhân pheochromocytoma/paraganglioma giao cảm di căn tiến triển điều trị sunitinib đơn chất. 4 ca có di căn giới hạn tại xương, đánh giá đáp ứng trong nhóm này chỉ gồm (18)F-fluorodeoxyglucose PET (FDG-PET)/(CT). Trong 14 bệnh nhân đánh giá được, có 3 ca đáp ứng một phần (21%), 5 ca bệnh

ổn định (36%). Trung vị sống còn không tiến triển là 4,1 tháng. Trong 14 ca cao huyết áp thứ phát do tiết catecholamine quá mức, 6 ca cuối cùng có cải thiện và điều này liên quan với giảm liều và hoặc số thuốc hạ áp; tuy nhiên, huyết áp lúc đầu xấu hơn trong 3 tháng sau khi bắt đầu sunitinib ở 5 ca. Bên cạnh cao huyết áp, tác dụng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy, hội chứng bàn tay-chân, đau miệng và mệt mỏi. Trung vị sống còn toàn bộ là 27 tháng.

Thông tin khác về lợi ích của sunitinib có trong nghiên cứu nhãn mở sử dụng sunitinib ở bệnh nhân pheochromocytoma/paraganglioma ác tính tiến triển (nghiên cứu SNIPP) thực hiện do phối hợp của Đại học Toronto ở 3 trung tâm Canada và 1 ở Hà Lan (NCT00843037), và 1 nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng tại châu Âu phase II sử dụng sunitinib (FIRST-MAPPP trial).

Mặc dù cao huyết áp là một tác dụng phụ thường gặp nhất của sunitinib, thuốc có thể được sử dụng an toàn ở bệnh nhân pheochromocytoma và paragangliomas kèm với theo dõi sát và điều chỉnh liều thuốc hạ áp. Sunitinib nên được bắt đầu chỉ sau khi huyết áp bình thường hoặc gần hình thường đạt được với kết hợp chẹn alpha- và beta-adrenergic. Sau khi bắt đầu điều trị, cần thêm các thuốc hạ áp hoặc tăng liều.

Pazopanib, ức chế VEGFRs 1, 2, và 3 khác, cũng như KIT và PDGFR, cũng đang được nghiên cứu ở bệnh nhân pheochromocytoma/paraganglioma ác tính (NCT01340794).

Cabozantinib, ức chế đa kinase đích VEGFR2 và c-MET, được chấp thuận sử dụng ở bệnh nhân carcinom tế bào thận tiến xa, và đang được nghiên cứu ở bệnh nhân pheochromocytoma/paraganglioma ác tính (NCT02302833). Các nghiên cứu cũng đang xem xét lợi ích của các điều trị nhắm đích khác everolimus, ức chế đường dẫn truyền mammalian target of rapamycin (mTOR). Trong một nghiên cứu ban đầu, 5/7 bệnh nhân pheochromocytoma/paraganglioma có bệnh ổn định, mặc dù không có đáp ứng khách quan.

Tóm tắt và khuyến cáo

Pheochromocytomas và paragangliomas là bướu thần kinh nội tiết tiết catecholamine-bắt nguồn từ tế bào chromaffin của tủy thượng thận (trong trường hợp pheochromocytomas) và hạch tự động ngoài thượng thận (trong trường hợp paragangliomas). Paragangliomas có thể từ nền sọ và vùng cổ (nơi phần lớn không chế tiết), hoặc bên dưới vùng cổ trong ngực hoặc bụng (nơi phần lớn có chế tiết).

Ở bệnh nhân pheochromocytoma/ paraganglioma, các khảo sát lâu dài nên được tiến hành để đánh giá ác tính.

Hầu hết pheochromocytomas/ paragangliomas lành tính. Gần 10% pheochromocytomas là ác tính (được định nghĩa khi có di căn) so với 20-25% paragangliomas ngoài thượng thận trong khoang bụng và trung thất có chế tiết. Ở nền sọ và vùng cổ, ác tính ít gặp nhất ở bướu cuộn cảnh (jugulotympanic) (2-4%), cao hơn nhẹ cho bướu thể cảnh (4-6%), và cao nhất cho bướu thần kinh phế vị (10-19%). Trong số các bệnh nhân paragangliomas nền sọ và vùng cổ, di căn hầu hết giới hạn ở hạch vùng. Ngược lại, paragangliomas dưới nền sọ và vùng cổ hầu hết thường có di căn xa, thường nhất đến xương, gan, phổi. Trong khi sự hiện diện của di căn xa có tác động xấu lên tiên lượng, di căn không cần thiết là chống chỉ định cho phẫu thuật cắt bỏ bướu nguyên phát, đặc biệt nếu di căn có thể cắt được.

Tiên lượng của pheochromocytoma/ paraganglioma di căn thay đổi. Sống còn lâu dài có thể có ngay cả khi có di căn, nhưng tỉ lệ sống còn 5 năm ≤ 50 percent.

Điều trị

Các triệu chứng do thừa catecholamine nên được kiểm soát bằng sử dụng kết hợp chẹn alpha- và beta-adrenergic.

Chúng tôi đề nghị cắt bỏ cả sang thương nguyên phát và di căn, nếu có thể (Grade 2C). Ngay cả nếu việc lấy đi hoàn toàn không thể đạt được, phẫu thuật giảm tổng khối bướu không hoàn toàn có thể cải thiện triệu chứng, giảm tiết hormone, ngăn ngừa các biến chứng liên quan đến bướu tại vị trí giải phẫu khủng hoảng, và cải thiện đáp ứng với các điều trị sau đó. Tuy nhiên, không có bằng chứng phẫu thuật giảm tổng khối bướu kéo dài sống còn ở bệnh nhân có di căn xa.

Kiểm soát trước mổ tác động của kích thích do thừa adrenergic là cần thiết sử dụng kết hợp chẹn alpha- và beta. Ngoài ra, điều trị trước và trong lúc mổ với khối bướu lan rộng đòi hỏi phòng ngừa cao huyết áp trong lúc mổ.

Nhiều loại điều trị tại chỗ có sẵn nếu phẫu thuật không thuận lợi

- Với bệnh nhân không phù hợp cho phẫu thuật, kiểm soát tại chỗ triệu chứng khối bướu, đặc biệt di căn xương gây đau, có thể đạt được với xạ ngoài (EBRT).

- Đốt xuyên qua da sang thương di căn tại nhiều vị trí, bao gồm mô mềm, xương và gan, có thể thực hiện an toàn sử dụng đốt bằng sóng cao tần,

áp lạnh, chích cồn nếu chú ý cẩn thận việc kiểm soát quanh thủ thuật.

- Chọn lựa khác để kiểm soát tại chỗ cho bệnh nhân chỉ di căn gan đa nốt không thích hợp phẫu thuật hoặc các phương pháp đốt là hóa nhẽn mạch qua đường động mạch (TACE).

- Bất kỳ loại điều trị tại chỗ có thể gây ra tiết ồ ạt catecholamine và cơn khủng hoảng cao huyết áp, chuẩn bị quanh thủ thuật là cần thiết.

Gần 60% bệnh nhân pheochromocytomas/ paragangliomas hấp thu meta-iodobenzylguanidine (MIBG) xác định bằng xạ hình ^{123}I -MIBG. Với bệnh nhân có bướu MIBG+ không cắt được, bệnh tiến triển không thể can thiệp kiểm soát tại chỗ tại vùng, hoặc có gánh nặng bướu lớn với di căn xương ít vị trí, chúng tôi đề xuất ^{131}I -MIBG hơn là hóa trị trong điều trị bước một. (Grade 2C). Không có đồng thuận về hiệu quả của ^{131}I -MIBG phân liều cao so với trung bình, và các khuyến cáo đặc biệt về liều và kế hoạch điều trị tốt nhất chưa có.

Đối với bệnh nhân có bướu tiến triển nhanh hoặc ưu thế khu trú ở xương, hóa trị được chọn lựa nhiều hơn ngay khi xạ hình ^{123}I -MIBG (+). Mặc dù phác đồ tối ưu không có, chúng tôi gợi ý kết hợp cyclophosphamide, vincristine, và dacarbazine (Grade 2C).

Các báo cáo ban đầu cho thấy sunitinib có thể có hiệu quả, cần có các nghiên cứu khác cung cấp thông tin về tính khả dụng của nó cũng như các ức chế đa kinase khác; cao huyết áp là tác dụng phụ chiếm ưu thế. Sunitinib có thể được sử dụng an toàn, ngay cả với bệnh nhân có triệu chứng do thừa catecholamine cần theo dõi sát và điều chỉnh cao huyết áp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. Rev Endocr Metab Disord 2007; 8:309.
2. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 2001; 134:315.
3. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. Eur J Endocrinol 2004; 150:681.
4. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. Kidney Int 1991; 40:544.

5. Fogarty J, Engel C, Russo J, et al. Hypertension and pheochromocytoma testing: The association with anxiety disorders. *Arch Fam Med* 1994; 3:55.
6. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1915.
7. Butz JJ, Weingarten TN, Cavalcante AN, et al. Perioperative hemodynamics and outcomes of patients on metyrosine undergoing resection of pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Surg* 2017; 46:1.
8. Combemale F, Carnaille B, Tavernier B, et al. [Exclusive use of calcium channel blockers and cardioselective beta-blockers in the pre- and per-operative management of pheochromocytomas. 70 cases]. *Ann Chir* 1998; 52:341.
9. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, Bransome ED Jr. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1997; 157:901.
10. McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, et al. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22:1263.
11. Power AH, Bower TC, Kasperbauer J, et al. Impact of preoperative embolization on outcomes of carotid body tumor resections. *J Vasc Surg* 2012; 56:979.
12. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome. *Hormones (Athens)* 2009; 8:111.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG CỦA PHÁC ĐỒ PACLITAXEL-CARBOPLATIN TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN TRÊN 60 TUỔI

VŨ HỒNG THẮNG¹, LÊ THẾ ĐƯƠNG², TRƯƠNG THỊ KIỀU OANH³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng của phác đồ Paclitaxel -Carboplatin trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ trên 60 tuổi.

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 63 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ≥ 60 tuổi, giai đoạn IIIB-IV, điều trị hóa chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội và BV K.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng cơ năng đạt 66,6%; Không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ đáp ứng một phần 31,7%, bệnh giữ nguyên 49,2%, bệnh tiến triển 19%; Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng thực thể khi phân tích với các yếu tố: giới, nhóm tuổi, chỉ số PS, bệnh phối hợp, liều điều trị, giai đoạn bệnh, mô bệnh học và số vị trí di căn xa.

Kết luận: Phác đồ Paclitaxel-Carboplatin đạt hiệu quả và độ an toàn trong điều trị bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; bệnh nhân cao tuổi

ABSTRACT

Aims: To evaluate treatment outcome of paclitaxel-carboplatin in patients with non-small cell lung cancer, over 60 years of age.

Population and methods: A cohort study on 63 patients over 60 years of age with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer given by Paclitaxel-Carboplatin at cancer hospital

Results: Clinical symptoms improved 66,6%; complete response rate (CR) was 0%, partial response rate (PR) was 31,7%, stable disease (SD) 49,2%, progressive disease (PD) 19%. This research has no statistically significant differences in response rate between sex, age, PS, additional diseases, dose, stage, pathology and metastasis.

Conclusion: Paclitaxel-carboplatin therapy is good response and safety for elderly patients with NSCLC.

Key words: NSCLC, old patient.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị UTPKTBN gồm ba phương pháp chính là phẫu thuật, xạ trị và nội khoa. Việc lựa chọn phương pháp điều trị tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, mô bệnh học và nhiều yếu tố khác. Trong đó, hóa trị đóng vai trò chủ đạo trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn.

Từ hơn hai thập kỷ nay, phác đồ hóa trị phổi hợp nhóm platinum (Cisplatin, Carboplatin) với một thuốc thể hệ thứ ba (Taxane, Gemcitabine,

Vinorelbine) được coi là chuẩn cho hóa trị bước một UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn bởi khả năng cải thiện tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm và chất lượng sống của người bệnh. Trong đó, phác đồ Paclitaxel - Carboplatin đã được chứng minh có hiệu quả và an toàn với những bệnh nhân cao tuổi qua nhiều thử nghiệm lâm sàng, đã trở thành phác đồ được ưa thích nhất trên thế giới^[1].

Ở Việt Nam, phác đồ Paclitaxel - Carboplatin cũng đã được sử dụng trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV nhiều năm. Một số nghiên cứu gần đây

¹ PGS.TS. Bộ môn Ung thư Đại học Y Hà Nội - Khoa Nội 4 - Bệnh viện K

² BSNT Ung thư, Đại học Y Hà Nội

³ ThS.BS. Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

cho kết quả khác nhau khi so sánh tỷ lệ đáp ứng ở nhóm trẻ tuổi và cao tuổi. Theo Lê Thị Huyền Sâm (2012) tỷ lệ đáp ứng giữa 2 nhóm này là như nhau, trong khi nghiên cứu của Lê Thu Hà (2009) ghi nhận tỷ lệ đáp ứng ở nhóm trẻ tuổi cao hơn rõ rệt so với nhóm cao tuổi^{[2],[3]}. Tuy nhiên, chưa thấy nghiên cứu nào đi sâu phân tích hiệu quả của phác đồ này ở nhóm bệnh nhân cao tuổi. Chính vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá đáp ứng của phác đồ Paclitaxel-Carboplatin trên nhóm bệnh nhân tuổi ≥60.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 63 bệnh nhân UTPKTBN ≥60 tuổi, giai đoạn IIIB-IV được điều trị bằng hóa chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội và BV K.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân ≥60 tuổi, chẩn đoán lần đầu là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV. Chỉ số PS≤2 (theo ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group).

Được điều trị tối thiểu 3 chu kỳ hoá chất với phác đồ Paclitaxel – Carboplatin. Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có di căn não, mắc ung thư thứ 2 trước đó hoặc đồng thời.

Mắc bệnh phổi hợp nặng, có chống chỉ định điều trị hoá chất, bệnh nhân bỏ dở điều trị.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, phối hợp hồi cứu và tiền cứu.

Cỡ mẫu

Theo công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ.

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

Cỡ mẫu tính tối thiểu là 56 bệnh nhân

Phác đồ điều trị

+ Paclitaxel 175mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

+ Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu được dùng thuốc chống nôn, chống sốc trước và sau khi truyền

hóa chất. Ngoài ra bệnh nhân được điều trị phối hợp nhằm nâng cao kết quả điều trị như: chọc hút, dẫn lưu dịch màng phổi, màng tim, thuốc giảm đau, an thần ... Khi bệnh nhân gặp tác dụng phụ độ 3, 4 thì được can thiệp như kháng sinh, thuốc kích thích dòng bạch cầu hạt, truyền máu ...

Các bước tiến hành

Ghi nhận đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Tuổi, giới, đánh giá toàn trạng theo chỉ số PS (ECOG Performance Status), các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân.

Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ

Thời điểm đánh giá: Đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 và 6 chu kỳ hóa trị.

Đánh giá theo các thông tin thu được về lâm sàng và cận lâm sàng.

Đánh giá đáp ứng với điều trị hóa chất

+ Đáp ứng cơ năng: Sự thuyên giảm các triệu chứng cơ năng trên lâm sàng.

+ Đáp ứng thực thể: Đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc (RECIST- Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) phiên bản 1.1^[3].

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm phân bố về tuổi

Nhóm tuổi	Số BN	Tỷ lệ %
60 - 64	36	57,1
65 - 69	17	27,0
≥70	10	15,9
Tổng	63	100

Nhận xét: Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu thuộc nhóm tuổi 60-69, chiếm 84,1%; nhóm ≥70 tuổi chiếm 15,9%. Tuổi trung vị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 64. Bệnh nhân lớn tuổi nhất là 75.

Bảng 2. Bệnh lý khác phổi hợp

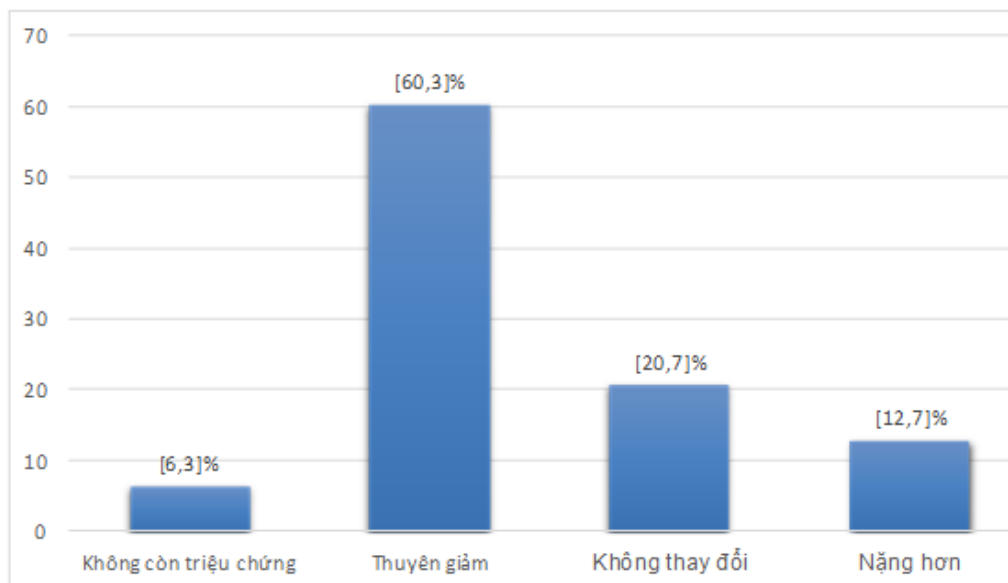
Bệnh phổi hợp	Số BN	Tỷ lệ %
Bệnh hô hấp	5	7,9
Bệnh tiêu hóa	6	9,5
Bệnh tim mạch	11	17,4
Bệnh nội tiết	4	6,3
Bệnh xương khớp	2	3,2
Bệnh thần kinh	1	1,6
Kết hợp 2 bệnh	7	11,1
Không bệnh kết hợp	40	63,5

Nhận xét: Có 36,5% bệnh nhân trong nghiên cứu có bệnh kết hợp, hay gặp nhất là tim mạch

chiếm 17,4%, tiếp theo là tiêu hóa 9,5%, hô hấp 7,9%. Tỷ lệ mắc 2 bệnh kết hợp là 11,1%.

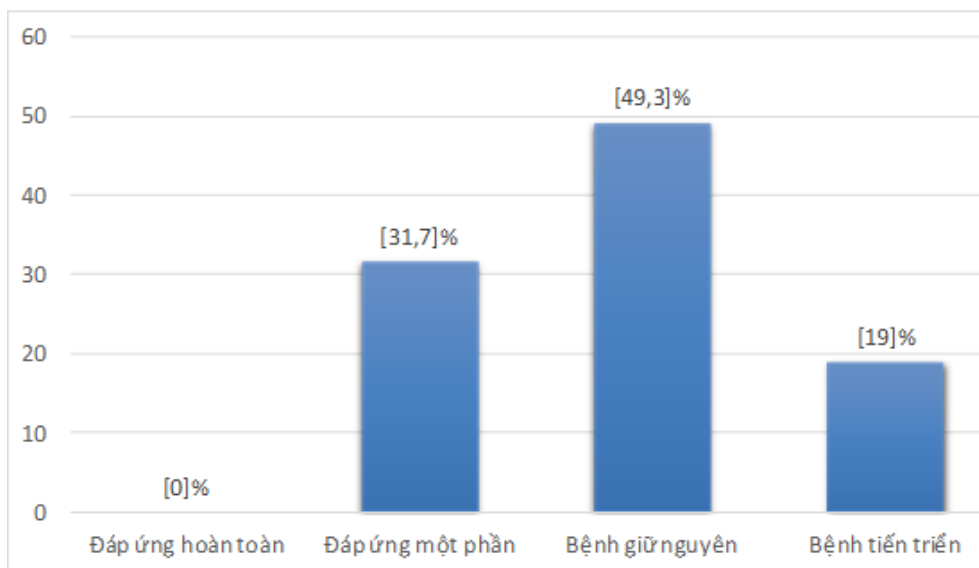
Đáp ứng điều trị

Biểu đồ 1. Đáp ứng cơ năng



π

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị; 20,6% số bệnh nhân không có cải thiện triệu chứng; tuy nhiên 12,7% có tình trạng lâm sàng xấu hơn.



Biểu đồ 2. Đáp ứng thực thể

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 31,7%; tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 49,2%; tỷ lệ bệnh tiến triển là 19%.

Bảng 3. Đáp ứng theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		Tổng n (%)	p
	ĐƯ	Không ĐƯ		
IIIB	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100)	0,67
IV	17 (30,4)	39 (69,6)	56 (100)	
Tổng	20 (31,7)	43 (68,3)	63 (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB là 42,9%, cao hơn so với 30,4% ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IV, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,67.

Bảng 4. Đáp ứng theo liều điều trị

Liều điều trị (theo liều chuẩn)	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		Tổng n (%)	p
	ĐƯ	Không ĐƯ		
≥85%	17 (34,7)	32 (65,3)	49 (100)	0,52
80-85%	3 (21,4)	11 (78,6)	14 (100)	
Tổng	20 (31,7)	43 (68,3)	63 (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân được điều trị liều ≥85% là 34,7%, cao hơn so với tỷ lệ đáp ứng 21,4% ở nhóm bệnh nhân điều trị liều 80 - 85%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,52.

Bảng 5. Đáp ứng theo mô bệnh học

Mô bệnh học	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		Tổng n (%)	p
	ĐƯ	Không ĐƯ		
UTBM tuyến	15 (33,3)	30 (66,7)	45 (100)	0,67
UTBM không tuyến	5 (27,8)	13 (72,2)	18 (100)	
Tổng	20 (31,7)	43 (68,3)	63 (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm UTBM tuyến là 33,3% cao hơn nhóm không tuyến là 27,8%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,67.

Bảng 6. Đáp ứng theo giới

Giới	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		Tổng n (%)	p
	ĐƯ	Không ĐƯ		
Nam	18 (38,3)	29 (61,7)	47 (100)	0,07
Nữ	2 (12,5)	14 (87,5)	16 (100)	
Tổng	20 (31,7)	43 (68,3)	63 (100)	

Nam	18 (38,3)	29 (61,7)	47 (100)	0,07
Nữ	2 (12,5)	14 (87,5)	16 (100)	
Tổng	20 (31,7)	43 (68,3)	63 (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng trong nhóm bệnh nhân nữ là 12,5%, thấp hơn so với đáp ứng 38,3% ở nam giới. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,07.

Bảng 7. Đáp ứng theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		Tổng n (%)	p
	ĐƯ	Không ĐƯ		
60-69	17 (32,1)	36 (67,9)	53 (100)	1,0
≥70	3 (30,0)	7 (70,0)	10 (100)	
Tổng	20 (31,7)	43 (68,3)	63 (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân 60-69 tuổi là 32,1%, cao hơn so với 30% ở nhóm bệnh nhân ≥70 tuổi. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=1,0.

Bảng 8. Đáp ứng theo số vị trí di căn xa

Số vị trí di căn xa	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		Tổng n (%)	p
	ĐƯ	Không ĐƯ		
Không di căn	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100)	0,72
1 vị trí	9 (33,3)	18 (66,7)	27 (100)	
≥2 vị trí	8 (27,6)	21 (72,4)	29 (100)	
Tổng	20 (31,7)	43 (68,3)	63 (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân không di căn là 42,9%, cao hơn so với nhóm di căn 1 vị trí (33,3%) và nhóm di căn ≥2 vị trí (27,6%). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa 3 nhóm này, p=0,72.

BÀN LUẬN

Liều và chu kỳ điều trị

Trong thực hành lâm sàng thường ứng dụng 6 chu kỳ trên một bệnh nhân. Tổng số chu kỳ hóa chất đã điều trị cho 63 bệnh nhân trong nghiên cứu là 315 chu kỳ, trung bình 5 chu kỳ/ bệnh nhân. Trong đó bệnh nhân điều trị đủ 6 chu kỳ chiếm tỷ cao nhất 65,1%, bệnh nhân điều trị 3 chu kỳ chiếm 31,7%, chỉ có 1 bệnh nhân (1,6%) dừng hóa trị sau 4 chu kỳ do tăng men gan độ 2 không hồi phục và 1 bệnh nhân (1,6%) dừng hóa trị sau 5 chu kỳ chuyển điều trị triệu

chứng do bệnh tiến triển, thể trạng kém. Theo Shenshaw (2012) trung bình là 4 chu kỳ/ bệnh nhân^[5]. Lý do mà đa số bệnh nhân có liệu trình điều trị là 3 hoặc 6 chu kỳ là bệnh nhân được đánh giá sau 3 và 6 chu kỳ hóa trị, những bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ hoặc bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ sẽ dừng điều trị, còn lại tiếp tục điều trị tới 6 chu kỳ rồi đánh giá lại. Nghiên cứu của Lê Thu Hà (2009) và Lê Thị Huyền Sâm (2012) cũng cho thấy số bệnh nhân điều trị đủ 6 chu kỳ chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 73,3% và 59,7% tương tự như kết quả của chúng tôi^{[2][3]}.

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần bệnh nhân dùng liều $\geq 85\%$ chiếm tỷ lệ 77,8%, số bệnh nhân dùng liều $< 85\%$ chiếm tỷ lệ 22,2%. Kết quả điều trị hóa trị có liên quan đến liều dùng đã được chứng minh trong một số nghiên cứu^[2]. Vì vậy trong thực hành lâm sàng, thông thường bệnh nhân được sử dụng liều $\geq 85\%$ để đảm bảo hiệu quả điều trị. Liều $< 85\%$ được sử dụng với những bệnh nhân thể trạng kém hoặc có nguy cơ gặp độc tính nghiêm trọng.

Đáp ứng cơ năng

Một trong những mục đích chính của điều trị hóa chất ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn là cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân. Trong rất nhiều các nghiên cứu, mặc dù tỷ lệ đáp ứng thực thể chỉ khoảng 25-40%, nhưng có tới 2/3 số bệnh nhân giảm các triệu chứng cơ năng. Thử nghiệm lâm sàng pha III của Quiox cũng khẳng định khả năng cải thiện chất lượng cuộc sống rõ rệt ở bệnh nhân cao tuổi UTPKTBN giai đoạn tiến xa^[6].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đáp ứng cơ năng trên 66,6% số bệnh nhân. Kết quả này thấp hơn so với kết quả của Lê Thu Hà (77,7%), Lê Thị Huyền Sâm (77,6%)^{[2][3]}. Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều là những bệnh nhân cao tuổi và đặc biệt đây là một nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu nên việc đánh giá đáp ứng cơ năng chủ yếu dựa trên thông tin ghi chép trong bệnh án nên không tránh khỏi các yếu tố gây nhiễu kết quả theo dõi.

Đáp ứng thực thể

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ đáp ứng một phần là 31,7%, bệnh giữ nguyên 49,2%, bệnh tiến triển 19%. Tỷ lệ đáp ứng một phần của chúng tôi tương đương với một số tác giả khác trên thế giới khi nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân cao tuổi. Theo Shenshaw và cs (2012) trên 44 bệnh nhân tỷ lệ đáp ứng một phần là 31,8%^[5]. Theo Okamoto và cs (2005) tỷ lệ này là 28%^[4]. So với các nghiên cứu sử dụng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin

trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa ở mọi lứa tuổi thì kết quả của chúng tôi không có sự khác biệt. Ohe Y và cs (2007) nghiên cứu 602 bệnh nhân ghi nhận tỷ lệ đáp ứng là 32,4%^[7]. Điều này cho thấy phác đồ Paclitaxel-Carboplatin vẫn đạt được hiệu quả điều trị khi dùng cho bệnh nhân cao tuổi.

Mối liên quan giữa đáp ứng thực thể với một số yếu tố

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB là 42,9%, cao hơn so với nhóm giai đoạn IV là 30,4%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa. Tỷ lệ đáp ứng trong nhóm bệnh nhân được điều trị liều $\geq 85\%$ là 34,7%, cao hơn so với tỷ lệ đáp ứng 21,4% ở nhóm bệnh nhân điều trị liều $< 85\%$. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,52$.

Tỷ lệ đáp ứng có khác nhau giữa các tuýp mô bệnh học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,97$. Tỷ lệ đáp ứng trong nhóm bệnh nhân nữ là 12,5%, thấp hơn so với tỷ lệ đáp ứng 38,3% ở nam giới. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,07$.

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số PS=0-1 là 34,6%, cao hơn so với 18,2% ở nhóm có chỉ số PS=2. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,48$. Chỉ số toàn trạng là một yếu tố ảnh hưởng đến sự dung nạp thuốc, khả năng đáp ứng liều cao cũng như sự chịu đựng các độc tính của phác đồ. Theo nghiên cứu pha II trên bệnh nhân UTPKTBN của Langer C (2007), tỷ lệ đáp ứng của nhóm có PS=2 thấp hơn so với những bệnh nhân có PS=0-1^[8]. Nghiên cứu của Quiox (2010) cũng khẳng định tỷ lệ đáp ứng chịu ảnh hưởng của chỉ số toàn trạng^[6]. Có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế nên kết quả đưa ra chưa phù hợp.

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân không di căn là 42,9%, cao hơn so với nhóm di căn 1 vị trí (33,3%) và nhóm di căn ≥ 2 vị trí (27,6%). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa 3 nhóm này.

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm có bệnh kết hợp là 30,4%, thấp hơn nhóm không có bệnh kết hợp là 32,5%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,87$.

KẾT LUẬN

Phác đồ Paclitaxel-Carboplatin đạt hiệu quả và an toàn trong điều trị bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Junya Zhu, Dhruv B. Sharma, Aileen B. Chen, et al (2013). Comparative Effectiveness of Three Platinum-Doublet Chemotherapy Regimens in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*, 119: 2048-60.
2. Lê Thu Hà (2009), *Đánh giá hiệu quả và độ an toàn phác đồ Paclitaxel – Carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB – IV*, luận văn thạc sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Lê Thị Huyền Sâm (2012), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV bằng phác đồ Paclitaxel- Carboplatin tại Hải Phòng*, luận văn thạc sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Isamu Okamoto, Eiji Moriyama, Shinji Fujii et al (2005). Phase II Study of Carboplatin – Paclitaxel Combination Chemotherapy in Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 35(4): 188–94.
5. Hala Mohamed El-Shenshawy, Saleh Taema, Eman El-Zahaf, et al (2012). Advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: The standard every 3-weeks versus weekly paclitaxel with carboplatin. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 61: 485-93.
6. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al (2011). Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 378 (9796): 1079-88.
7. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K et al (2007). Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four - Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*, 18(2), 317-23.
8. Langer C, Li S, Schiller J et al (2007). Randomized phase II trial of Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599. *J Clin Oncol*, 25(4): 41-23.

KHẢO SÁT GIAI ĐOẠN BỆNH Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ ĐẾN KHÁM VÀ ĐIỀU TRỊ TẠI MỘT SỐ CƠ SỞ CHUYÊN KHOA UNG BƯỚU NĂM 2014

TRẦN VĂN THUẬN¹, NGUYỄN THỊ HOÀI NGA², BÙI DIỆU³, TRẦN ĐĂNG KHOA⁴, MAI TRỌNG KHOA⁵, BÙI ĐỨC PHÚ⁶, PHẠM NHƯ HIỆP⁷, NGUYỄN HOÀNG MINH⁸, PHẠM XUÂN DŨNG⁹ VÀ CS

TÓM TẮT

Nghiên cứu hồi cứu số khám bệnh và hồ sơ bệnh án người bệnh ung thư đến khám và điều trị tại 5 bệnh viện: Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện TƯ Huế và Bệnh viện Ung bướu TP Hồ Chí Minh, năm 2014 kết quả cho thấy: 37.945 có xếp loại giai đoạn bệnh chiếm tỷ lệ 80,4%. 65,5% người bệnh đến khám và điều trị ở giai đoạn muộn. Ung thư gan giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ cao 71,7% sau đến ung thư phế quản phổi giai đoạn muộn chiếm 70,3%. Ung thư dạ dày giai đoạn muộn chiếm 67,5%. Ung thư vú và ung thư cổ tử cung giai đoạn muộn có tỷ lệ thấp nhất (42,2 % và 47,1%).

SUMMARY

Survey on stage of cancer patient came to diagnose and treat in some oncology hospitals 2014

Retrospective study on 41.196 medical records of patient came to diagnose and treat in 05 hospitals: K Hospital, Hanoi Oncology Hospital, Bach Mai Hospital, Hue Hospital, Ho Chi Minh City Oncology Hospital 2014 results showed: 37.945 have graded staging proportion 92,1%. 65,5% at a later stage. Late-stage liver cancer accounted for the highest percentage to 71,7% after Bronchopulmonary cancer accounted for 70,3 %. Late stage stomach cancer (67,5%). Breast cancer and cervix uteri cancer later stage with the lowest percentage (42,2% and 47,1%).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, bệnh ung thư có xu hướng ngày càng gia tăng và đang trở thành vấn đề lớn đối với sức khỏe và là gánh nặng của cộng đồng. Theo số liệu của các Ghi nhân ung thư, năm 2012 trên toàn thế giới có 14,1 triệu trường hợp mắc mới và 8,2 triệu người tử vong, năm 2018 có 18,1 triệu trường hợp mắc mới và 9,6 triệu người tử vong vì căn bệnh này. Tại Việt Nam số trường hợp mắc mới ung thư tăng nhanh từ 68 ngàn ca năm 2000 lên 126 ngàn năm 2010 và dự kiến sẽ vượt qua 190 ngàn ca vào năm 2020. Mỗi năm có khoảng 115 ngàn người chết vì ung thư, tương ứng 315 người/ngày. WHO xếp Việt Nam nằm trong 50 nước thuộc top 2 của bản đồ

ung thư, 50 nước cao nhất thuộc top 1. Cụ thể Việt Nam đang ở vị trí 78/172 quốc gia, vùng lãnh thổ.

Trong những năm gần đây, tỷ lệ tử vong vì căn bệnh này được hạn chế nhờ những thành tựu trong lĩnh vực phòng bệnh, phát hiện sớm và điều trị ung thư. Kết quả điều trị phụ thuộc rất nhiều vào giai đoạn phát hiện bệnh. Người bệnh ung thư càng được phát hiện ở giai đoạn sớm thì khả năng chữa khỏi bệnh càng cao. Qua khảo sát tại 1 số bệnh viện trong năm 2009 tỷ lệ người bệnh ung thư khi được phát hiện và điều trị, đã ở giai đoạn không còn sớm, tỷ lệ người bệnh ở giai đoạn \geq III chiếm >70%. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Xác định giai đoạn bệnh ở người bệnh ung thư đến

¹ GS.TS. Giám đốc bệnh viện K; Viện Trưởng Viện Ung thư Quốc gia

² ThS.BS. Giám đốc Trung tâm Đào tạo & Chỉ đạo tuyến - Bệnh viện K

³ PGS.TS. Phó Chủ tịch Hội Ung thư Việt Nam

⁴ PGS.TS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

⁵ GS.TS. Nguyên Giám đốc TTUB& YHHN

⁶ GS.TS. Nguyên Giám đốc Bệnh viện Trung Ương Huế

⁷ PGS.TS. Giám đốc TTUB; Giám đốc bệnh viện Trung Ương Huế

⁸ BSCKII. Phó Chủ tịch Hội Ung thư Việt Nam

⁹ TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM - Trưởng Bộ môn Ung Bướu ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

khám và điều trị tại Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện TƯ Huế và Bệnh viện Ung bướu TP Hồ Chí Minh năm 2014. Qua đó góp phần phản ánh công tác truyền thông giáo dục sức khỏe và sàng lọc phát hiện sớm ung thư của hoạt động phòng chống ung thư từ sau lần khảo sát trước (năm 2009).

TƯ LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên hồ sơ bệnh án, sổ khám bệnh của bệnh nhân lần đầu có chẩn đoán mắc ung thư, tới khám và điều trị tại Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng và Bệnh viện T.Ư Huế từ ngày 1/1/2014 đến 31/12/2014.

Hồi cứu hồ sơ bệnh án và sổ ghi chép các thông tin kết quả xác định người bệnh ung thư tại phòng khám, khoa Giải phẫu bệnh, nội soi, siêu âm, Xquang và các khoa, phòng xét nghiệm và điều trị của 5 bệnh viện nêu trên.

Các thông tin thu thập gồm

Họ tên người bệnh, tuổi, giới, địa chỉ thường trú, nơi chẩn đoán, loại bệnh ung thư, cơ sở chẩn đoán, giai đoạn bệnh, các kết quả xét nghiệm để chẩn đoán xác định, phân loại mô bệnh học... Các thông tin thu thập từ các nguồn được liên kết lại, lọc trùng, bổ sung thông tin và được lập thành bản ghi đầy đủ thông tin. Mã hóa thông tin; phân loại bệnh và mô bệnh học theo Phân loại Quốc tế ICD-03.

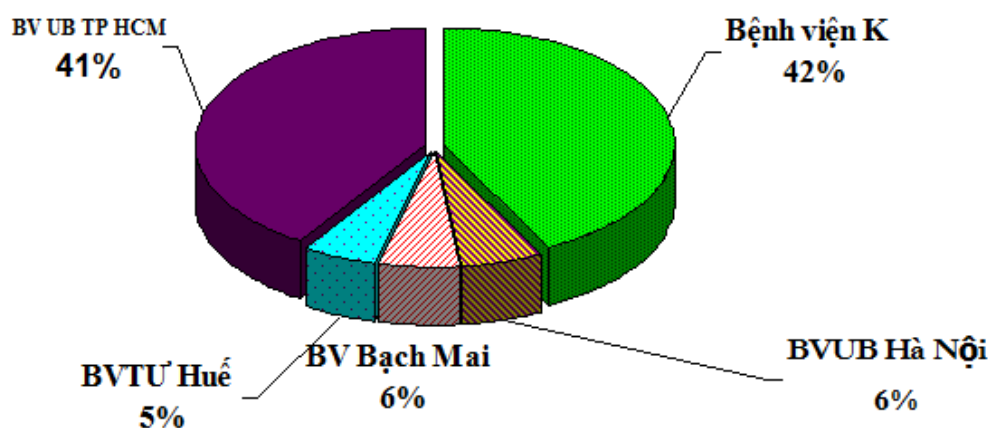
Xử lý và phân tích số liệu

Trên phần mềm SPSS.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong năm 2014 có 47.196 người bệnh ung thư đến khám và điều trị tại 5 bệnh viện: Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện TƯ Huế và Bệnh viện Ung bướu TP Hồ Chí Minh.

Trong đó có 37.945 hồ sơ về người bệnh có xếp loại giai đoạn bệnh chiếm tỷ lệ 80,4%.



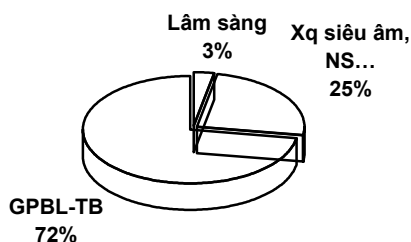
Biểu đồ 1. Người bệnh khám & điều trị tại 5 Bệnh viện

2 Bệnh viện có số lượng (tỷ lệ) người bệnh ung thư đến khám và điều trị cao nhất là Bệnh viện K và Bệnh viện UB TP Hồ Chí Minh.

Bảng 1. Số lượng các ca ung thư có xếp loại giai đoạn vào khám và điều trị tại các bệnh viện:

Bệnh viện	Số lượng	Tỷ lệ %
Bệnh viện K	16.553	43,6
Bệnh viện Ung bướu TP HCM	15.242	40,2
Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội	2.151	5,7
Bệnh viện Bạch Mai	2.009	5,3
Bệnh viện Trung ương Huế	1.990	5,2
Tổng số	37.945	100

Bệnh viện K có số người bệnh nhiều nhất 16.553 chiếm 43,6 %; tiếp đến Bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh 15.242 chiếm 40,2% ; Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội 2151 chiếm 5,7%; Bệnh viện Bạch Mai 2009 người bệnh chiếm 5,3% và Bệnh viện TƯ Huế 1.990 người bệnh chiếm 5,2%.



Biểu đồ 2. Cơ sở để chẩn đoán bệnh

72% có chẩn đoán tế bào, mô bệnh học, gần 3% chỉ chẩn đoán lâm sàng đơn thuần.

Bảng 2. Số ca đến khám và điều trị chia theo loại bệnh và giai đoạn

Loại ung thư	Giai đoạn ≤ II		Giai đoạn ≥ III		Tổng số
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Phế quản phổi	2827	29,7	6706	70,3	9533
Đại trực tràng	2430	36,1	4309	63,9	6739
Vú	1583	57,8	1154	42,2	2737
Cổ tử cung	453	52,9	403	47,1	856
Tuyến giáp	642	43,9	819	56,1	1461
Vòm	331	34,4	631	65,6	962
Dạ dày	1012	32,5	2098	67,5	3110
Gan	1023	28,3	2593	71,7	3616
Thực quản	467	42,6	628	57,4	1095
Khác	2335	29,8	5501	70,2	7836
Tổng	13.103		24.842	65,5	37.945

Trong số 37.945 ca bệnh có xếp loại giai đoạn, 24.842 ca đến khám và điều trị ở giai đoạn muộn (\geq giai đoạn III) chiếm 65,5,0%. Ung thư gan giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ cao 71,7% sau đến ung thư phế quản phổi giai đoạn muộn chiếm 70,3%. Ung thư dạ dày giai đoạn muộn 67,5. Ung thư vú và ung thư cổ tử cung giai đoạn muộn có tỷ lệ thấp nhất (42,2% và 47,1%).

Ung thư đại trực tràng

Có trên 50% U đã xâm lấn đến cấu trúc xung quanh hay cơ quan khác. Giai đoạn I & II chiếm 36,1% giai đoạn muộn chiếm 63,9%

Ung thư vú

Bệnh nhân đến khám có đến trên 80% bướu từ T2 trở lên. 2/3 các trường hợp có hạch di căn trên

lâm sàng. 15% các trường hợp có di căn xa ở thời điểm chẩn đoán. Tỷ lệ U có kích thước trung bình là 4,7cm. Trong đó bướu có kích thước >2cm chiếm tỷ lệ > 80%. Giai đoạn I & II chiếm 57,8% giai đoạn muộn chiếm 42,2%

Ung thư cổ tử cung

Kích thước U trung bình là 4,3cm, lớn nhất là 9cm, trong đó kích thước từ 3 đến 4cm chiếm nhiều nhất 43,0%. Giai đoạn I & II chiếm 52,9% giai đoạn muộn chiếm 47,1%.

Tại 5 bệnh viện trong năm 2014 có một số lượng đáng kể bệnh nhân ung thư đến khám có chỉ định vào điều trị nhưng vì nhiều lý do không vào viện, 4.091 trường hợp chiếm gần 10% tổng số bệnh nhân đến khám có chỉ định nhập viện.

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu hồi cứu hồ sơ và sổ khám bệnh có 47.196 người bệnh ung thư đến khám và điều trị tại 5 bệnh viện (Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện TƯ Huế, Bệnh viện Ung bướu TP Hồ Chí Minh) trong năm 2014, trong đó có 37.945 trường hợp có phân loại giai đoạn bệnh chiếm tỷ lệ 80,4%

Bệnh viện K có số người bệnh nhiều nhất 16.553 chiếm 43,6%; tiếp đến Bệnh viện ung bướu TP Hồ Chí Minh 15.242 chiếm 40,2%; Bệnh viện Ung bướu Hà Nội 2151 chiếm 5,7%; Bệnh viện Bạch Mai 2009 người bệnh chiếm 5,3% và Bệnh viện TƯ Huế 1.990 người bệnh chiếm 5,2% (bảng 1). Tỷ lệ không có chẩn đoán GPBL-TB khá cao (biểu đồ 2), một phần do một số người bệnh đến bệnh viện ở giai đoạn muộn không điều trị nên không lấy được bệnh phẩm và số bệnh nhân từ chối điều trị chiếm 10% tổng số bệnh nhân đến khám có chỉ định vào viện.

Bảng 2: Trong số 37.945 ca bệnh có xếp loại giai đoạn, 24.842 ca đến khám và điều trị ở giai đoạn muộn (\geq giai đoạn III) chiếm 65,5,0%. Ung thư gan giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ cao 71,7% sau đến ung thư phế quản phổi giai đoạn muộn chiếm 70,3%. Ung thư dạ dày giai đoạn muộn 67,5. Ung thư vú và ung thư cổ tử cung giai đoạn muộn có tỷ lệ thấp nhất (42,2% và 47,1%). 1 nghiên cứu vào năm 2009 của Bùi Diệu và CS cho kết quả Người bệnh ung thư đến khám và điều trị ở giai đoạn muộn (\geq giai đoạn III) chiếm 71,40%.

Đối với ung thư vú kích thước u có ý nghĩa quan trọng trong đánh giá xếp giai đoạn bệnh, liên quan đến di căn hạch nách và di căn xa, đồng thời là một yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng. Đối với những bệnh nhân chưa có di căn hạch, kích thước u là yếu tố quan trọng để đánh giá tiên lượng. Theo Clark G.M. nguy cơ tái phát cao nhất thuộc về nhóm có kích thước bướu 3-6cm. Khi kích thước khối u càng lớn thì khả năng tái phát và di căn càng nhiều. Nghiên cứu của Tạ Văn Tờ cho thấy 24,7% các trường hợp u có kích thước < 2 cm; 60,8% có kích thước 2-4cm và 14,5% có kích thước > 4 cm. Nhận xét về kích thước u của Âu Nguyệt Diệu kích thước trung bình của mẫu nghiên cứu là $2,91 \pm 1,26$ cm ; 33,5% u có kích thước < 2 cm và 66,5% các trường hợp có kích thước u > 2 cm. Nghiên cứu của Nguyễn Trường Giang khối u vú có kích thước trung bình là 4,8 cm. Trong đó u có kích thước > 2 cm chiếm tỷ lệ 89,1%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có đến trên 80% u từ T2 trở lên. 2/3 các trường hợp có hạch di căn trên lâm sàng. 15% các trường hợp có di căn xa ở thời điểm chẩn đoán. Tỷ lệ U có kích thước trung bình là 4,7cm. Trong đó bướu có kích

thước > 2 cm chiếm tỷ lệ $> 90\%$. Bệnh nhân của chúng tôi đa số đến khám bệnh muộn có tỷ lệ cao so với các nghiên cứu khác vì đối tượng nghiên cứu của họ là bệnh nhân vào viện điều trị, có kết quả xét nghiệm mô bệnh học nên tỷ lệ giai đoạn sớm (giai đoạn I & II) cao hơn của chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn I & II chiếm tỷ lệ 61,8%, giai đoạn muộn (\geq giai đoạn III) là 38,2%. Kết quả của Nguyễn Sào Trung về Đặc tính giải phẫu bệnh, lâm sàng của ung thư vú, tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh giai đoạn 1990 - 1993 cho thấy tỷ lệ ung thư vú giai đoạn III 50,9%, giai đoạn IV 2,2%. Theo nghiên cứu của Bùi Diệu và CS năm 2009 tỷ lệ người bệnh ung thư vú ở giai đoạn muộn 68,85%. Các thống kê trên phản ánh tình hình chung của ung thư vú tại Việt Nam có tỷ lệ giai đoạn sớm thấp đặc biệt giai đoạn I chỉ chiếm trên dưới 10%. Điều này nói lên tình trạng người bệnh ung thư vú được điều trị ở giai đoạn sớm có tăng so với những năm trước tuy nhiên tỷ lệ này vẫn còn thấp so với rất nhiều quốc gia khác.

Đối với ung thư đại trực tràng, kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 50% U đã xâm lấn đến cấu trúc xung quanh hay cơ quan khác, giai đoạn I & II chiếm 41,4% giai đoạn muộn chiếm 58,6%. Nghiên cứu của Nguyễn Trường Giang cho thấy phần lớn các trường hợp u đã xâm lấn đến hoặc qua khỏi thanh mạc vào các cấu trúc xung quanh hay cơ quan khác tại thời điểm chẩn đoán, giai đoạn I chiếm tỉ lệ 8%, giai đoạn II 26,1%, giai đoạn III 41,7% và giai đoạn IV 24,2%. Hơn 2/3 số bệnh nhân ung thư đại trực tràng đến khám và điều trị trong tình trạng bướu đã xâm lấn thanh mạc và/hoặc di căn hạch; và có đến 1/4 các trường hợp đã có di căn xa ở thời điểm chẩn đoán. Theo Tabbarah H.J. Di căn hạch vùng khi phẫu thuật chiếm 40-70% trường hợp carcinôm đại tràng. Theo Skibber J.M. 10-15% bệnh nhân ung thư đại tràng đã có di căn xa khi bắt đầu điều trị. Theo nghiên cứu tại Bệnh viện K trong thời gian 1992 - 1997 đối với bệnh nhân vào điều trị phẫu thuật, giai đoạn bệnh khi chẩn đoán Dukes A, B, C, D lần lượt là: 9,5%, 30,8%, 29,9% và 26,5%. Theo Nguyễn Sào Trung, khoảng 25 - 30% bệnh nhân được phẫu thuật khi ung thư đại tràng đã có di căn.

Ung thư cổ tử cung, kết quả nghiên cứu cho thấy kích thước u trung bình là 4,3cm, nhỏ nhất 1 cm, lớn nhất là 9cm, trong đó kích thước từ 3 đến 4 cm chiếm nhiều nhất 43,0%. Giai đoạn I & II chiếm 53,6% giai đoạn muộn chiếm 46,4 %. Nghiên cứu của Nguyễn Trường Giang thước u trung bình là 4,2 cm, nhỏ nhất 1 cm, lớn nhất là 8 cm, trong đó kích thước từ 3 đến 4 cm chiếm nhiều nhất 42,9 %. Giai đoạn I & II chiếm 64,3% giai đoạn III & IV chiếm 35,7%.

Trong nghiên cứu này hai loại ung thư vú và cổ tử cung giai đoạn sớm (I & II) đến khám và điều trị tại 5 bệnh viện ở Hà Nội có tỷ lệ cao nhất. Một trong những lý do là: Hoạt động sàng lọc phát hiện sớm ung thư vú và ung thư cổ tử cung là một trong những hoạt động trọng tâm của Dự án phòng chống ung thư thuộc chương trình mục tiêu quốc gia giai đoạn từ 2008-2014. Kết quả này phần nào phản ánh hiệu quả hiệu quả của chương trình cũng như sự phối hợp của các Dự án hợp tác quốc tế trong PCUT vú; sàng lọc ung thư vú, cổ tử cung đã và đang triển khai do ngành ung thư điều phối. Tuy nhiên, do điều kiện mạng lưới PCUT còn mỏng, kinh phí hạn hẹp nên tỷ lệ giai đoạn sớm tuy có được cải thiện nhưng vẫn còn khá khiêm tốn. Vấn đề giáo dục sức khỏe cần quan tâm hơn nữa. Cần có sự phối hợp của đa ngành trong công tác PCUT nói chung và sàng lọc phát hiện sớm ung thư ung thư vú, ung thư cổ tử cung nói riêng.

KẾT LUẬN

Trong số 37.945 ca bệnh có xếp loại giai đoạn, 13.103 ca đến khám và điều trị ở giai đoạn sớm (\leq giai đoạn II) chiếm 34,5%. Ung thư gan giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ cao 71,7% sau đến ung thư phế quản phổi giai đoạn muộn chiếm 70,3%. Ung thư dạ dày giai đoạn muộn chiếm 67,5%. Ung thư vú và ung thư cổ tử cung giai đoạn muộn có tỷ lệ thấp nhất (42,2% và 47,1%).

Công tác truyền thông giáo dục sức khỏe và sàng lọc phát hiện sớm ung thư nói chung, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp ung thư vú, và ung thư cổ tử cung nói riêng cần quan tâm và mở rộng.

Số liệu từ nghiên cứu góp phần khẳng định hiệu quả của hoạt động PCUT thuộc chương trình mục tiêu quốc gia giai đoạn 2011-2015 trở về trước qua tỷ lệ người bệnh đến khám và điều trị ung thư ở giai đoạn muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Thuấn, Bùi Diệu, Nguyễn Thị Hoài Nga, & CS (2018); Hiện trạng và tương lai công tác phòng chống ung thư tại Việt Nam. Tạp Chí Y học Việt Nam; Tập 472 tháng 11 Số chuyên đề -2018: 1-9.
2. Nguyễn Trường Giang (2010); Kết quả khảo sát giai đoạn bệnh của một số ung thư thường gặp tại TP Cần Thơ. Tạp Chí Ung Thư học Việt Nam; số I-2010: 145-151.
3. ACCP (2004); Improving Screening Coverage Rates of Cervical Cancer Prevention Programs: A Focus on Communities. Seattle: ACCP; Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 4.
4. Globocan 2018. Cancer Incidence. IARC
5. Tran Van Thuan. Results screening for early detection of cervical cancer in Vietnam in 2008-2010. Viet Nam Pract.Med. 2011;4:5-7
6. Tran Van Thuan, Pham Tuan Anh & etal (2016). Cancer control in Vietnam: Where are we now?. Cancer Control 2016- Cancer care in emerging health systems.
7. World Cancer Report 2014. Geneva: IARC: 2014.

TỔNG KẾT ĐIỀU TRỊ LASER BƯỚU MẠCH MÁU TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TỪ 5/2014 ĐẾN 6/2018

ĐỖ DUY HOÀNG¹, LÊ BÁ PHƯỚC¹, NGUYỄN DUY TRÌ¹, NGUYỄN VIỆT CHIẾN,¹
NGUYỄN QUANG CƯỜNG¹, PHẠM THỊ BÌNH MINH¹, VÕ KHẮC NAM², TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH³

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu mạch máu là một bướu lành tính, thường thấy ở trẻ em, đặc biệt ở trẻ dưới 2 tuổi, có thể tự thoái triển cũng có thể tiến triển nhanh gây nhiều biến chứng. Trước đây, điều trị bướu mạch máu chủ yếu bằng phẫu thuật – tạo hình, xạ trị bằng P³² đều có hiệu quả nhưng bệnh nhân phải chịu đựng những can thiệp nặng nề hơn. Hiện nay, điều trị bướu mạch máu có nhiều đổi mới, đặc biệt với sự phát triển mạnh của các phương pháp kỹ thuật hiện đại mới khiến cho việc điều trị bướu mạch máu ngày càng tiện lợi và dễ dàng hơn, có thể can thiệp sớm hơn và an toàn hơn đối với bệnh nhân, diễn hình như điều trị bằng laser quang động (PDL: Pulsed Dye Laser).

TỔNG QUAN VỀ BƯỚU MẠCH MÁU:

Phân loại

Hiện nay, bướu mạch máu (Hemangioma) được chia thành:

Bướu lành: bướu mạch máu sơ sinh, bầm sinh, u hạt mũ (pyogenic granuloma), bướu mạch máu tế bào hình thoi (spindle cell) và u mạch dạng túi;

Giáp biên: bướu nội mô mạch máu dạng kaposi, bướu nội mô mạch máu dạng lưới, bướu nội mô mạch máu dạng hỗn hợp, U Dabska, và Sarcom Kaposi.

Ác tính: Sarcom mạch máu (angiosarcoma) và bướu nội mô mạch máu dạng biểu mô.

Trong phần này chỉ nói về bướu mạch máu ở trẻ sơ sinh (Infantile Hemangioma – IH):

Bướu mạch máu ở trẻ sơ sinh là bướu mô mềm lành tính thường gặp ở trẻ sơ sinh, thường xuất hiện ngay sau sinh hoặc sau sinh, có diễn tiến tự nhiên theo sự phát triển của trẻ (to dần, “phát triển” nhanh rồi thoái triển).

Các yếu tố nguy cơ

Bướu mạch máu thường thấy ở trẻ gái hơn trai (tỉ lệ 2,4:1), sanh non, nhẹ cân (<1500gr), đa thai, mẹ bị tiền sản giật, nhau tiền đạo và mẹ mang thai tuổi trung niên. Nguyên nhân thường thấy ở bé gái nhiều hơn hiện chưa rõ nhưng có thể liên quan đến sự khác biệt về nội tiết. Tiền căn gia đình có bướu mạch máu cũng được ghi nhận có liên quan.

Xuất huyết âm đạo bất thường và sử dụng progesterone trong 3 tháng đầu thai kì được xem là yếu tố nguy cơ độc lập cho bướu mạch máu ở trẻ sơ sinh.

Lâm sàng

Bướu mạch máu ở trẻ sơ sinh là bướu thường thấy nhất ở trẻ sơ sinh, xảy ra ở khoảng 4% số trẻ em được sinh ra. Xuất hiện từ khoảng 2 tuần tuổi (có khi có sẵn từ lúc sinh) dưới dạng một vùng da bị tái hoặc tấy đỏ, hoặc giãn mao mạch hoặc loét, gợi ý có thể có khả năng thiếu oxy trước khi bướu phát triển.

Bướu mạch máu ở trẻ sơ sinh thường được phân loại theo vùng da bị ảnh hưởng: bướu mạch máu nông, bướu mạch máu sâu và bướu mạch máu hỗn hợp.

Bướu mạch máu nông liên quan đến tổn thương ở lớp nông dưới da, thường có dạng là nang hoặc nốt sần trên bề mặt da và thường có màu đỏ tươi (bớt dâu tây – strawberry lesions).

Bướu mạch máu sâu liên quan đến tổn thương ở lớp sâu dưới da và mô dưới da và thường có dạng nốt sần hoặc khối có màu da hoặc màu tái xanh.

Bướu mạch máu hỗn hợp có tổn thương ở cả 2 phần nông và sâu nên có những đặc điểm của cả 2 loại bướu mạch máu nông và sâu.

Đa phần bướu mạch máu thường là tổn thương đơn độc (80-90%), có một phần nhỏ (15%) xuất hiện nhiều tổn thương. Bướu mạch máu thường xuất

¹ BS. Khoa Y Học hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² ThS.BS. Phó Trưởng Khoa - Điều hành Khoa Y Học hạt Nhân – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ TS.BS. Trưởng Khoa Xạ 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, Trưởng Bộ môn Ung thư ĐHYD TP. HCM

hiện ở vùng đầu – cổ (khoảng 60%), thân mình (25%) và bộ phận sinh dục (15%).

Bướu mạch máu đều được đặc trưng bởi 3 giai đoạn: Phát triển nhanh (8-12 tháng), sau đó là giai đoạn ổn định kéo dài (1-12 năm) và cuối cùng là thoái triển thay thế bởi mô sợi mỡ.

Chẩn đoán

Tốt nhất bằng hỏi bệnh sử và khám lâm sàng. Trong trường hợp chẩn đoán không rõ ràng, các phương tiện hình ảnh học có thể sử dụng là siêu âm Doppler màu mạch máu hoặc chụp cộng hưởng từ. Sinh thiết chỉ nên được xem xét sau khi hỏi bệnh sử, khám lâm sàng và hình ảnh học không xác định rõ ràng bệnh lý.

Phần lớn bướu mạch máu ở trẻ em vô hại (80%), nhưng một số có thể có các biến chứng nguy hiểm trong giai đoạn tăng trưởng nhanh của bướu như loét, chảy máu, nguy cơ biến dạng vĩnh viễn và tổn thương chức năng cơ quan, giảm thị lực và tắc nghẽn đường thở, hoặc suy tim sung huyết. Khi có các biến chứng, các can thiệp điều trị nhanh và tích cực là bắt buộc.

Bướu mạch máu nông có thể bị nhầm lẫn với các bất thường mao mạch (port-wine stains – bớt rượu vang).

PORT-WINE STAINS (PWS – Bớt rượu vang)

PWS là sự bất thường của mạch máu da bề mặt bao gồm cả dị dạng mao mạch/ tiểu mao mạch và giãn mao mạch. Một số là đa sang thương và có kết hợp với các hội chứng liên quan đến các đột biến di truyền đã biết. Những rối loạn di truyền này hiếm khi gặp phải bởi các nhà giải phẫu bệnh.

PWS ảnh hưởng đến nhánh mắt của dây thần kinh sinh ba thường gắn liền với bất thường tiểu mao mạch của màng mềm cùng bên và mắt, dẫn tới các rối loạn cảm giác được gọi là hội chứng Sturge-Weber (SWS). Các biểu hiện đa dạng của PWS và hội chứng Sturge-Weber từ lâu đã gợi ý khả năng chuyển đoạn do đột biến của cơ thể của các gen gây chết tế bào khác. Gần đây, đột biến gen là nguyên nhân của hầu hết, và có thể tất cả, các trường hợp hội chứng Sturge-Weber và PWS chưa có biểu hiện lâm sàng ở đầu và cổ được phát hiện - một đột biến được kích hoạt trong gen GNAQ.

Điều trị

Đối với bướu mạch máu nông ở thân mình hoặc chi, tiến triển chậm, có thể dùng biện pháp “chờ và xem”. Hiện nay không khuyến khích sử dụng biện pháp “chờ và xem” trong điều trị bướu mạch máu.

Nhưng vẫn ưu tiên can thiệp nếu bướu mạch máu có các yếu tố

- Bướu mạch máu vùng mặt, đặc biệt quanh hốc mắt, quanh miệng, và các vùng ở tai, môi, mũi.

- Bướu mạch máu ở tuyến vú và ở bộ phận sinh dục, đặc biệt quanh âm đạo, lỗ niệu đạo và da hậu môn.

- Tăng trưởng nhanh, xâm nhập lan tràn bất cứ vị trí nào trên giải phẫu.

- Bệnh u mạch máu lan tràn xâm nhập hoặc xuất hiện ở nội tạng.

Các phương pháp điều trị bướu mạch máu

Biện pháp cơ học: Hiện nay ít được áp dụng do để lại sẹo trên da.

Tắc mạch: Thường dùng đối với bướu mạch máu nội tạng (gan thường gặp) có suy tim sung huyết hoặc xuất huyết nặng từ khối bướu mạch máu bị loét.

Tia X: Hiện nay không còn áp dụng do các tia ion hóa cao có thể gây đột biến thứ phát và bệnh ung thư.

Liệu pháp làm lạnh: Hiện nay không còn sử dụng do các biến chứng có thể gặp là giảm sắc tố da, tạo sẹo hoặc xơ teo vùng da.

Laser liệu pháp: Do sự hấp thu chính xác từng bước sóng ở da và dưới da, liệu pháp laser là một phương pháp an toàn và hiệu quả để điều trị bướu mạch máu bẩm sinh ở trẻ em trong khi giảm thiểu đáng kể tác dụng phụ. Vài thử nghiệm lâm sàng đã cho kết quả tích cực. Điều trị laser sớm và cẩn thận trở nên cần thiết, khi mà bướu mạch máu có thể được điều trị ở giai đoạn sớm hoặc có triệu chứng để tránh sự lớn lên của bướu.

Hóa trị

Chích xơ: Là một biện pháp an toàn và hiệu quả. Tuy nhiên, đối với bướu mạch máu ở trẻ em hoặc bướu nội mô mạch máu bẩm sinh, thường có những vi tuần hoàn bàng hệ mà không cho phép điều trị chích xơ mà thuốc không đi vào hệ tuần hoàn. Ở trẻ sơ sinh, ngay cả với nồng độ thấp của thuốc cũng có thể gây viêm cơ tim. Tổn thương ở mắt nếu gây tắc mạch thì có thể gây mù vĩnh viễn. Vì những lí do này, người ta thay thế hoàn toàn chích xơ bằng các phương pháp điều trị laser khác nhau.

Thuốc bôi tại chỗ: Nguyên tắc hoạt động bằng cách phá hủy lớp biểu mô, kèm theo một phản ứng viêm thứ phát trong chính bướu mạch máu. Do đó, sẽ có thể để lại sẹo. Trong bướu nội mô mạch máu

bẩm sinh, do các rào cản biểu bì nên phương pháp này không hiệu quả.

Phẫu thuật: Nếu bثور mạch máu gây tắc nghẽn hoàn toàn trực thị giác hoặc bثور mạch máu loét chảy máu nghiêm trọng, phẫu thuật cắt bỏ bثور ngay lập tức là cần thiết. Tuy nhiên, tái phát sớm tại chỗ có thể xảy ra.

Đối với bثور mạch máu trẻ em đã phát triển lâu, thông thường sẽ thấy sự thay thế mô sợi mỡ hoặc mô đệm sau khi quá trình thoái triển diễn ra. Đôi khi, quá trình thoái triển sẽ gây không mọc lông, tóc (đặc biệt đối với bثور mạch máu ở vùng đầu). Do điều trị sớm để ngăn ngừa sự phát triển của bثور, chỉ định phẫu thuật đã giảm đi.

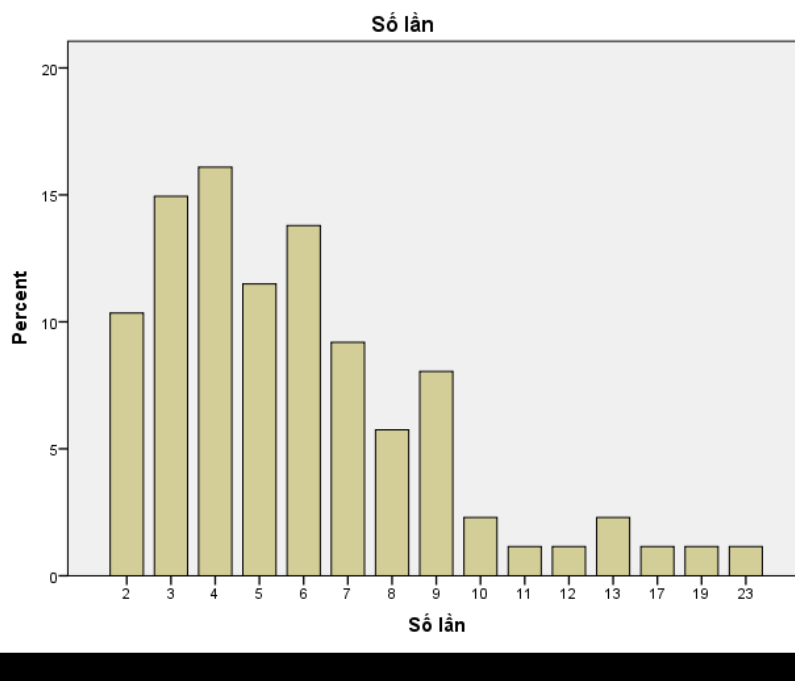
TỔNG KẾT ĐIỀU TRỊ LASER Bثور MẠCH MÁU TẠI BỆNH VIỆN UNG Bثور TỪ 5/2014 ĐẾN 6/2018

Số lượng cases bệnh viện tiếp nhận điều trị trong khoảng thời gian từ 5/2014 đến 6/2018 là hơn

150 cases với số lần điều trị hơn 600 lần. Nhưng trong đó có một số trường hợp chỉ đến điều trị một lần duy nhất, sẽ không liệt kê trong nghiên cứu này vì không thể đánh giá hiệu quả điều trị ở bệnh nhân này.

Số lượng cases trong nghiên cứu: 87 cases: 74 cases chẩn đoán là bثور mạch máu, 13 cases chẩn đoán Port - wine stains. Về độ tuổi: Bệnh nhân dưới 15 tuổi chiếm đa số (70%), còn lại là trên 15 tuổi (30%).

Số lần điều trị trung bình: 6 lần. Trung vị là 5 lần, đa số điều trị 4-6 lần. Có 1 case điều trị nhiều nhất là 23 lần.



Tiêu chí đánh giá đáp ứng điều trị

So sánh về mặt biểu hiện dựa trên sự suy giảm kích thước, độ dày, màu sắc của bثور mạch máu giữa trước và sau mỗi đợt điều trị. Đánh giá lại sau khi kết thúc điều trị (hoặc tới thời gian kết thúc nghiên cứu).

Đánh giá đáp ứng điều trị tốt (Giảm còn dưới 30% so với tổn thương ban đầu): 48/87 cases (55,17%).

Đáp ứng điều trị rất tốt (Giảm còn dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 19/87 cases (21,83%).

Đáp ứng điều trị rất kém (Giảm dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 10/87 cases (11,49%).

Có 1 case bثور mạch máu vỡ bثور sau điều trị lần 1, phải chuyển hướng điều trị.

Riêng với bướu mạch máu

Đánh giá đáp ứng điều trị tốt (Giảm còn dưới 30% so với tổn thương ban đầu): 37/74 cases (50,00%).

Đáp ứng điều trị rất tốt (Giảm còn dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 18/74 cases (24,32%).

Đáp ứng điều trị rất kém (Giảm dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 10/74 cases (13,51%).

Đối với Port-wine stains

Đánh giá đáp ứng điều trị tốt (Giảm còn dưới 30% so với tổn thương ban đầu): 11/13 cases (84,62%).

Đáp ứng điều trị rất tốt (Giảm còn dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 1/13 cases (7,69%).

Đáp ứng điều trị rất kém (Giảm dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 1/13 cases (7,69%).

Đối với bệnh nhân dưới 15 tuổi

Đánh giá đáp ứng điều trị tốt (Giảm còn dưới 30% so với tổn thương ban đầu): 39/61 cases (63,93%).

Đáp ứng điều trị rất tốt (Giảm còn dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 18/61 cases (29,50%).

Đáp ứng điều trị rất kém (Giảm dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 7/61 cases (11,47%).

Đối với bệnh nhân trên 15 tuổi

Đánh giá đáp ứng điều trị tốt (Giảm còn dưới 30% so với tổn thương ban đầu): 9/26 cases (34,61%).

Đáp ứng điều trị rất tốt (Giảm còn dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 1/26 cases (3,84%).

Đáp ứng điều trị rất kém (Giảm dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 5/26 cases (19,23%).

Đối với bệnh nhân bướu mạch máu dưới 15 tuổi

Đánh giá đáp ứng điều trị tốt (Giảm còn dưới 30% so với tổn thương ban đầu): 39/53 cases (73,58%).

Đáp ứng điều trị rất tốt (Giảm còn dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 18/53 cases (33,96%).

Đáp ứng điều trị rất kém (Giảm dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 9/53 cases (16,98%).

Đối với bệnh nhân bướu mạch máu trên 15 tuổi

Đánh giá đáp ứng điều trị tốt (Giảm còn dưới 30% so với tổn thương ban đầu): 4/20 cases (20,00%).

Đáp ứng điều trị rất tốt (Giảm còn dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 1/20 cases (5,00%).

Đáp ứng điều trị rất kém (Giảm dưới 10% so với tổn thương ban đầu): 4/20 cases (20,00%).

Một số hình ảnh minh họa



Trước điều trị



Sau 6 lần điều trị



Trước điều trị



Sau 6 lần điều trị



Trước điều trị



Sau 7 lần điều trị



Trước điều trị



Sau 10 lần điều trị



Trước điều trị



Sau 3 lần điều trị



Trước điều trị



Sau 6 lần điều trị



Bệnh nhân đang được điều trị Laser



Máy laser đang điều trị tại BVUB TP.HCM.

KẾT LUẬN

Điều trị laser đối với bệnh lý bثور mạch máu tại Bệnh viện Ung Bثور có hiệu quả tương đối tốt (55%), tỉ lệ đáp ứng kém với điều trị cũng vẫn còn đáng kể (11%).

Đối với nhóm bệnh nhân dưới 15 tuổi, tỉ lệ đáp ứng tốt điều trị cao (64%), cao hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân trên 15 tuổi (34%). Tỉ lệ đáp ứng kém với điều trị ở bệnh nhân trên 15 tuổi cao hơn rõ rệt so với ở nhóm bệnh nhân dưới 15 tuổi (19% > 11%).

Riêng với nhóm bệnh lý bثور mạch máu: Đáp ứng điều trị là tốt (50%), đặc biệt cải thiện đối với bệnh nhân dưới 15 tuổi (74%), tỉ lệ đáp ứng tốt đối với bệnh nhân trên 15 tuổi (chỉ còn 20%). Tỉ lệ đáp ứng kém ở 2 nhóm trên 15 tuổi và dưới 15 tuổi cũng tương đối như nhau (20% và 17%).

Đối với nhóm bệnh lý Port-wine stains: Điều trị laser đáp ứng tốt chiếm tỉ lệ rất cao.

Đối với bثور mạch máu cũng như Port-wine stains nên ưu tiên điều trị sớm bằng laser để đạt hiệu quả tốt nhất, có thể khỏi hoàn toàn. Còn đối với bệnh nhân trên 15 tuổi cần can thiệp thêm

bằng phương pháp khác, không chỉ sử dụng laser đơn thuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. BS. Hoàng Văn Minh – Thường thức bệnh u máu (2018).
2. Nguyễn Thị Hòa, (2003), “Điều trị bثور mạch máu ngoài da ở trẻ em bằng đồng vị phóng xạ P32”, Luận văn tốt nghiệp BSKII, Đại học Y Dược Tp.HCM
3. Hoàng Văn Minh và CS, (2013), “Khảo sát tác dụng của dung dịch Timolol maleate 0,5% thoa tại chỗ trên trẻ nữ nhi bị u máu vùng da đầu”, Đại học Y Dược TP.HCM
4. Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi (eds.) - Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment 2nd edition (2015).
5. Chapas A.M, Eickhorst K, Geronemus R (2007), “Laser & Skin Surgery Center of New York”, Lasers in Surgery and Medicine
6. Anderson R R (2006) "Infant hemangiomas: A controversy worth solving". Lasers in Surgery and Medicine, 38 (2), 92-93.

7. Chan H, C McKay, S Adams, O Wargon (2013) "RCT of Timolol Maleate Gel for Superficial Infantile Hemangiomas in 5-to 24-Week-Olds". *Pediatrics*, 131 (6), e1739-e1747.
8. Drolet B A, N B Esterly, I J Frieden (1999) "Hemangiomas in Children". *New England Journal of Medicine*, 341 (3), 173-181.
9. Guo S, N Ni (2010) "Topical Treatment for Capillary Hemangioma of the Eyelid Using {beta}-Blocker Solution". *Archives of ophthalmology*, 128 (2), 255.
10. Moehrle M, C Léauté-Labrèze, V Schmidt, M Röcken, C F Poets, R Goelz (2012) "Topical timolol for small hemangiomas of infancy". *Pediatr Dermatol*,
11. Tay Y K, S K Tan (2012) "Treatment of infantile hemangiomas with the 595-nm pulsed dye laser using different pulse widths in an Asian population". *Lasers in Surgery and Medicine*, 44 (2), 93-96.

ĐÁNH GIÁ TÌNH HÌNH NHIỄM KHUẨN BỆNH VIỆN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HỒ CHÍ MINH NĂM 2018

LÊ TRUNG¹, NGUYỄN VĂN VĨNH², HUỖNH HOA HẠNH³, NGUYỄN THỊ KHÁNH NGỌC⁴

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) là một trong những vấn đề y tế toàn cầu, làm gia tăng tỉ lệ bệnh tật, tử vong, kéo dài thời gian nằm viện, gia tăng sự đề kháng thuốc kháng sinh cũng như chi phí điều trị cho người bệnh. Bệnh nhân ung thư dễ mắc các bệnh lý nhiễm trùng hơn so với các bệnh nhân khác. Hệ miễn dịch của người bệnh bị suy giảm do đặc điểm bệnh lý ác tính, tác dụng phụ của phương pháp điều trị đặc hiệu, các thủ thuật can thiệp cũng như những yếu tố môi trường xung quanh. Dữ liệu về NKBV trên nhóm đối tượng này vẫn còn rất hạn chế.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ NKBV và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân ung thư.

Phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện từ tháng 5 đến tháng 10 năm 2018 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Tổng số 718 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu. Thu thập số liệu dựa vào hồ sơ bệnh án, nhiễm khuẩn sau 48 giờ nhập viện được xem là NKBV. Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân loại dựa vào quyết định số 3916/QĐ-BYT năm 2017 về hướng dẫn kiểm soát nhiễm khuẩn trong cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.

Kết quả: Tỷ lệ NKBV là 6,69%. Nhiễm khuẩn đường hô hấp thường gặp nhất (41,67%), nhiễm khuẩn đường tiết niệu có tỉ lệ bằng nhiễm khuẩn vết mổ (14,58%), da, mô mềm (12,50%), thấp nhất là nhiễm khuẩn huyết (6,25%). Tác nhân gây bệnh thường gặp nhất là *Escherichia coli* (28,57%), *Alpha hemolytic Streptococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (14,29%). 75% vi khuẩn *Escherichia coli* sinh men beta lactamase. Phân tích các biến số hóa trị, thời gian nằm viện, đặt catheter mạch máu, thở máy và đặt ống thông dạ dày có liên quan đến NKBV.

Kết luận: Đưa ra kết quả ban đầu về tỉ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện, yếu tố nguy cơ và các tác nhân gây NKBV, đề ra các giải pháp can thiệp cần thiết nhằm làm giảm gánh nặng NKBV trên bệnh nhân ung thư.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn bệnh viện, nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc y tế, ung thư.

ABSTRACT

Assessment nosocomial infections at Ho Chi Minh City Oncology Hospital 2018

Background: Nosocomial Infections (NIs) are one of the most significant medical problems, with the increase in morbidity, mortality rates, hospital stay, resistance antibiotic as well as health care costs. Cancer patients are more susceptible than others to NIs due to their immunosuppression from malignant diseases, treatments, invasive technologies and invironmental factors. However, there are few data about NIs in patients with cancer available.

Objectives: The aim of this study was to describe the prevalences of NIs and risk factors associated with NIs in cancer patients.

Methods: An across surveillance study from May through October 2018 was performed in Ho Chi Minh Oncology Hospital. A total of 718 cancer inpatients were included in this study. Patient characteristics and clinical data were obtained from a medical record database, infections were regarded as NIs if its symptom appeared 48 hours after hospital admission. Decision No.3916/QĐ-BYT dated August 28th, 2017 of the Ministry of Health on approval for Guidelines on Infection control in health care facilities were used as standard definition for NIs.

¹ ThS.BSCKI. Trưởng Khoa Kiểm soát Nhiễm khuẩn - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² DSCKI. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³ BS. Khoa Kiểm soát Nhiễm khuẩn - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁴ Điều dưỡng Trưởng Khoa Kiểm soát Nhiễm khuẩn - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Results: The overall prevalence of NI was 6,69%. The most frequent episodes of infection were respiratory (41,67%), followed up by urinary tract and surgical site (14,58% each), skin and tissue infection (12,50%), bacteremia (6,25%). The most frequent causative agents of NI were: *Escherichia coli* (28,57%), follow up by Alpha hemolytic *Streptococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (14,29% each). Over 75% of *Escherichia coli* produced beta lactamase. Variables analyzed as risk factors includes chemotherapy, hospitalized times, intravascular catheter, mechanical ventilation and orogastric tube.

Conclusion: These results provide NIs rates, risk factors and common pathogens in observed cancer patients, suggest the necessity for prevention strategy in oncology hospitals in order to reduce the burden of Nis.

Keywords: nosocomial infection, healthcare associated infection, cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức Y Tế Thế Giới (WHO), tỉ lệ hiện mắc nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) chung năm 2010 trên thế giới là 10,1% (dao động từ 5,7% đến 19,1%)⁽¹⁸⁾ Tỉ lệ này tại các quốc gia phát triển và đang phát triển lần lượt là 7% và 10%⁽¹⁰⁾ Mỗi năm, NKBV làm tiêu tốn khoản 6,5 tỉ đô la tại Mỹ, 7 tỉ euro và kéo dài thêm 16.000 ngày nằm viện tại châu Âu^(17,18) Riêng tại các quốc gia đang phát triển, dữ liệu về gánh nặng bệnh tật cũng như tài chính do NKBV gây ra vẫn còn rất hạn chế. Hơn 50% số nghiên cứu về NKBV có chất lượng nghiên cứu thấp, dẫn đến tỉ lệ NKBV từ các nghiên cứu này không phản ánh được tình hình NKBV thực tế⁽⁹⁾.

Tại Việt Nam, tỉ lệ NKBV năm 2008 là 7,8%⁽¹⁵⁾. Tỉ lệ NKBV có thể lên tới 20%–30% ở những khu vực có nguy cơ cao như hồi sức tích cực, sơ sinh, ngoại khoa,...⁽²⁾ Nghiên cứu về NKBV đã được thực hiện tại nhiều bệnh viện⁽³⁻⁶⁾. Kết quả khảo sát tình hình NKBV sau 11 năm triển khai chương trình KSNK (2006-2011) tại BV Nhi Đồng 1 cho thấy tỉ lệ NKBV giảm dần qua các năm (2006: 9%; 2010: 4,5%; 2016: 3,7%). Tại bệnh viện Chợ Rẫy, NKBV có thể làm kéo dài thời gian điều trị thêm 15 ngày, viện phí phát sinh thêm ước tính khoảng 2.900.000/ca.

Ung thư là một trong những bệnh lý ác tính có thể làm suy giảm khả năng miễn dịch của người bệnh, tác dụng phụ từ các phương pháp điều trị trong ung thư làm cho người bệnh dễ bị nhiễm trùng⁽¹¹⁾. Hiện nay, có rất ít dữ liệu về NKBV trên bệnh nhân ung thư. Một vài nghiên cứu cho thấy tỉ lệ hiện mắc NKBV trên bệnh nhân ung thư dao động từ 9%-12%^(13,14). Những bệnh nhân nhập viện để truyền tế bào gốc tạo máu, có tỉ lệ mới mắc NKBV trong giai đoạn giảm bạch cầu là 2,9–46,3/1000 bệnh nhân- ngày⁽¹¹⁾

Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM là bệnh viện hạng I với qui mô khoảng 1300 giường. Tuy nhiên, công tác KSNK tại bệnh viện vẫn còn nhiều bất cập. Bệnh nhân đông, cơ sở chật hẹp, môi trường bệnh

viện quá tải, đặc điểm bệnh lý, tác dụng phụ của phương pháp điều trị là một trong những nguyên nhân có thể dẫn đến NKBV. Từ những phân tích trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn bệnh viện tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM năm 2018”. Đây chính là cơ sở giúp chúng tôi có các biện pháp can thiệp kịp thời, nhằm giảm tỉ lệ NKBV, nâng cao nhận thức của NVYT về ngăn ngừa NKBV trong thực hành khám chữa bệnh tại bệnh viện Ung Bướu TP HCM.

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định tỉ lệ hiện mắc NKBV và các yếu tố liên quan trên BN ung thư

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả.

Thời gian

1/5/2018 – 31/10/2018

Địa điểm

BV Ung Bướu TP. HCM

Cỡ mẫu

Trong tuần điều tra, có tất cả 911 bệnh nhân điều trị nội trú. Trong đó có 124 trường hợp (13,6%) nhập viện <48 giờ, 69 trường hợp (7,6%) không tìm được hồ sơ sau 2 lần quay lại khoa →cỡ mẫu điều tra: 718 bệnh nhân.

Dân số nghiên cứu

Bệnh nhân nhập viện điều trị nội trú trong thời gian nghiên cứu tiến hành.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân nhập viện trên 48 giờ kể cả những BN xuất viện trong ngày điều tra.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN nhập viện dưới 48 giờ hoặc không tìm được hồ sơ sau 2 lần quay lại khoa.

Thu thập dữ liệu

Dựa vào danh sách bệnh nhân của mỗi khoa trong ngày điều tra. Thu thập dữ liệu từ hồ sơ bệnh án, điền vào phiếu điều tra soạn sẵn.

Tiêu chuẩn xác định NKBV

Dựa theo quyết định số 3916/QĐ-BYT năm 2017 về hướng dẫn kiểm soát nhiễm khuẩn trong cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.

Phân tích thống kê

Nhập liệu bằng Epidata 3.1 và xử lý số liệu bằng Stata 13.0.

Thống kê mô tả

Tần số và tỷ lệ phần trăm đối với các biến số định tính, trung bình và độ lệch chuẩn với các biến số định lượng có phân phối bình thường, trung vị và khoảng tứ phân vị với các biến số định lượng có phân phối không bình thường.

Thống kê phân tích

Phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu so sánh thời gian nằm viện giữa 2 nhóm BN có và không có NKBV, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Phép kiểm χ^2 , phương trình hồi quy Logistic để phân tích mối liên quan giữa đặc tính mẫu với NKBV.

KẾT QUẢ

Đặc tính mẫu

Độ tuổi trung bình của cỡ mẫu điều tra là 50,94, số bệnh nhân (BN) nữ nhiều gấp 2 lần BN nam, ngày nằm viện trung bình là 13 ngày. Vú và cổ tử cung là 2 ung thư chiếm tỉ lệ cao nhất (16,57% và 15,04%). Khoảng ¾ số BN đã được điều trị đặc hiệu, hóa trị, phẫu trị là 2 phương pháp chiếm tỉ lệ cao nhất (50,39 % và 40,23%). Gần 60% bệnh nhân có thực hiện các thủ thuật xâm lấn, ¾ trong số này đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại biên. (Bảng 1)

Bảng 1. Đặc tính mẫu nghiên cứu (N=718)

Đặc tính mẫu	N (%)
Tuổi	50,94 ± 16,13
Nữ giới	481 (67,0)
Ngày nằm viện	13 (6 – 61)
Vị trí ung thư	
Bướu đặc	
Vú	119 (16,57)
CTC	108 (15,04)

Đầu - cổ	90 (12,53)
Đường ruột	54 (7,52)
Buồng trứng, âm đạo	53 (7,38)
Thực quản	39 (5,44)
Khác	38 (5,29)
Giáp	29 (4,04)
Sarcom	26 (3,62)
Phế quản-phổi	26 (3,62)
Dạ dày, gan, mật, tụy	29 (4,04)
Chưa xác định	11 (1,53)
K di căn CRNP	10 (1,39)

Bệnh lý huyết học	
Lymphom	64 (8,91)
Bạch cầu cấp	22 (3,06)

Điều trị đặc hiệu (n=512)	
Hóa trị	258 (50,39)
Phẫu thuật	206 (40,23)
Xạ trị	145 (28,32)
Nội tiết	8 (1,56)
lod 131	7 (1,37)

Thủ thuật can thiệp (n=418)	
Catherter MMNB	318 (76,08)
Thở Oxy qua mũi miệng	85 (20,33)
Đặt thông tiểu	75 (17,94)
Dẫn lưu vết mổ, màng phổi	59 (14,11)
Nội khí quản	58 (13,88)
Đặt ống thông dạ dày	37 (8,85)
Thở máy	15 (3,59)
Catherter MMTT	9 (2,16)
Mở khí quản	8 (1,91)

a: Bướu HTK trung ương, u sau phúc mạc, bướu lành, bướu đường tiết niệu-sinh dục

Nhiễm khuẩn bệnh viện

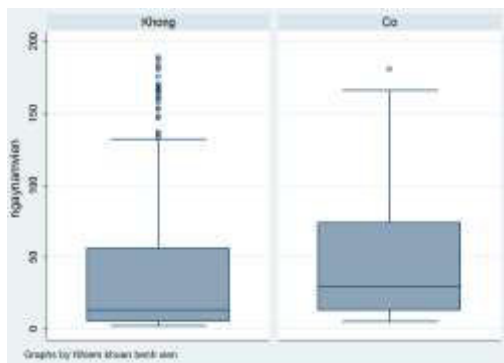
Tỉ lệ NKBV trong đợt điều tra cắt ngang là 6,69%, 3 loại nhiễm khuẩn thường gặp nhất theo thứ tự: NK hô hấp, NK tiết niệu và NK vết mổ (41,67%, 14,58%, 14,58%). (Bảng 2) Các khoa thuộc khối Nội và khối Xạ có tỉ lệ NKBV cao gần gấp đôi so với các khoa thuộc khối Ngoại (7,8%, 7,1% so với 3,9%). Những bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn bệnh viện có thời gian nằm viện trung bình là 30 ngày, nhiều hơn 17 ngày so với những bệnh nhân không mắc NKBV, có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

Bảng 2. Các loại nhiễm khuẩn phân theo vị trí

Các loại nhiễm khuẩn	n(%)
Nhiễm khuẩn hô hấp	20 (41,67)
Nhiễm khuẩn tiết niệu	7 (14,58)
Nhiễm khuẩn vết mổ	7 (14,58)
Nhiễm khuẩn da, mô mềm	6 (12,50)
Nhiễm khuẩn huyết	3 (6,25)
Nhiễm nấm	3 (6,25)
Nhiễm khuẩn tiêu hóa	2 (4,17)
Tổng	48 (100)

Các chủng vi sinh vật thường gây NKBV.

Có 29 trường hợp có thực hiện cấy vi sinh trong tuần điều tra. Gần 50% số mẫu cấy có kết quả dương tính. Escherichia coli gặp nhiều nhất (28,57%), 75% vi khuẩn E. Coli gây NKBV có sinh men ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase), chưa tìm thấy chủng vi khuẩn kháng MRSA và VRE.



Hình 1. Thời gian nằm viện trung bình giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có nhiễm khuẩn bệnh viện

Các yếu tố liên quan đến NKBV

Mô hình hồi qui Logistic cho thấy thời gian nằm viện, hóa trị, thở máy, catheter mạch máu trung tâm, catheter mạch máu ngoại biên, đặt ống thông dạ dày có mối liên quan đến NKBV với $p < 0,05$. Tỷ lệ NKBV ở nhóm nằm viện dưới 1 tuần, từ 1 - 2 tuần và trên 2 tuần lần lượt là 1,99%, 9,09% và 9,25%. Có mối liên quan có tính khuynh hướng giữa thời gian nằm viện và tỷ lệ mắc NKBV. Thời gian nằm viện càng lâu thì tỷ lệ mắc NKBV càng cao ($p = 0,001$). Ở nhóm BN có hóa trị trong vòng 3 tháng tính đến ngày điều tra, tỷ lệ NKBV là 8,53%, nhóm không có hóa trị là 3,54%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,018$ ($p < 0,05$). Những BN có hóa trị có tỷ lệ NKBV cao gấp 2,40 lần những BN không có hóa trị với KTC 95% từ 1,13 đến 5,12). Tương tự, tỷ lệ NKBV ở nhóm BN đặt catheter MMTT là 33,33%, nhóm không đặt catheter MMTT là 6,57%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$ ($p < 0,05$). Những BN có đặt catheter MMTT có tỷ lệ NKBV cao gấp 5,07 lần so với nhóm không đặt catheter MMTT với KTC 95% từ 1,87 đến 13,70. Nhóm BN có thở máy có tỷ lệ NKBV cao gấp 3,11 lần nhóm BN không thở máy, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,042$, KTC 95% từ 1,05 đến 9,15. Nhóm BN có đặt ống thông dạ dày có tỷ lệ NKBV cao gấp 2,69 lần nhóm BN không đặt ống thông, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,020$, KTC 95% từ 1,17 đến 6,19. Nhóm BN có đặt catheter MMNB có tỷ lệ NKBV cao gấp 0,36 lần nhóm BN không đặt catheter MMNB, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$, KTC 95% từ 0,18 đến 0,32.

Bảng 3. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn bệnh viện và đặc tính mẫu bằng mô hình hồi qui Logistic (N=718)

Đặc điểm	NKBV		Giá trị p	PR (KTC 95%)
	Có (%)	Không (%)		
Giới tính				
Nam	18 (7,59)	219 (92,41)	0,493	0,92 (0,74 – 1,16)
Nữ	30 (6,24)	451 (93,76)		
Nhóm tuổi				
< 18	6 (13,95)	37 (86,05)		1
18 – 45	11 (6,55)	157 (93,45)	0,175	0,46 (1,17 – 1,27)
46 – 60	21 (7,07)	276 (92,93)		0,51 (0,20 – 1,26)
> 60	10 (4,76)	200 (95,24)		0,34 (0,12 – 0,94)

HUYẾT HỌC - TỔNG QUÁT

Ngày nằm viện				
< 1 tuần	5 (1,99)	246 (98,01)	0,001*	1
1 – 2 tuần	11 (9,09)	110 (90,91)		4,92 (1,67 – 14,49)
> 2 tuần	32 (9,25)	314 (90,75)		5,01 (1,93 – 13,05)
Hóa trị				
Có	22 (8,53)	236 (91,47)	0,018	2,40 (1,13 – 5,12)
Không	9 (3,54)	245 (96,46)		
Xạ trị				
Có	8 (5,52)	137 (94,48)	0,749	0,91 (0,49 – 1,67)
Không	23 (6,27)	344 (93,73)		
Phẫu trị				
Có	11 (5,34)	195 (94,66)	0,578	0,88 (0,54 – 1,42)
Không	20 (6,54)	286 (93,46)		
Catheter MMTT				
Có	3 (33,33)	6 (66,67)	0,002	5,07 (1,87 – 13,70)
Không	27 (6,57)	384 (93,43)		
Đặt thông tiểu				
Có	7 (9,33)	68 (90,67)	0,412	1,34 (0,68 – 2,65)
Không	23 (6,65)	323 (93,35)		
Thở máy				
Có	3 (20,00)	12 (80,00)	0,042	3,11 (1,05 – 9,15)
Không	26 (6,42)	379 (93,58)		
Nội khí quản				
Có	3 (5,17)	55 (94,83)	0,572	0,73 (0,24 – 2,20)
Không	26 (7,20)	335 (82,80)		
Mở khí quản				
Có	1 (12,50)	7 (87,50)	0,530	1,92 (0,24 – 15,08)
Không	28 (6,81)	383 (93,19)		
Ống thông dạ dày				
Có	6 (16,22)	31 (83,78)	0,020	2,69 (1,17 – 6,19)
Không	23 (6,02)	359 (93,98)		

*Kiểm định chi bình phương khuynh hướng

BÀN LUẬN

Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện

Tỷ lệ NKBV tại BV Ung Bướu TP.HCM năm 2018 là 6,69%, thấp hơn so với năm 2017 (20,16%), năm 2016 (11,48%). Có thể là do năm nay, nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành chặt chẽ hơn, tổ giám sát được tập huấn trước lấy mẫu và trực tiếp lên khoa lâm sàng lấy mẫu toàn bộ. Các năm trước, mạng lưới KSNK tại các khoa lâm sàng tự điền

phiếu điều tra và gửi về cho khoa KSNK. Tuy nhiên, tỷ lệ này vẫn còn cao hơn một số BV khác trong cả nước: BV Nhi Đồng 1 năm 2016 (3,7%), BV Quân Đội 108 năm 2015 (3,86%), BV Hoàn Mỹ Sài Gòn năm 2015 (3,6%).

Rotstein C và cộng sự theo dõi liên tục 20 tháng trên 5031 BN ung thư, tỷ lệ hiện mắc NKBV là 12%, tỷ lệ mới mắc là 6,27/1000 bệnh nhân-ngày. Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới thường gặp nhất, tiếp theo là nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn vết mổ và

nhiễm khuẩn đường tiết niệu⁽¹⁴⁾. Một nghiên cứu khác của Robinson GV và cộng sự trên 7714 BN ung thư cho thấy tỉ lệ này là 9,3% (cao nhất là nhiễm khuẩn đường tiết niệu (2,6%), nhiễm khuẩn huyết (2,2%), nhiễm khuẩn vết mổ và nhiễm khuẩn đường hô hấp đều chiếm tỉ lệ 1,9%)⁽¹³⁾. Tại Trung tâm điều trị Ung thư Lyons của Pháp, Coullioud D và cộng sự nhận thấy có đến 11,29 ca mắc NKBV/1000 bệnh nhân - ngày, tỉ lệ này đặc biệt cao hơn ở nhóm BN mắc bệnh nhân lymphoma (20,24 nhiễm khuẩn/1000 bệnh nhân - ngày). Bệnh nhân mắc bệnh lý bạch cầu cấp có tỉ lệ mới mắc NKBV cao nhất (30,49 nhiễm khuẩn/1000 bệnh nhân-ngày), tiếp theo là ung thư xương - khớp (27,27 nhiễm khuẩn/1000 bệnh nhân- ngày), ung thư gan (26,58 nhiễm khuẩn/1000 bệnh nhân - ngày)⁽¹⁴⁾.

Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm khuẩn bệnh viện

Nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy được mối liên quan giữa thời gian nằm viện, hóa trị và một số thủ thuật xâm lấn có mối liên quan với nhiễm khuẩn bệnh viện.

Theo đó, thời gian nằm viện có mối liên quan có tính khuynh hướng với tỉ lệ mắc NKBV. Thời gian nằm viện càng lâu thì khả năng mắc NKBV của người bệnh càng tăng. Nghiên cứu của Trần Thị Hà Phương thực hiện tại BV Đa Khoa Đồng Nai chỉ ra rằng nhóm bệnh nhân nằm viện <14 ngày có tỉ lệ mắc NKBV là 2,4%, riêng nhóm nằm viện trên >14 ngày, tỉ lệ này tăng lên đến 24,2%⁽⁴⁾. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những BN nằm viện trong vòng 2 tuần, tỉ lệ mắc NKBV bằng 5,93 những BN chỉ nằm viện 7 ngày. Tỉ lệ này tăng cao đến 13,67 lần nếu BN nằm viện trên 2 tuần. Thời gian nằm viện càng lâu, BN càng có nguy cơ tiếp xúc với các tác nhân gây NKBV, có thể phải thực hiện nhiều thủ thuật can thiệp, hoặc là những BN nặng, có nhiều bệnh kết hợp, hệ miễn dịch bị suy giảm dẫn đến dễ mắc NKBV hơn. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của một số tác giả khác trong và ngoài nước^(1,8).

Trong mô hình hồi qui đơn biến, chúng tôi cũng nhận thấy nhóm bệnh nhân hóa trị có tỉ lệ mắc NKBV cao hơn so với nhóm không hóa trị. Nghiên cứu theo dõi trong vòng 3 năm (2014 - 2017) của Li trên 109 BN mắc bệnh lý bạch cầu cấp cho thấy hơn phân nửa số BN trong nhóm này (69,92%) mắc NKBV sau khi được điều trị đặc hiệu bằng hóa chất. Nhóm bệnh nhân trên 40 tuổi, nhập viện vào mùa xuân và mùa hè, dùng corticoid, hóa trị liều cao, giảm các dòng tế bào máu thì sau hóa trị dễ mắc NKBV hơn so với nhóm còn lại⁽¹²⁾. Một nghiên cứu theo dõi khác của Wang cho thấy thời gian sống còn của BN ung thư phổi không tế bào nhỏ, có hóa trị và

mắc NKBV là 5 tháng, trong khi đó cùng đối tượng này nhưng không mắc NKBV, thời gian sống còn là 8,5 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ⁽¹⁶⁾.

Đối với BN ung thư, tác dụng phụ của phương pháp điều trị làm hệ miễn dịch bị suy giảm nghiêm trọng và kéo dài, vì vậy dễ mắc các bệnh lý nhiễm khuẩn. Trong nhiều trường hợp, tình trạng nhiễm khuẩn là do các thủ thuật xâm lấn⁽¹⁹⁾. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BN mắc NKBV có liên quan đến thở máy, đặt ống thông dạ dày và catheter mạch máu. Như vậy, những BN có thực hiện thủ thuật xâm lấn và hỗ trợ hô hấp có khả năng mắc NKBV cao hơn nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo Phạm Lê Tuấn và cộng sự nghiên cứu về tình hình NKBV tại một số BV ở Hà Nội năm 2007 cũng cho thấy đặt nội khí quản, mở khí quản ra da, đặt ống thông tiểu có liên quan đến NKBV⁽⁷⁾. Gần 20% bệnh nhi ung thư mắc NKBV có liên quan đến catheter tĩnh mạch trung tâm. Bệnh nhân nội trú là nhóm có nhiều nguy cơ bị nhiễm khuẩn do catheter TMTT vì các ống thông này được nhân viên y tế thao tác thường xuyên trong thời gian người bệnh nằm viện. Nguồn lây nhiễm chính là bàn tay nhân viên y tế, hệ vi sinh thường trú trên cơ thể người bệnh, mũi kim tiêm, dung dịch bị nhiễm bẩn đi vào dòng máu thông qua các catheter⁽¹⁹⁾.

Các tác nhân chính gây nhiễm khuẩn bệnh viện

Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae và coagulase - negative staphylococci là những tác nhân gây bệnh thường gặp nhất⁽¹⁴⁾. Một nghiên cứu theo dõi của Mireya và cộng sự năm 2001 cho thấy có đến 78,6% vi khuẩn gây bệnh là gram âm, Staphylococci coagulase âm tính là tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn da, mô mềm thường gặp nhất trên bệnh nhân ung thư. Kết quả cấy vi sinh trong nghiên cứu của chúng tôi còn rất nhiều hạn chế. Nghiên cứu bị thụ động trong việc thu thập dữ liệu kết quả vi sinh. Tuy nhiên bước đầu, chúng tôi cũng ghi nhận có 14/29 ca cấy cho kết quả dương tính. Escherichia coli là tác nhân thường gặp nhất (28,57%), 3/4 số này có sinh men ESBL.

KẾT LUẬN

Tỉ lệ NKBV trên BN ung thư là 6,69%. Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới chiếm tỉ lệ cao nhất (41,67%). 75% vi khuẩn Escherichia coli gây NKBV có sinh men ESBL. Bệnh nhân có thời gian nằm viện càng lâu, hóa trị và thực hiện một số thủ thuật xâm lấn có khả năng mắc NKBV cao hơn so với nhóm còn lại.

ĐỀ XUẤT – KIẾN NGHỊ

Tập huấn, nâng cao ý thức của NVYT về thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện.

Giám sát chặt chẽ các quy trình kỹ thuật đảm bảo vô khuẩn khi thực hiện các thủ thuật xâm lấn cho người bệnh.

Giám sát chặt chẽ các quy trình khử khuẩn, tiệt khuẩn đối với các dụng cụ, vật tư y tế sử dụng cho người bệnh.

Tăng cường cấy vi sinh các ca bệnh nghi ngờ mắc nhiễm khuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bệnh viện Chợ Rẫy (2009) Tổ chức kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện, NXB Y Học, Tr 9-13.
2. Bộ Y Tế (2017) "Hướng dẫn giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh". Ban hành theo Quyết định số: 3916/QĐ-BYT ngày 28/8/2017 của Bộ trưởng Bộ Y Tế.
3. Phan Thị Hằng, Nguyễn Văn Trương (2010) "Nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa Sơ Sinh bệnh viện Hùng Vương ". Y Học TP.HCM, 14 (3), tr.157-162.
4. Trần Thị Hà Phương, Mai Thị Tiết cùng cộng sự (2014) "Nghiên cứu tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện và các yếu tố liên quan tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai năm 2014". Y Học TP.HCM.
5. Đoàn Xuân Quảng, Trần Thị Thanh Tâm, Trần Hải Âu (2014) "Khảo sát cắt ngang tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện tại bệnh viện thống nhất năm 2013". Y Học TP.HCM, 18 (3), tr 98-102.
6. Đoàn Phước Thuộc, Huỳnh Thị Vân (2012) "Tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện và sử dụng kháng sinh tại bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định năm 2010". Y Học Thực Hành, 834 (7), tr.95-98.
7. Phạm Lê Tuấn, Nguyễn Việt Hùng, Trương Anh Thư và cộng sự (2007) "Điều tra tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện tại một số bệnh viện thuộc Sở Y tế thành phố Hà Nội". Tạp chí y học thực hành 564, Tr 85 - 87.
8. R. Agarwal (2006) "Epidemiology, risk factors and outcome of nosocomial infections in a respiratory intensive care unite in North India ". Journal of infection, 53 (2), pp 98-105.
9. B. Allegranzi, S. Bagheri Nejad, C. Combescure, W. Graafmans, H. Attar, L. Donaldson, et al. (2011) "Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis". Lancet, 377 (9761), 228-41.
10. Hassan Ahmed Khan, Fatima Kanwal Baig, Riffat Mehboob (2017) "Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance". Asian Pac J Trop Biomed, 7 (5), pp.478-482.
11. M. Kamboj, K. A. Sepkowitz (2009) "Nosocomial infections in patients with cancer". Lancet Oncol, 10 (6), 589-97.
12. S. T. Li, L. Tang, X. M. Chen, X. M. Li (2018) "[Influencing Factors of Nosocomial Infection after Chemotherapy in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia and Its Control Strategy]". Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 26 (2), 412-416.
13. G. V Robinson, B. R Tegtmeier, J. A Zaia (1984) "Brief report: nosocomial infection rates in a cancer treatment center". Infect Control, 5 (6), 289-94.
14. C. Rotstein, K. M. Cummings, A. L. Nicolaou, J. Lucey, J. Fitzpatrick (1988) "Nosocomial infection rates at an oncology center". Infect Control Hosp Epidemiol, 9 (1), 13-9.
15. T. A. Thu, N. V. Hung, N. N. Quang, L. K. Archibald, T. T. Thuy le, Rashid Harun Or, et al. (2011) "A point-prevalence study on healthcare-associated infections in Vietnam: public health implications". Infect Control Hosp Epidemiol, 32 (10), 1039-41.
16. L. Wang, Y. Li, X. Zhang, H. Li (2017) "Characteristics of nosocomial infection and its effects on the survival of chemotherapy patients with advanced non-small cell lung cancer". Oncol Lett, 14 (6), 7379-7383.
17. WHO (2010) Health care-associated infections FACT SHEET, http://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccis_c_fact_sheet_en.pdf?ua=1, accessed on 03/06/2018.
18. WHO (2011) Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide, <http://apps.who.int/iris/handle/10665/80135>, Accessed on 03/06/2018.
19. J. L. Guinan, M. McGuckin, P. C. Nowell (2003) "Management of health-care--associated infections in the oncology patient". Oncology (Williston Park), 17 (3), 415-20; discussion 423-6.
20. Mireya Urrea et al (2004) "Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: Results of a prospective incidence study". AJIC, 32 (4), 205-08.

SỬ DỤNG PHƯƠNG TIỆN NÀO TRONG ĐÁNH GIÁ VÔI HÓA CỦA TỔN THƯƠNG VÚ: NHỮ ẢNH, SIÊU ÂM HAY DIGITAL BREAST TOMOSYNTHESIS (DBT)?

ĐỖ BÌNH MINH¹, BÙI THỊ HƯƠNG GIANG², PHAN NGUYỄN ĐIỂM PHÚC¹, NGUYỄN THIÊN HÙNG³, PHAN THANH HẢI⁴, NGUYỄN VĂN CÔNG⁵, JASMINE THANH XUÂN⁶, BÙI THỊ THANH TRÚC¹, TRẦN VĂN THIỆP⁷, TRẦN VIỆT THẾ PHƯƠNG⁸

NHẬP ĐỀ

1. Đánh giá vôi hóa nhất là vi vôi hóa là một trong những mục tiêu khảo sát của hình ảnh học đặc biệt là tổn thương vú.

2. Hai phương tiện thường quy để đánh giá vôi trong bệnh lý vú là nhũ ảnh và siêu âm. Nhũ ảnh là lựa chọn đầu tiên và là tiêu chuẩn vàng nhưng độ đặc hiệu thấp. Mặt khác stereotaxy (định vị dưới hướng dẫn của nhũ ảnh) là hướng xử trí kinh điển dành cho những trường hợp vi vôi hóa đơn thuần không kèm mass thì lại không sẵn có.

3. Do đó siêu âm được đề nghị như một phương tiện thay thế (alternative). Đặc biệt MicroPure™ được xem như một kỹ thuật tiềm năng giúp phát hiện vôi hóa, định vị và hướng dẫn sinh thiết.

VI VÔI HÓA VÀ CÁC PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

Định nghĩa vi vôi hóa

Thuật ngữ vi vôi hóa được dùng cho những vôi hóa có đường kính nhỏ hơn 1mm. Chúng ta biết rằng với những vật thể có kích thước từ 100-200µm có thể được phát hiện mà không cần chụp phóng đại với những máy nhũ ảnh kỹ thuật số.

Những vi vôi hóa có kích thước nhỏ hơn 0.5mm có nguy cơ ác tính nhiều hơn. Một cụm có hơn 10 vi vôi hóa trong 1cm³ có nguy cơ ác tính nhiều hơn một cụm có 5 vi vôi hóa.

Tại sao phải quan tâm vi vôi hóa

Y văn ghi nhận 50% ung thư vú có vôi hóa, hiện nay tỉ lệ này thấp hơn vì ung thư vú đã được phát hiện sớm hơn. Trong DCIS (ductal carcinoma) tỉ lệ vôi hóa cao hơn nhiều và số liệu trong các nghiên cứu gần như là không thay đổi. Sau đây là số liệu của Stomper và cs nghiên cứu trên DCIS ghi nhận (bảng 1):

DCIS		Tỉ lệ
Vi vôi hóa	đơn thuần	72%
Vi vôi hóa + mass		12%
Mass	đơn thuần	10%
Phát hiện tình cờ trên bệnh phẩm sinh thiết		6%

Bảng 1. Kết quả nhũ ảnh của DCIS

Tuy nhiên vì DCIS hay đi kèm với ung thư xâm lấn nên không có gì ngạc nhiên là tại BV Massachusetts, chỉ 17% K vú xâm lấn được phát hiện bởi vi vôi hóa.

Giả vi vôi hóa

Giả vi vôi hóa trên nhũ ảnh

Giả vi vôi hóa ngoài da: nếp lằn da, lằn khử mùi, phần thơm, kem và sữa dưỡng thể, kem điều trị có thành phần zinc oxide, băng dán ngoài da, seborrheic keratose.

¹ BS. Khoa Nội soi-Siêu âm – Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² BS. Khoa Chẩn đoán Hình ảnh-Bệnh viện Phụ sản TP. Cần Thơ

³ BS. Trưởng Khoa Siêu âm - Trung tâm Y khoa Medic

⁴ BS. Giám đốc - Trung tâm Y khoa Medic

⁵ BS. Trưởng Khoa XQuang - Trung tâm Y khoa Medic

⁶ BS. Trung tâm Y khoa Medic

⁷ PGS.TS. Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁸ TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4-Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Không phải tất cả “cái được gọi là vôi” trên nhũ ảnh đều có bản chất là calcium. Trong nhiều trường hợp nó có bản chất là kim loại: mảnh đạn có độ cản âm hơn vôi, clip trong định vị và phẫu thuật, kim định vị, chỉ phẫu thuật.

Do thiết bị và thao tác: lỗi của thiết bị, cassette, và thao tác cơ học trực tiếp trên phim.

Giả vôi vôi hóa trên siêu âm

Được liệt kê gồm OTV trên đường cắt siêu âm vuông góc sẽ tạo hiệu ứng nhấp nháy (scintillation, theo BIRADS®-Ultrasound 2003), cặn và hơi. Hơi là nguyên nhân quan trọng nhất sau các thủ thuật can thiệp như FNAC, VABB, sau thủ thuật lượng hơi rất đáng kể.

BẢNG PHÂN LOẠI VÔI HÓA THEO ACR CALCIFICATIONS

Một bác sĩ đọc nhũ ảnh khi thấy vôi hóa sẽ phải trả lời lần lượt những câu hỏi sau:

Đây là vôi hóa thật hay giả (artifact).

Vôi hóa này được xếp vào loại hình thái nào? (Theo ACR có 14 loại hình thái với tên quy định).

Cách phân bố của chúng.

Các vôi hóa này ở đâu trong vú: TDLU ống tuyến vú, mô đệm.

Các vôi hóa này có chắc chắn lành tính như vôi hóa của da hay milk of calcium không?

Bảng phân loại vôi hóa theo Le Gal

Bảng phân loại vôi hóa Le Gal (kết quả nghiên cứu 1000 ca sinh thiết vú tại Viện Curie).



	Round and arcuate calcification Sometimes horizontal or semilunar	Round, regular shape calcification.	Dusty very delicate calcification	Point, irregularly shaped calcification	Wormlike, arborescent calcification Ductal necrosis
PPV	0	23%	36%	56%	90%
Xử trí	Không mổ	Theo dõi sát		Sinh thiết trọn	

Bảng phân loại vôi hóa của Le Gal được bao hàm trong bảng phân loại vôi hóa của ACR trong mục sau.

BẢNG PHÂN LOẠI VÔI HÓA THEO ACR

Calcifications

Một bác sĩ đọc nhũ ảnh khi thấy vôi hóa sẽ phải trả lời lần lượt những câu hỏi sau:

1. Đây là vôi hóa thật hay giả (artifact).
2. Vôi hóa này được xếp vào loại hình thái nào? (Theo ACR có 14 loại hình thái với tên quy định).
3. Cách phân bố của chúng.
4. Các vôi hóa này ở đâu trong vú: TDLU (đơn vị tiểu thùy ống tận), ống tuyến vú, mô đệm.
5. Các vôi hóa này có chắc chắn lành tính như vôi hóa của da hay milk of calcium không?

Vôi hóa lành tính



Vôi hóa da-SC
Sebaceous glands



Vôi hóa mạch máu-VC
Arteries



Coarse-CC
Popcorn like



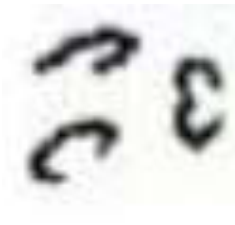
Large rod-like
LR
Secretory/plasma
Cell mastitis



Eggshell or rim- EC
Cyst
Fat necrosis



Spherical- OC or lucent center
Fat necrosis
Debris in ducts
Fibroadenoma



Suture- SC
Chỉ phẫu thuật
Sau xạ trị



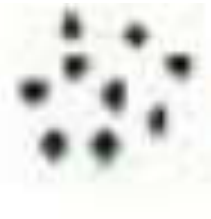
Dystrophy- DC
Sau xạ trị
Sau chấn thương



Milk of calcium- MC
Tầng sản dạng nang



Round- RC
0,5-1mm



Punctate- PC
<0,5mm

Vôi hóa nghi ngờ



Amorphous
Sclerosing
Adenosis



Coarse Heterogenic
DCIS
Bướu sợi tuyến



Fine pleomorphic
DCIS
Carcinôm-OTV



Fine linear
DCIS

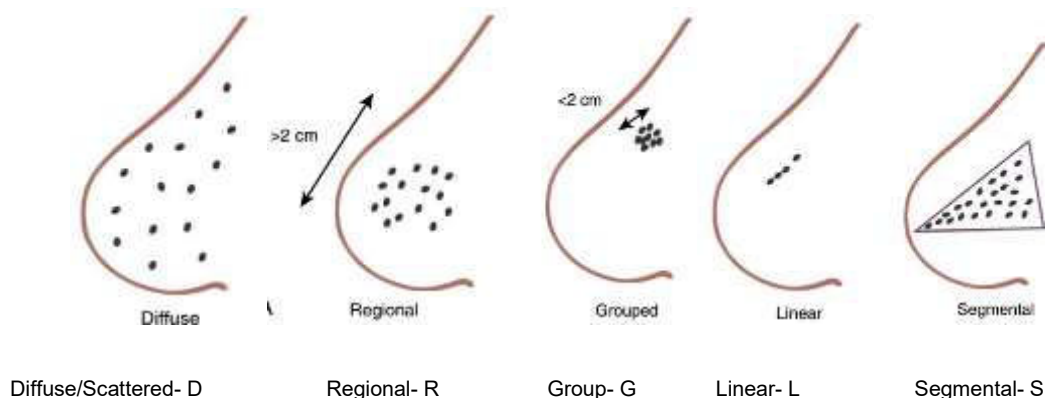


Fine linear branching
DCIS

xâm lấn

Intraductal-invasive

PHÂN BỐ



KHÔNG PHẢI TẤT CẢ CÁC VI VÔI HÓA ĐỀU LÀ UNG THƯ

Một nghiên cứu có số liệu thuyết phục là Etude de Montpellier (Bảng 2). Kết quả nghiên cứu cho thấy trong 400 ca nhũ ảnh có vi vôi hóa đơn thuần không kèm mass, chỉ có 25% là ung thư gồm carcinôm OTV và carcinôm tiểu thùy (tại chỗ, xâm lấn), 75% là tổn thương lành tính gồm bướu-sợi tuyến, bướu nhú, thay đổi sợi bọc và tăng sản OTV không điển hình.

Nguyên nhân	Tỉ lệ	
Thay đổi sợi bọc (hóa sợi)	4,3%	
Bướu sợi tuyến	3,3%	
Bướu nhú	0,5%	Lành tính
Dystrophy	28%	75%
Tăng sản OTV	33,3%	
Tăng sản OTV không điển hình	5,8%	
Carcinôm OTV tại chỗ	13,5%	
Carcinôm OTV xâm lấn	9,5%	Ác tính
Carcinôm tiểu thùy tại chỗ	0,5%	25%
Carcinôm tiểu thùy xâm lấn	1,5%	

Bảng 2. Kết quả nghiên cứu mối tương quan giữa vi vôi hóa đơn thuần và bệnh lý tuyến vú

VÌ KHÔNG PHẢI TẤT CẢ CÁC VI VÔI HÓA ĐỀU LÀ UNG THƯ NÊN CẦN ĐẶT VẤN ĐỀ SINH THIẾT VI VÔI HÓA NHƯ THẾ NÀO LÀ ĐÚNG MỨC

Vị trí, số lượng mẫu và chụp bệnh phẩm.

MICROPURE™ ĐƯỢC XEM NHƯ LÀ MỘT PHƯƠNG TIỆN HỖ TRỢ SINH THIẾT.

Định nghĩa và nguyên lý hoạt động

MicroPure™ là kỹ thuật siêu âm mới được áp dụng chưa đầy 10 năm, là một phần mềm chuyên biệt của công ty Toshiba, được thiết kế nhằm mục đích làm tăng khả năng phát hiện vi vôi hóa của siêu âm.

Nguyên lý hoạt động là kết hợp nonlinear images và kỹ thuật xóa nền (suppression) để làm nổi bật các vi vôi hóa nghi ngờ dưới dạng các chấm trắng trên nền xanh dương đậm. Trong quá trình khám, cả hình ảnh siêu âm B-Mode thường quy và siêu âm với phần mềm MicroPure™ cùng thể hiện trên màn hình siêu âm được chia đôi.

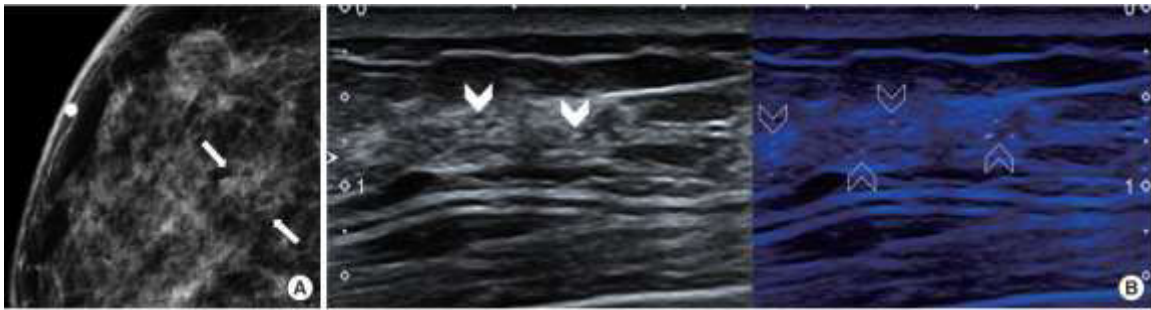


Figure 1. A 49-year-old patient with fibrocystic change (Lesion No. 2). (A) Mammography shows grouped amorphous microcalcifications (arrows) in the right breast, assessed radiologically as Breast Imaging Reporting and Data System category 4A. (B) B-mode ultrasound image on the left side shows focal area of heterogeneous echogenic parenchyma with about four internal echogenic dots (solid arrowheads) which are suggestive of microcalcifications. MicroPure™ image on the right side shows about 12 microcalcifications as more distinguishable white dots (blank arrowheads).

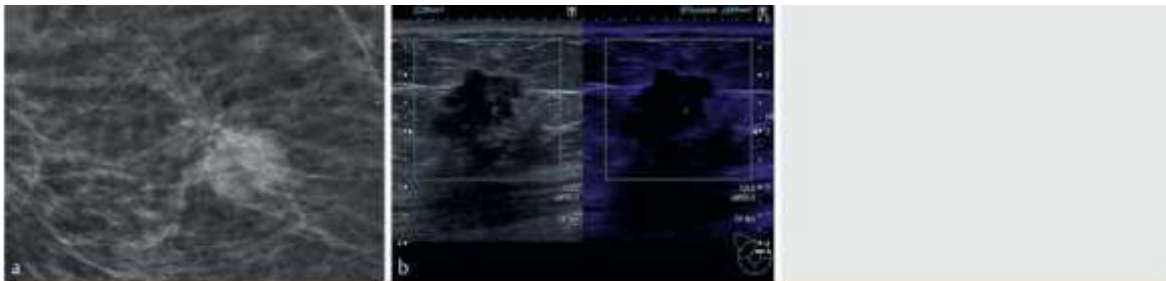


Fig. 2 Mammogram with visible microcalcifications in a focal lesion (13×20 mm) and adjacent architectural distortion **a**. Even with optimized presets, the B-mode scan does not reveal the microcalcifications (left). Only the MicroPure technique (right) reveals two microcalcifications within the lesion **b**. The MicroPure technique enhances not only calcifications within a focal lesion but also artifacts in the vicinity. Therefore, selection of the sensitivity level is a compromise between the detection of microcalcifications and the suppression of artifacts. In this example, the higher sensitivity level (represented by violet) improved the visualization of the calcifications within the focal lesion.

Abb. 2 Mammografisch sichtbare Mikroverkalkungen innerhalb eines 13×20 mm großen Herdes mit angrenzender Architekturstörung **a**. Die Anwendung eines optimierten Presets erlaubt weiterhin keine Abgrenzung von Mikroverkalkungen im B-Bild (links). Erst durch MicroPure (rechts) sind 2 Mikroverkalkungen im Herd zu visualisieren **b**. Neben den Verkalkungen im Herd werden auch Artefakte in der Umgebung deutlicher sichtbar, sodass bei der Wahl der Filterstufen ein Kompromiss zwischen den Verkalkungen und Artefakten gefunden werden muss. In diesem Fall waren mit dem empfindlichen Filter Violett die Verkalkungen im Herd besser abzugrenzen.

(Nguồn: GRIGORYEV, M., et al. Detection of microcalcifications in women with dense breasts and hypoechoic focal lesions: comparison of mammography and ultrasound)

Mục đích

MicroPure™ được thiết kế không nhằm thay thế cho nhũ ảnh, nhũ ảnh cho đến nay vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá vi vôi hóa của tổn thương vú.

MicroPure™ được đề nghị như là phương tiện thay thế (alternative) cho phương pháp định vị dưới nhũ ảnh hướng dẫn (stereotaxy) vì stereotaxy không sẵn có trong các đơn vị bệnh lý tuyến vú.

Siêu âm với mức độ phổ biến, không nhiễm tia, chi phí thấp và không gây khó chịu cho bệnh nhân dường như có nhiều ưu thế hơn khi cần phải lựa chọn một phương tiện hình ảnh học để dẫn đường cho sinh thiết.

Cách sử dụng MicroPure™

Chỉ định: Tổn thương vi vôi hóa đơn thuần (không kèm mass) trên nhũ ảnh và các trường hợp chống chỉ định của stereotaxy (mô tuyến vú quá

mỏng, tổn thương quá gần da, gần cơ thành ngực, gần implants).

Trình tự thực hiện:

- Nhũ ảnh để xác định vị trí (location), cách phân bố, số lượng vi vôi hóa.
- Siêu âm B-Mode thường quy và MicroPure™.
- Dùng MicroPure™ để hướng dẫn sinh thiết lõi-kim tổn thương vi vôi hóa.
- Nhũ ảnh chụp bệnh phẩm để xác định đã lấy hết vi vôi hóa.

Các lợi ích của MicroPure™

MicroPure™ giúp giảm thiểu hình ảnh giả vi vôi hóa trong siêu âm B-Mode thường quy do khi cắt ngang OTV, siêu âm B-Mode sẽ tạo hiệu ứng nhấp nháy (scintillation).

Thấy rõ vi vôi hóa hơn, đặc biệt là vi vôi hóa ác tính.

Do đặc điểm độ ly giải rất cao nên cũng giúp nhìn thấy tổn thương mô mềm cạnh vi vôi hóa rõ hơn siêu âm B-Mode thường quy.

Các bất lợi của MicroPureTM

MicroPureTM vẫn có xảo ảnh là dây chằng Cooper, cách giảm thiểu hoặc triệt tiêu xảo ảnh này là thay đổi góc của chùm tia siêu âm (insonation angle).

Để áp dụng MicroPureTM, bác sỹ siêu âm phải biết đọc nhũ ảnh và đối chiếu vị trí có vôi hóa lên bệnh nhân.

Máy siêu âm có MicroPureTM thuộc dòng máy cao cấp và chi phí cao khó trang bị phổ biến.

MicroPureTM là kỹ thuật siêu âm được dẫn đường bằng nhũ ảnh (mammography-guided procedure), nói theo cách thông thường là second look ultrasound. Tên gọi này cho thấy MicroPureTM không phải là lựa chọn đầu tiên và không thay thế các kỹ thuật hình ảnh căn bản là nhũ ảnh và siêu âm B-Mode thường quy. Giá trị lớn nhất của MicroPureTM là nhìn rõ vi vôi hóa hơn từ đó hướng dẫn thao tác sinh thiết hiệu quả hơn. Chỉ định của MicroPureTM là dành cho các trường hợp chọn lọc (vi vôi hóa đơn thuần không kèm theo mass phát hiện trên nhũ ảnh) và không phủ định 7 chỉ định của siêu âm tuyến vú thường quy (Bảng phụ lục số 2).

ABVS (AUNTOMATED BREAST VOLUME SCANNER) GIÚP ÍCH GÌ TRONG PHÁT HIỆN VI VÔI HÓA

ABVS được Maturo và CS giới thiệu vào thập niên 70. ABVS có nhiều ưu điểm so với SA thường quy. Xét về khả năng phát hiện vi vôi hóa (detectability), khi sử dụng đầu dò tần số 14 MHz, cả siêu âm thường quy và ABVS đều có khả năng nhận ra vi vôi hóa 0,5-1mm. Như vậy khả năng hướng dẫn sinh thiết là như nhau. Cũng như MicroPureTM, ABVS phát hiện vôi hóa ác tính nhạy hơn vôi hóa lành tính. Độ nhạy trong phát hiện vôi hóa ác tính là 69-100%, và vôi hóa lành tính là 23- 66%.

Đặc biệt ABVS với mặt phẳng coronal có thể tái tạo mặt phẳng uốn lượn theo độ cong của các ống tuyến vú phân nhánh trong không gian. Công đoạn post-processing này vẫn phải làm bằng tay. Do đó tuy rằng tại Mỹ FDA đã công nhận ABVS là một phương tiện hỗ trợ tầm soát ung thư vú nhưng ABVS vẫn khó phổ biến do giá thành cao, cần đào tạo đặc biệt và thời gian khám kéo dài cũng như một số tồn tại khác.

DBT (DIGITAL BREAST TOMOSYNTHESIS) LÀ MỘT KỸ THUẬT ĐẦY HỨA HẸN

Nhũ ảnh thường quy (nhũ ảnh 2D) với hai thể chụp tầm soát là: đầu đuôi- CC (cranio-caudal) và chếch- MLO (medio-lateral oblique). Gần như toàn bộ mô vú sẽ hiển thị trên một mặt phẳng của phim, do đó sẽ có hiện tượng chồng mô (superimposed artifact) gây nên tỷ lệ âm tính giả của nhũ ảnh khá cao, từ 10 - 40% (tỷ lệ tăng dần trong trường hợp mô vú đặc, type C, D theo BIRADS® Mammography /ACR 2013).

DBT là một loại hình (mô thức) chụp nhũ ảnh mới và tiên tiến còn gọi là nhũ ảnh kỹ thuật số 3 chiều, là công nghệ tạo ra hình ảnh XQ vú 3D bằng cách sử dụng tia X ở nhiều góc quét khác nhau để tích hợp nên hình thể tích vú 3 chiều. Thông thường, góc quét sẽ từ -15° \rightarrow $+15^{\circ}$ và cao nhất -40° \rightarrow $+40^{\circ}$ tùy hãng sản xuất. Góc quét rộng sẽ cho hình ảnh rõ nét hơn do độ dày lát cắt mỏng hơn. Bác sỹ XQ sẽ đọc kết quả trên máy tính với phần mềm xử lý ảnh, cho phép chỉnh sáng - tối, phóng to - thu nhỏ, di chuyển tới lui các lát cắt mỏng để định vị và phân tích tổn thương. Hình ảnh thu được có độ phân giải tốt, đường bờ rõ, vi vôi rõ nét, hạn chế bỏ sót sang thương do giải quyết được tình trạng chồng lấp mô (superimpose).



Chỉ định DBT

- DBT không thay thế nhũ ảnh quy ước. Là kỹ thuật hỗ trợ nhũ ảnh thường quy trong tình huống nghi ngờ (chỉ định là do bác sỹ đọc kết

CALCIFICATIONS

 Salt (SC) Microcalcification	 Vascular (VC) Artery	 Coarse (spiculated) (CC) Sclerotic	 Large rod-like (LR) Intramammary lymphatics	 Eggs-like or ring (EC) Lactating breast	 Spherical or amorphous (SA) Lactating breast	 Disseminated or heterogeneous (DH) Lactating breast
 Linear (LC) Artery, and vessels	 Disseminated (DC) Fat necrosis	 Round (RC) (L-S) Intramammary lymphatics	 Punctate (PC) ($\leq 0.5\text{mm}$) Intramammary lymphatics	 MIB of Calcium (MC) Cystic degeneration	 Amorphous or indistinct (AI) Lactating breast	 Interrupted, spur, linear and/or branching (IC) Lactating breast

DISTRIBUTION

 Diffuse/vascular (D)	 Regional (R)	 Segmental (S)	 Multiple similar groups (M)	 Grouped or clustered (G)	 Linear (L)
--------------------------	------------------	-------------------	---------------------------------	------------------------------	----------------

DISTRIBUTION

 Diffuse/vascular (D)	 Regional (R)	 Segmental (S)	 Multiple similar groups (M)	 Grouped or clustered (G)	 Linear (L)
--------------------------	------------------	-------------------	---------------------------------	------------------------------	----------------

OTHER

 Skin lesion (SL)	 Lactating breast lymph node (LN)	 Vascular density or solitary dilated duct (V)	 Asymmetric breast tissue (B)	 Focal asymmetric density (F)	 Architectural distortion (AD)	 Allyle retraction (AR)
 Skin retraction (SR)	 Altered axilla (AX)	 Skin thickening (ST)	 Tubular thickening (TT)			

ASSESSMENT

Tumorless (aside additional pathology) _____ (4)
 Inactive _____ (3)
 Dormant _____ (2)
 Probably benign _____ (1)
 Suspicious _____ (0)
 Highly Suspicious of Malignancy _____ (0)

© Copyright 2012 Mammography Reporting System, Inc., Seattle, WA 98105-3027

Bảng phụ lục 2. Hướng dẫn đọc nhũ ảnh theo ACR BIRADS®- Mammography 2013

Guide to using the ACR Mammography lexicon 2013
Hướng dẫn đọc nhũ ảnh theo ACR BIRADS® - Mammography 2013

MASS

SHAPE

Oval Flound Irregular

MARGIN

Circumscribed Clean Microlobulated Indistinct Spiculated

DENSITY

LOCATION


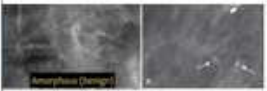

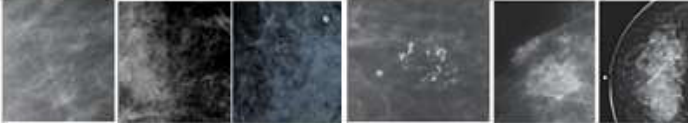


CALCIFICATIONS

DISTRIBUTION

OTHER

Bảng phụ lục 3. Phân loại vôi hóa theo ACR BIRADS®- Mammography 2013

BẢNG PHÂN LOẠI VÔI HÓA THEO BIRADS®- NHỮNG ẢNH 2013

<p>2</p>	 <p>Skin Vascular Popcorn Large rod-like Diffuse round Eggshell Dystrophic Milk of calcium Suture</p>  <p>Diffuse, amorphous Coarse heterogeneous numerous group</p>
<p>3</p>	 <p>Solitary group of round/punctate</p>
<p>4B</p>	 <p>Segmental round/punctate Regional amorphous Grouped amorphous Grouped coarse heterogeneous Grouped fine pleomorphic Regional fine pleomorphic</p>
<p>4C</p>	 <p>Segmental amorphous Linear amorphous Linear/segmental, coarse heterogeneous Segmental fine pleomorphic Fine linear và fine-linear branching (bất kì phân bố nào)</p>
<p>5</p>	 <p>Segmental fine-linear branching</p>

Bảng phụ lục 4. Chỉ định siêu âm vú

a) Chọn lựa đầu tiên

1. Đánh giá khối sờ thấy ở người trẻ tuổi (<30 tuổi) hoặc mang thai và cho con bú.
2. Xác định áp xe ở người bị viêm tuyến vú.

b) Bổ sung cho nhũ ảnh

3. Xác định đặc điểm của khối sờ thấy hay nhìn thấy trên nhũ ảnh là dạng đặc hay nang.
4. Đánh giá các cấu trúc bất thường không sờ thấy và chẩn đoán nhũ ảnh không chắc chắn.

Giúp chẩn đoán loại trừ một khối u nghi ngờ là nguyên nhân của một vùng mật độ không đối xứng trên nhũ ảnh.

5. Khẳng định hoặc quan sát rõ hơn thương tổn được nhìn thấy không hoàn toàn hay chỉ thể hiện trên một chiều thể của nhũ ảnh (như gần thành ngực).

c). Hướng dẫn thủ thuật can thiệp.

6. Hướng dẫn các thủ thuật can thiệp như chọc hút nang, sinh thiết bằng kim lõi lớn, sinh thiết chọc hút bằng kim nhỏ, dẫn lưu áp xem định vị trước mổ và chụp ống sữa.

Bảng phụ lục số 5. Các biểu hiện của K vú trên siêu âm và nhũ ảnh

	Siêu âm	Nhũ ảnh
Khối	+++	++ (Nhũ ảnh hạn chế do vú đặc)
Vôi	+++	+++
Rối loạn cấu trúc	±	+++
Dãn OTV khu trú	++	±
Bất thường da da	+	± (nhũ ảnh chỉ thấy khi chụp tiếp tuyến)
Bất thường núm vú	+	±

Bảng phụ lục 6. So sánh siêu âm và nhũ ảnh

	Siêu âm	Nhũ ảnh
1. Thuật ngữ	Sonographic mammography	Radiographic mammography
2. Ưu thế	Phụ nữ trẻ (dense breast)	Phụ nữ lớn tuổi (fatty breast)
3. Ví vôi hóa đơn thuần	±, rõ hơn với MicroPure™	+++
4. K dạng mass	+++	Hạn chế khi mô vú đặc → giải thích tỉ lệ (-) giả 10-30%
5. Phân biệt nang- đặc	+++	-
6. Hạch nách nhóm I	+++	+++ (thể MLO)
7. Hạch nách nhóm II, III, Rotter	+++	-
8. Hạch vú trong	±	-
9. Hạch thượng đòn	+++	-
10. Panoramic view	±	+++
11. Hướng dẫn FNAC hay core biopsy	+	+
12. Operator dependant	++	+
13. Nhiễm xạ	-	+
14. Phổ biến	+++	±

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kopans, Daniel B. Breast imaging. In: Classic Papers in Breast Disease. CRC Press, 2004. p. 162-180.
2. Tabár, László; Dean, Peter B. Teaching Atlas of Mammography. 1985.
3. BITENCOURT, Almir Galvão Vieira, et al. Ultrasound-guided biopsy of breast calcifications using a new image processing technique: initial experience. *Radiologia brasileira*, 2018, 51.2: 106-108.
4. GRIGORYEV, M., et al. Detection of microcalcifications in women with dense breasts and hypoechoic focal lesions: comparison of mammography and ultrasound. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 2014, 35.06: 554-560.
5. MACHADO, Priscilla, et al. Microcalcifications versus artifacts: initial evaluation of a new ultrasound image processing technique to identify breast microcalcifications in a screening population. *Ultrasound in medicine & biology*, 2014, 40.9: 2321-2324.
6. MACHADO, Priscilla, et al. New image processing technique for evaluating breast microcalcifications: a comparative study. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2012, 31.6: 885-893.
7. PARK, Ah Young, et al. The utility of MicroPure™ ultrasound technique in assessing grouped microcalcifications without a mass on mammography. *Journal of breast cancer*, 2016, 19.1: 83-86.
8. SPANGLER, M. Lee, et al. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison. *American Journal of Roentgenology*, 2011, 196.2: 320-324.
9. STOELEN, Frank, et al. High-frequency breast ultrasound for the detection of microcalcifications and associated masses in BI-RADS 4a patients. *Anticancer research*, 2011, 31.8: 2575-2581.
10. STOMPER, Paul C.; CONNOLLY, J. L. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic calcification and tumor subtype. *AJR. American journal of roentgenology*, 1992, 159.3: 483-485.
11. WEIGEL, Stefanie, et al. Calcifications in digital mammographic screening: improvement of early detection of invasive breast cancers?. *Radiology*, 2010, 255.3: 738-745.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI BỆNH UNG THƯ THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN III- IVA TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU HẢI PHÒNG

LÊ MINH QUANG¹, TRẦN ĐỨC LINH², ĐỖ THỊ PHƯƠNG CHUNG³,
ĐỖ ĐÌNH TOÀN³, TRẦN QUANG HƯNG³, TRẦN ANH CƯỜNG⁴

TÓM TẮT

Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị hóa xạ trị đồng thời các bệnh ung thư thực quản giai đoạn III-IVA tại Trung tâm Ung bướu Hải Phòng:

Đáp ứng sau khi kết thúc điều trị:

Đáp ứng hoàn toàn theo các tiêu chí đạt từ 23,61% - 27,78%, đáp ứng một phần 36,11% - 38,89% không đáp ứng hay tiến triển còn cao từ 37,5%-38,89%, tỷ lệ có đáp ứng ở bệnh nhân giai đoạn III cao hơn bệnh nhân giai đoạn Iva (43,06% so với 19,44%). Tỷ lệ mổ được sau hóa xạ trị là 12,5%.

Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ thường nhẹ và dễ kiểm soát,

ABSTRACT

Based on initial evaluation of the efficacy of concurrent radiation therapy for Esophageal stage III-IVa at Haiphong Cancer Center:

Response after the end of treatment:

Completely response from 23,61% - 27,78%, meeting partly 36,11%- 38,89% not response or advanced from 37,5%-38,89%, the rate of response in patients with stage III was higher than in stage IVa patients (43,06% and 19,44%)

The rate of surgery patient afterchemoradiation was 12,5%.

Toxicity and unwanted effects due to chemicals and radiation are not serious and easy to control.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản đứng thứ 9 trong các bệnh ác tính, phổ biến nhất trên thế giới và đứng thứ 3 trong các ung thư đường tiêu hóa sau ung thư đại trực tràng và dạ dày. Tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư của Nguyễn Bá Đức và CS trong giai đoạn 2001-2003 tỉ lệ mắc ung thư thực quản tại Hà Nội ở nam là 8,7/100000 dân và ở nữ là 1,7/100000, giai đoạn 2010 tỉ lệ mắc ung thư thực quản ở nam giới là 9,9/100000 dân, bệnh xếp thứ 5 trong 10 bệnh ung thư phổ biến. Nam giới mắc nhiều hơn nữ và tuổi thường gặp từ 50-60 tuổi. Các biểu hiện lâm sàng hay gặp là nuốt nghẹn, đau ngực, gầy sút cân. Khi có các dấu hiệu này bệnh thường ở giai đoạn muộn

và kết quả điều trị thấp. Theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình bệnh ở giai đoạn muộn chiếm tỉ lệ 60,6%

Điều trị ung thư thực quản chủ yếu phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và thể trạng của bệnh nhân. Ở giai đoạn muộn bệnh tiến triển và di căn xa phối hợp hoá xạ trị đồng thời đang được xem là xu thế chung trong phác đồ điều trị ung thư thực quản trên thế giới. Theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình tỉ lệ sống 2 năm sau xạ trị đơn thuần là 9,33%, theo báo cáo của Stahl và cs tỉ lệ sống 3 năm sau điều trị phối hợp hoá xạ đồng thời cho bệnh nhân ở giai đoạn III là 32%. Như vậy nhận thấy rằng có sự cải thiện trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn muộn bằng phối hợp hóa xạ trị đồng thời.

¹ PGS.TS. Phó Giám đốc Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng - Giám đốc Trung tâm Ung Bướu Hải Phòng

² ThS.BS. Trung tâm Ung Bướu Hải Phòng

³ ThS.BS. Phó Giám đốc Trung tâm Ung Bướu Hải Phòng

⁴ TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng

Có nhiều phác đồ hóa chất khác nhau phối hợp với xạ trị trong điều trị ung thư thực quản. Chúng tôi lựa chọn phác đồ Oxaliplatin- Capecetabine để điều trị cho bệnh nhân, vì đây là phác đồ rẻ tiền, phổ biến, thực hiện đơn giản, ít tác dụng phụ và đem lại hiệu quả.

Tháng 10/2016 Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp đã bắt đầu áp dụng nhưng chưa có một đánh giá cụ thể vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm “Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị hóa xạ trị đồng thời các bệnh ung thư thực quản giai đoạn III-IVa tại Trung tâm Ung bướu Hải Phòng”

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

72 bệnh nhân UTTQ giai đoạn III, IVa được điều trị hóa xạ phối hợp tại TTUB bệnh viện Việt Tiệp

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Các BN ung thư thực quản giai đoạn III, IVA (di căn hạch), theo phân loại của hiệp hội chống ung thư quốc tế 2004 (UICC 2004). Vị trí UTTQ ngược ở 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới. Có chẩn đoán mô bệnh học tại u là UTBM vậy.BN còn khả năng nuốt được.

Thể trạng chung: Chỉ số toàn trạng PS từ 0-2. Chức năng tủy xương, gan, thận: bình thường.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các BN ung thư thực quản giai đoạn I, II hoặc giai đoạn III nhưng được phẫu thuật ngay từ đầu hoặc di căn xa.

Có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác.

Các bước tiến hành

Những BN có đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được chọn vào nghiên cứu.

Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

Tiến hành điều trị

Sau khi các BN được chẩn đoán là UTTQ có đầy đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị bằng hoá xạ trị :

+ **Hóa trị:** phác đồ Oxaliplatin- Capecetabine.

Oxaliplatin: 85mg/m² da, truyền tích mạch ngày 1.

Capecetabine uống 825mg/m² da ngày có tia xạ.

Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ (trong đó có 2 chu kỳ điều trị đồng thời với xạ trị, vào tuần thứ 1 và tuần

thứ 4 của quá trình xạ trị. Và 2 chu kỳ còn lại vào tuần 7 và tuần thứ 10) có thể cân nhắc truyền thêm 2 chu kỳ nếu bệnh đáp ứng 1 phần. Đồng thời BN được xạ trị ngay sau truyền 2 giờ.

+ **Xạ trị:**

Kỹ thuật xạ trị: Sử dụng máy xạ trị gia tốc Elekta (với kỹ thuật xạ trị 3D).

Thể tích chiếu xạ: bao gồm u + hạch cạnh thực quản và hạch di căn trung thất.

Trường chiếu: Sử dụng bốn hoặc năm trường chiếu.

Liều xạ trị: Tổng liều 50,4Gy tại u + hạch, phân liều 1,8Gy/ngày, 5 ngày/tuần, sau 39,6Gy đánh giá lại đáp ứng. Nếu có thể phẫu thuật xét phẫu thuật trước sau đó xạ tiếp đủ liều.

Nếu sau 50,4Gy BN đáp ứng 1 phần xét xạ tiếp tại u lên 64,8Gy với 2 trường chiếu tránh tủy sống.

+ Mở thông dạ dày nuôi dưỡng nếu trong quá trình điều trị bệnh nhân không ăn được.

Đánh giá đáp ứng và tác dụng phụ của phác đồ nghiên cứu

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng

Phân bố tuổi và giới

Bảng 1. Phân bố tuổi và giới

	Số lượng BN	Tỷ lệ%
Tuổi		
< 50 tuổi	6	8,33%
50 - 59 tuổi	39	54,16%
60 - 69 tuổi	21	29,18%
≥ 70 tuổi	6	8,33%
Tổng	72	100%
Giới		
Nam	72	100%
Nữ	0	0%

Nhận xét: Nhóm tuổi từ 50-70 tuổi chiếm tỷ lệ 83,34% , trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp các bệnh nhân nam.Tuổi thấp nhất là 39, tuổi cao nhất là 79 tuổi, tuổi trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi là 57,23 ± 3,12 tuổi

Giai đoạn bệnh

Bảng 3. Phân giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	Tỷ lệ %
Giai đoạn III	58,33%
Giai đoạn IVa	41,67%

Đánh giá đáp ứng

Đáp ứng sau điều trị

Bảng 4. Đáp ứng sau điều trị

Đáp ứng theo triệu chứng lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Hoàn toàn	19	26,39%
Một phần	26	36,11%
Không đáp ứng	15	20,83%
Tiến triển	12	16,67%
Tổng	72	100%

Đáp ứng theo hình ảnh XQ và CT

Hoàn toàn	17	23,61%
Một phần	28	38,89%
Không đáp ứng	13	18,06%
Tiến triển	14	19,44%
Tổng	72	100%

Đáp ứng theo nội soi

Hoàn toàn	20	27,78%
Một phần	24	33,33%
Không đáp ứng	19	26,39%
Tiến triển	9	12,5%
Tổng	72	100%

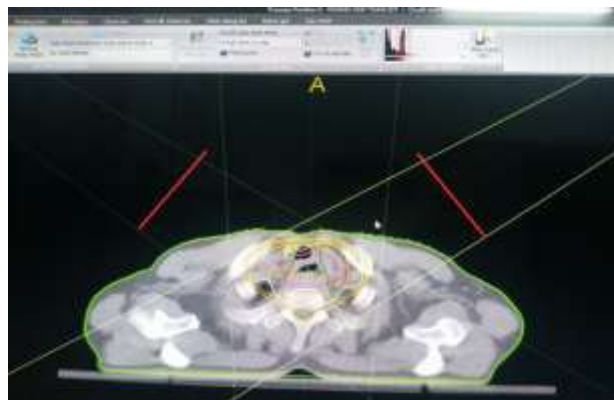
Đáp ứng theo T và giai đoạn

Bảng 5. Đáp ứng theo T và giai đoạn

Đáp ứng	Hoàn toàn		Một phần		Không đáp ứng		Tiến triển	
	n	%	N	%	n	%	N	%
Đáp ứng theo T								
T3	10	13,89%	15	20,83%	5	6,94%	5	6,94%
T4	7	9,72%	13	18,06%	8	11,12%	9	12,5%
Tổng	17	23,61%	28	38,89%	13	18,06%	14	19,44%
Đáp ứng theo giai đoạn								
GĐ III	11	15,28%	20	27,78%	6	8,33%	5	6,94%
GĐ IVa	6	8,33%	8	11,11%	7	9,73%	9	12,5%
Tổng	17	23,61%	28	38,89%	13	18,06%	14	19,44%



Khối u thực quản 1/3 trên



Kết quả sau hóa xạ trị 40Gy

Tỷ lệ BN mổ được sau điều trị 39,4Gy

Chỉ định phẫu thuật	N	Tỷ lệ
Mổ được	9	12,5%
Không mổ được	63	87,5%

Nhận xét :Tỷ lệ bệnh nhân mổ được còn thấp 12,5% một phần do vị trí u, ngoài ra do thể trạng bệnh nhân không cho phép

Số bệnh nhân tử vong sau điều trị

Số bệnh nhân tử vong	N	Tỷ lệ
3 tháng sau điều trị	8	11,11%
6 tháng sau điều trị	20	27,78%
1 năm sau điều trị	25	34,72%

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân tử vong tăng nhanh sau 6 tháng điều trị tuy nhiên giảm sau 1 năm điều trị.

Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ

Độc tính và biến chứng sớm

Bảng 6. Độc tính trên hệ thống huyết học, gan, thận sau kết thúc điều trị

Các chỉ số	N	Ti lệ %
Hồng cầu		
Độ 0	43	59,72%
Độ 1	19	26,39%
Độ 2	10	13,89%
Huyết sắc tố		
Độ 0	38	52,78%
Độ 1	21	29,17%
Độ 2	13	18,05%
Bạch cầu		
Độ 0	34	47,22%
Độ 1	27	37,5%
Độ 2	11	13,28%
Bạch cầu hạt		
Độ 0	30	41,67%
Độ 1	26	36,11%
Độ 2	16	22,22%
Tiểu cầu		
Độ 0	49	68,1%
Độ 1	23	31,9%
AST (chức năng gan)		
Độ 0	40	55,56%

Độ 1	32	44,44%
Cratinin (chức năng thận)		
Độ 0	51	70,83%
Độ 1	21	29,17%

Bảng 7. Biến chứng sớm do tia xạ

Các biến chứng sớm do tia xạ

Viêm thực quản	N	Ti lệ%
Độ 0	17	23,61%
Độ 1	32	44,44%
Độ 2	23	31,95%
Bong da do xạ		
Nhẹ	33	45,83%
Vừa	23	31,94%
Nặng	16	22,23%

Nhận xét: Các tác dụng phụ do xạ thường nhẹ, có thể kiểm soát tốt bằng các thuốc bôi ngoài da chống bong. Không có bệnh nhân nào của chúng tôi phải dừng xạ do bong da. Tuy nhiên có một số bệnh nhân của chúng tôi phải nghỉ giữa đợt do viêm thực quản gây nuốt đau, rất bong vùng xạ. thời gian nghỉ thường là 7 ngày.

BÀN LUẬN

Đáp ứng chung

Sau khi hóa xạ trị đủ liều, đánh giá lại cho thấy có 23,61% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 38,89% bệnh nhân đáp ứng một phần, có 18,06% bệnh nhân không đáp ứng, 19,44% bệnh tiến triển. Sau khi kết thúc điều trị chúng tôi đã thu được một tỷ lệ khá lớn bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với bệnh. Tuy nhiên vẫn còn một tỷ lệ nhỏ bệnh không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển. Theo nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 31,1%, đáp ứng 1 phần là 58,89% sau hóa xạ trị đồng thời. Theo tác giả Hàn Thanh Bình sau xạ trị đơn thuần, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 23,3%, đáp ứng một phần 41,3%, không đáp ứng 36,4%. Kaosu Ishida nghiên cứu 60 BN UTBM vẩy thực quản giai đoạn T4M1 (di căn hạch) điều trị hoá chất + tia xạ 60Gy đồng thời, kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng là 68,3%, không đáp ứng là 28,4. Nhìn chung các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng có khác nhau, tuy nhiên đều khẳng định phác đồ điều trị hoá xạ trị đồng thời phác đồ kết hợp tia xạ tổng liều trên 50Gy, có tỉ lệ hiệu quả tốt hơn nhiều tia xạ đơn thuần.

Đáp ứng theo T và giai đoạn

Mức độ xâm lấn của khối u là một trong những yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến đáp ứng với

tia xạ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với những khối u ở giai đoạn T3 cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và không đáp ứng lần lượt là 13,89%, 20,83% và 6,94%. Còn đối với bệnh nhân ở giai đoạn T4 thì cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, không đáp ứng và bệnh tiến triển lần lượt là 9,72%, 18,06%, 11,12% và 12,5%. Từ hai kết quả trên chúng tôi có thể thấy rằng giai đoạn T càng cao thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn càng thấp còn các tỷ lệ khác càng tăng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,005$. Điều này tương đương với kết luận của một số tác giả khác như Nguyễn Đức Lợi khối u ở giai đoạn T3 cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và không đáp ứng lần lượt là 21,9%, 22,7% và 8,3%. Còn đối với bệnh nhân ở giai đoạn T4 thì cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, không đáp ứng và bệnh tiến triển lần lượt là 9,1%, 31,1%, 4,5% và 2,2%.

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn III là 15,28%, đáp ứng một phần, không đáp ứng và tỷ lệ bệnh tiến triển trong giai đoạn này lần lượt là 27,78%, 8,33%, 6,94%. Còn tỷ lệ này với giai đoạn IV lần lượt là 8,33%, 11,11%, 9,73%, 12,5%. Kết quả này cho thấy có sự khác nhau giữa giai đoạn bệnh với khả năng đáp ứng bệnh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,05$. Các thông số này ít ấn tượng hơn ở một số nghiên cứu khác như tác giả Nguyễn Đức Lợi tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở giai đoạn III là 30,3%, đáp ứng một phần, không đáp ứng và tỷ lệ bệnh tiến triển trong giai đoạn này lần lượt là 45,5%, 9,1%, 1,5%. Còn tỷ lệ này với giai đoạn IV lần lượt là 0,8%, 8,3%, 3,8%, 0,7%. Tuy nhiên tỷ lệ không đáp ứng và tiến triển của chúng tôi là khá tương đồng và phác đồ hóa trị của chúng tôi có ưu điểm thuận tiện trong sử dụng.

Số bệnh nhân mổ được

Tỷ lệ bệnh nhân mổ được còn thấp 12,5% một phần do vị trí u, ngoài ra do thể trạng bệnh nhân không cho phép. Tỷ lệ này còn thấp tuy nhiên ung thư thực quản từ giai đoạn không mổ được sang mổ được là rất có ý nghĩa trong việc điều trị.

Số bệnh nhân tử vong

Số bệnh nhân tử vong của chúng tôi tăng nhanh sau 6 tháng điều trị, phần lớn do tình trạng suy kiệt và các biến chứng của khối u như vỡ u chày máu và rò khí phế quản gây suy hô hấp. Tuy nhiên sau 1 năm điều trị, tỷ lệ này giảm nhanh và bệnh nhân tương đối ổn định. Kết quả này cho thấy sự khó khăn trong điều trị ung thư thực quản.

Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ

Độc tính trên hệ thống huyết học, gan, thận sau kết thúc điều trị

Sau kết thúc hóa xạ trị các bệnh nhân đều có chức năng gan, thận bình thường, chỉ số huyết học: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu phần lớn bình thường. Tỷ lệ huyết sắc tố bị giảm là 47,22%, tất cả là hạ độ 1 và độ 2 không ảnh hưởng đến điều trị. Tỷ lệ bạch cầu bị hạ là 58,33%, tất cả bệnh nhân đều hạ bạch cầu độ 1 và 2 không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

Các biến chứng do tia xạ

Viêm thực quản do tia xạ.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị viêm thực quản do tia xạ chiếm 76,39%, trong đó viêm thực quản độ II chiếm 31,95%. Bệnh nhân viêm thực quản biểu hiện bằng cảm giác bỏng rát thực quản vùng tia, nhẹ thì đau khi nuốt, nặng thì không ăn được phải nghỉ tia xạ và điều trị bằng thuốc giảm đau, kháng viêm và có thể tạm nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 7 bệnh nhân cần nghỉ tia xạ do viêm thực quản và thời gian nghỉ là 7 ngày. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Kumekawa Y biến chứng sớm viêm thực quản độ 1 (40%), độ 2 (19%), độ 3 (13%), độ 4 (7%).

KẾT LUẬN

Đáp ứng hoàn toàn theo các tiêu chí đạt từ 23,61% - 27,78%, đáp ứng một phần 36,11% - 38,89% không đáp ứng hay tiến triển còn cao từ 37,5% - 38,89%. Tỷ lệ có đáp ứng ở bệnh nhân giai đoạn III cao hơn bệnh nhân giai đoạn IVa (43,06% so với 19,44%). Tỷ lệ mổ được sau hóa xạ trị là 12,5%

Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ thường nhẹ và dễ kiểm soát,

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Đức Lợi [2010]: Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III, IV tại bệnh viện K2.
2. Phạm Đức Huấn [2003]: Nghiên cứu điều trị bệnh ung thư thực quản ngực. Luận án tiến sĩ Y học, Hà Nội - 2003.
3. Đoàn Hữu Nghị [1999]: Ung thư thực quản, Trong: Hướng dẫn chẩn đoán điều trị ung thư, NXB Y học, 1999, tr.184-192.
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5754287/>.

5. Mitchell C. Posner, Arlene A. Forastiere, Bruce D. Minsky [2005]: Cancer of the Esophagus. In: DeVita Hellman Rosenberg Cancer Principles & Practice of Oncology. Part 3, Section 29. 7th Edition on CD room. Lippicott William & Wilkins, 2005.
6. <http://cochranelibrarywiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001556.pub3/abstract;jsessionid=A1D839F086D7B191C25F88A211C23E56.f04t01>.

GIẢI PHẪU BỆNH

SARCOMA MẠCH DẠNG BIỂU MÔ Ở RUỘT

TẠ VĂN TỜ¹, ĐÀO THỊ THÚY HẰNG², TRẦN THỊ TƯƠI³

TÓM TẮT

Giới thiệu: Sarcoma mạch là một khối u mô mềm hiếm gặp, hay xảy ra ở da và mô dưới da nhưng rất hiếm ở ống tiêu hóa.

Thiết kế: Chúng tôi báo cáo 1 ca sarcoma mạch dạng biểu mô nhiều vi trí gồm ở lưỡi và ruột và xem xét 18 ca báo cáo về sarcoma mạch dạng biểu mô ở ruột.

Báo cáo trường hợp: Bệnh nhân của chúng tôi thiếu máu, đau bụng, đi ngoài phân đen, có khối sùi ở gốc lưỡi. Sinh thiết khối sùi ở gốc lưỡi chẩn đoán là ung thư biểu mô vảy không sừng hóa. Sau đó nội soi tá tràng có nhiều khối sùi. Sinh thiết khối sùi ở tá tràng chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa. Cuối cùng bệnh phẩm mô tá tràng ruột non ra kết quả sarcoma mạch dạng biểu mô.

Kết quả: Bệnh nhân được mổ phần ruột có khối u và truyền albumin, hồng cầu và điều trị hồi sức tích cực, nhưng đã tử vong sau 4 tuần điều trị.

Từ khóa: Sarcoma mạch dạng biểu mô, ruột.

ABSTRACT

Bowels epithelioid angiosarcoma

Background: Angiosarcoma is a rare soft-tissue neoplasm that occurs most often in the skin and the subcutaneous tissues but very rarely in the GI tract.

Design: We report a case of multifocal epithelioid angiosarcoma involving tongue and bowel and review the 18 previously reported cases of epithelioid intestinal angiosarcoma.

Case report: Our patient presented with anemia, blood in stool, stomachache, one small nodule was present on the base of the tongue. Biopsy specimens of tongue was diagnosed *non-keratinized* squamous carcinoma. Enteroscopy revealed small nodules in the duodenum. Biopsy specimens of duodenum was diagnosed poorly differentiated adenocarcinoma. Excision specimens of duodenum and small intestine showed epithelioid angiosarcoma.

Results: Patients were operated on the intestine with tumors and albumin infusion, red blood cell and active resuscitation treatment, but died after 4 weeks of treatment.

Key works: Bowel epithelial angiosarcoma, intestine.

GIỚI THIỆU

Sarcoma mạch là một khối u hiếm gặp, chiếm 1 đến 2% các loại sarcoma. Chúng hay gặp nhất ở da và mô dưới da, cơ sần của chi dưới^[7]. Trong ổ bụng sarcoma mạch thường gặp ở lách và gan nhưng rất

hiếm ở dạ dày ruột. Sarcoma mạch có vài biến thể hình thái, gồm biệt hóa rõ dễ dàng nhận ra cấu trúc mạch, kém biệt hóa tương tự như những khối u không biệt hóa và dạng biểu mô gồm những mảng tế bào với bào tương rộng. Về hình thái, những khối u với dạng biểu mô đứng lan tỏa có thể nhầm lẫn với

¹ PGS.TS. Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử - Bệnh viện K

² ThS. Đại học Y Hà Nội

³ ThS. Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử - Bệnh viện K

ung thư biểu mô, u hắc tố ác tính, sarcoma cơ trơn dạng biểu mô^[6,7]. Điều trị gồm phẫu thuật, thỉnh thoảng có hóa trị, dù vậy, tiên lượng rất tối. Chúng tôi chẩn đoán một người đàn ông lớn tuổi với nhiều nốt ở ruột và lười, bổ sung vào các báo cáo rất ít về sarcoma mạch dạng biểu mô ở ruột.

CA BỆNH

Bệnh nhân Vàng Văn T, nam, 60 tuổi. Số hồ sơ 183057105.

Bệnh sử

Một tháng trước khi vào viện, bệnh nhân mệt mỏi, đi ngoài phân đen, nuốt vướng vào viện khám thấy thiếu máu và có khối sùi chảy máu kích thước 2cm ở lười, mảnh sinh thiết nhỏ ở lười chẩn đoán là ung thư biểu mô vảy không sừng hóa. Xét nghiệm thấy Hb 56g/l (bình thường là 140-160g/l), Albumin máu 26,5g/l (bình thường là 38-51g/l). Bệnh nhân được vào viện cho truyền máu và albumin máu. Khi soi tá tràng thấy các nốt sùi nhỏ giống polyp, sinh thiết được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa. Sau đó bệnh nhân đau bụng, chụp X Quang cho kết quả theo dõi lồng ruột, bệnh nhân được mổ cấp cứu, mổ ra thấy tá tràng và ruột non có nhiều polyp kích thước từ 1 đến 2cm, đại tràng không có polyp, bệnh phẩm mổ được làm giải phẫu bệnh (Hình 1). Sau các lần truyền máu và albumin hồng cầu và albumin của bệnh nhân tăng lên, nhưng sau đó lại xuống thấp, kèm theo đó là bệnh nhân xuất hiện thêm giảm canxi máu (canxi máu toàn phần của bệnh nhân là 1,65mmol/l, bình thường là 2,15-2,55mmol/l), rối loạn đường huyết, điện giải (ban đầu rối loạn Natri, sau đó đến Kali). Bệnh nhân tử vong sau khi vào viện 1 tháng, dù được điều trị hồi sức tích cực.

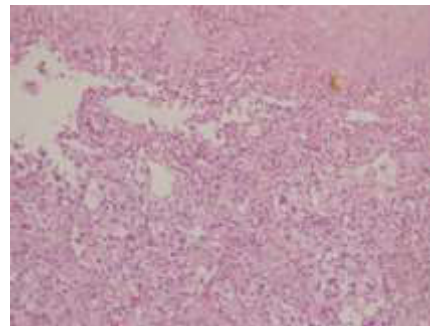


Hình 1. Hình ảnh đại thể: Nhiều polyp kích thước từ 1 đến 2cm.

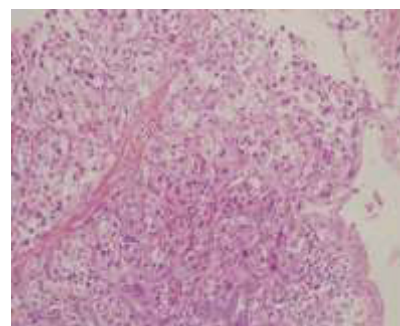
Kết quả giải phẫu bệnh

Trên mảnh sinh thiết rất bé ở khối sùi ở lười thấy các tế bào dạng biểu mô nhân lớn, chất nhuộm sắc thô, hạt nhân lớn, nhân chia nhiều đứng thành đám, ngay dưới biểu mô vảy nên chẩn đoán đưa ra

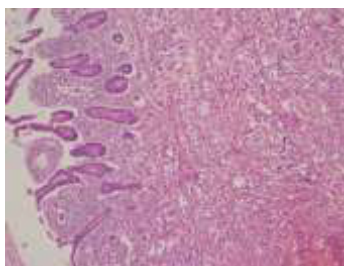
là ung thư biểu mô vảy không sừng hóa (Hình 2). Lần 2 sinh thiết khối sùi ở tá tràng thấy các tế bào dạng biểu mô, nhân lớn, chất nhuộm sắc thô, đa hình thái, có hoại tử, nhiều nhân chia, nhân chia không điển hình, chủ yếu thành đám, một số vùng có biệt hóa giống cấu trúc ống nên được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa (Hình 3). Lần thứ 3, bệnh phẩm mổ, các mảnh cắt lớn thấy tế bào u có cấu trúc đám đặc chủ yếu, các tế bào u có bào tương rộng, bắt màu acid nhẹ, nhân đa hình thái, hạt nhân rõ. Dù vậy, trong một số vùng thấy có biệt hóa hình ống tuyến. Trong 1 số ổ nhỏ, những ống tuyến này chứa hồng cầu, đã gợi ý đến biệt hóa mạch (Hình 4, 5, 6). Khối u đã được chẩn đoán sarcoma mạch và chẩn đoán phân biệt với ung thư biểu mô kém biệt hóa, melanoma, các loại sarcoma dạng biểu mô hay gặp ở đường tiêu hóa khác như GIST, sarcoma cơ trơn. Dựa vào hóa mô miễn dịch các tế bào u đã phản ứng dương tính với các marker CD31, Yếu tố VIII, EGFR, CK, CK7, âm tính với các marker P40, CDX2, S100, Melan A, HMB45, CD117, DOG1, Actin, Desmin (Hình 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Kết hợp mô bệnh học và hóa mô miễn dịch thì đưa ra kết luận: Sarcoma mạch dạng biểu mô.



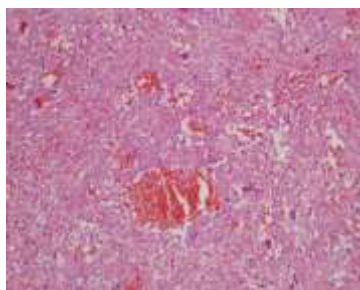
Hình 2. Hình ảnh vi thể sinh thiết ở lười (vật kính 20). Các tế bào u dạng biểu mô, nhân lớn, chất nhuộm sắc thô, hạt nhân lớn, nhân chia nhiều, đứng thành đám ngay dưới biểu mô vảy (góc trên phải)



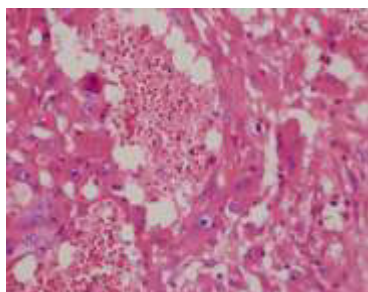
Hình 3. Hình ảnh vi thể ở mảnh sinh thiết tá tràng (Vật kính 20). Các tế bào u dạng biểu mô nhân lớn, chất nhuộm sắc thô, đa hình thái, tập trung chủ yếu thành đám, có vùng biệt hóa giống cấu trúc ống (mũi tên)



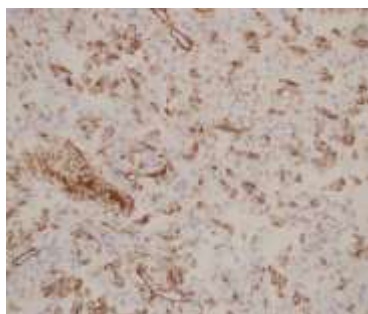
Hình 4. Hình ảnh vi thể ở bệnh phẩm mô ở ruột non (vật kính 10). Các tế bào u có cấu trúc đám chủ yếu, một số có biệt hóa ống tuyến



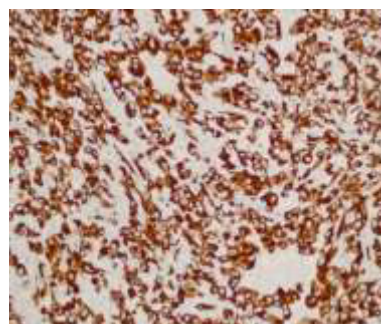
Hình 5. Hình ảnh vi thể ở bệnh phẩm mô ruột non (vật kính 10). Các tế bào u dạng biểu mô, nhân lớn, nhiều nhân chia, bào tương ưa acid, tập trung thành đám chủ yếu, một số có biệt hóa hình ống tuyến, nhưng một số ống có chứa hồng cầu.



Hình 6. Hình ảnh vi thể ở bệnh phẩm mô ruột non (VK 40). Tế bào u dạng biểu mô, bào tương ưa acid, nhân lớn, hạt nhân rõ. Một số tế bào u tạo thành cấu trúc chứa hồng cầu gợi ý mạch máu.



Hình 7. Các tế bào u phản ứng dương tính với CD31 (vật kính 20).



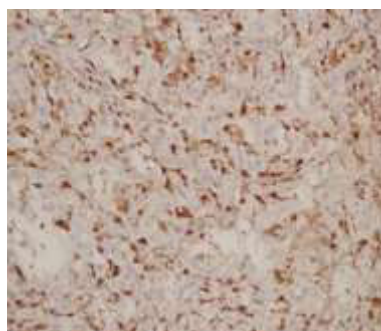
Hình 8. Các tế bào u phản ứng dương tính với marker CK (vật kính 20).



Hình 9. Các tế bào u phản ứng dương tính với marker CK7 (Vật kính 20)



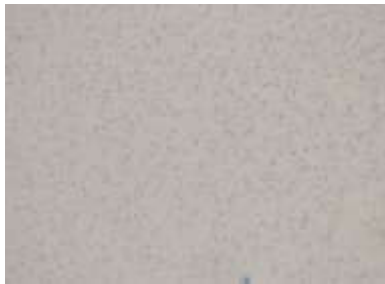
Hình 10. Các tế bào u phản ứng dương tính với marker CK7 (Vật kính 20).



Hình 11. Các tế bào u phản ứng dương tính với marker Yếu tố VIII (vật kính 20).



Hình 12. Các tế bào u phản ứng âm tính với marker P40 (vật kính 10)



Hình 13. Các tế bào u phản ứng âm tính với marker DOG1 (vật kính 10).



Hình 14. Các tế bào u phản ứng âm tính với marker Desmin (vật kính 10)



Hình 15. Các tế bào u phản ứng âm tính với marker S100 (vật kính 10)

THẢO LUẬN

Vị trí nguyên phát của khối u ở bệnh nhân này không rõ ràng. Khối ở lưỡi và ở tá tràng ruột non có

kích thước khá giống nhau. Sarcoma dạng biểu mô rất hiếm gặp ở ống tiêu hóa, và chỉ mới có 18 ca được báo cáo trong y văn tiếng Anh^[2,4,6,7]. 10 bệnh nhân là nam và 8 bệnh nhân là nữ. Tuổi từ 25 đến 85 (trung bình 67,5). 14 ca có ở ruột non, 5 ca có ở đại trực tràng. 12 ca được cho là xuất phát từ ống tiêu hóa. Chủ yếu bệnh nhân có biểu hiện chảy máu ở ống tiêu hóa. Ngoài ra, hầu hết các ca đều có quá trình diễn biến nhanh, tử vong liên quan tới sarcoma mạch xảy ra ở 14 trên 18 bệnh nhân, thời gian sống thêm là từ vài ngày cho tới 2 năm sau khi được chẩn đoán. Thời gian sống dài nhất là 27 tháng ở một người phụ nữ 32 tuổi ở trực tràng.

Sarcoma mạch ở ruột non thường có biểu hiện điển hình là chảy máu ống tiêu hóa, thiếu máu, hoặc đau bụng. Thật không may là những triệu chứng này thường có liên quan tới khá nhiều bệnh khác. Ngoài ra, các đặc điểm mô bệnh học đa dạng có thể khiến chẩn đoán trở nên khó khăn. Nhiều sarcoma mạch có song song 2 hình thái: vừa tạo hình thái mạch vừa tạo cấu trúc đặc. Cấu trúc mạch có thể là biệt hóa mạch rõ, dễ dàng nhận ra lòng mạch đến các rãnh mạch máu nối nhau kém phát triển. Rất không may, những khối u có hình thái đám đặc gồm các tế bào hình thoi hoặc tế bào đa diện bào tương rộng dạng biểu mô. Những đặc điểm mô học thỉnh thoảng lại gây ra sự nhầm lẫn với các loại u khác, như ung thư biểu mô kém biệt hóa, u hắc tố ác tính, u trung biểu mô, hoặc sarcoma với đặc điểm dạng biểu mô (đặc biệt là các u mô đệm ống tiêu hóa)^[6,7]. Vì vậy, nhuộm hóa mô miễn dịch cho các marker của tế bào nội mô và biểu mô là cần thiết để chẩn đoán xác định^[1,5].

Bệnh nhân của chúng tôi không có yếu tố ảnh hưởng nào cho sarcoma mạch, gồm xạ trị, viêm mạn tính, phù mạch huyết mạn tính, nhiễm vinyl chloride hoặc thorium dioxide^[4,9,10]. Một ca sarcoma Kaposi đồng xuất hiện với sarcoma mạch đã được báo cáo^[8]. Trong trường hợp đó, một người đàn ông da trắng 82 tuổi, HIV âm tính, biểu hiện sarcoma Kaposi nhưng đã phát triển sarcoma mạch ở miệng 12 tháng sau đó. Những đặc điểm mô học của sarcoma mạch này khá khác biệt so với sarcoma Kaposi.

Sarcoma mạch thường có tiên lượng xấu. Nake và cộng sự đã tìm ra rằng tuổi trên 50 và kích thước khối u trên 5cm là yếu tố tiên lượng tồi độc lập với tỷ lệ sống sót dưới 2 năm^[10]. Cắt bỏ hoàn toàn khối u là yếu tố duy nhất liên quan đến tỷ lệ sống không bệnh tật^[2]. Mặc dù những bệnh nhân trẻ tuổi và khối u kích thước nhỏ hơn dường như liên quan tới tỉ lệ sống sót tốt hơn, nhìn tổng thể thì tỉ lệ sống rất kém, và hầu hết các trường hợp tiến triển rất nhanh, trung bình sống sót 2 tháng sau khi được chẩn đoán^[2]. Bởi vì sự xâm lấn và nhiều ổ của loại u ác tính này nên sự phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn là không thể. Vai trò

của phương pháp tá dược chưa được xác định; dù vậy, phân tích tập hợp con của một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hóa trị liệu trong sarcoma cho thấy rằng phác đồ dựa trên doxorubicin có tỷ lệ đáp ứng là 25%^[3]. Vai trò của tá dược xạ trị cũng được kiểm tra trong 1 lần hồi cứu nghiên cứu 67 bệnh nhân và cho thấy liệu pháp xạ trị tá dược có thể cải thiện tỉ lệ sống không có bệnh^[9]. Rất cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để thiết lập vai trò của bức xạ tá dược hoặc hóa trị liệu trong điều trị sarcoma mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alles JU, Bisslet K. Immunocytochemistry of angiosarcomas. *Am J Clin Pathol* 2008; 89: 463-71.
2. Allison KH, Yoder BJ, Bronner MP, et al. Angiosarcoma involving the gastrointestinal tract: a series of primary and metastatic cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 28: 298-307.
3. Baker L, Frank J, Fine G, et al. Combination chemotherapy using Adriamycin, DTIC, cyclophosphamide, and actinomycin D for advanced soft tissue sarcomas: a randomized comparative trial. A phase III, Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1997;5: 851-61.
4. Ben Izhak O, Kerner H, Brenner B, et al. Angiosarcoma of the colon developing in a capsule of a foreign body. Report of a case with associated hemorrhagic diathesis. *Am J Clin Pathol* 2002; 97: 416-20.
5. Burgdorf WHC, Muaki K, Rosai J. Immunohistochemical identification of factor VIII-related antigen in endothelial cells of cutaneous lesions of alleged vascular nature. *Am J Clin Pathol* 2002; 75: 167-71.
6. Delvaux V, Sciot R, Neuville B, et al. Multifocal epithelioid angiosarcoma of the small intestine. *Virchows Arch* 2010; 437: 90-4.
7. Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2013.
8. Gambassi G, Semerara R, Suma V, et al. Aggressive behavior of classical Kaposi's sarcoma and coexistence with angiosarcoma. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 60: 520-3.
9. Mark RJ, Poen JC, Tran LM, et al. Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer* 2004; 77: 2400-6.
10. Naka N, Ohasawa M, Tomita Y, et al. Prognostic factors in angiosarcoma: a multivariate analysis of 55 cases. *J Surg Oncol* 2006; 61: 170-6.

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA ĐỘT BIẾN EGFR VÀ METHYL HÓA QUÁ MỨC GEN MGMT, MLH1, BRCA1 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN K

VƯƠNG DIỆU LINH¹, NGUYỄN NGỌC QUANG², TẠ VĂN TỜ³, NGUYỄN PHI HÙNG⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chất ức chế Tyrosine Kinase (TKIs) như Gefitinib và Erlotinib mang lại hiệu quả điều trị cao cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) mang đột biến EGFR. Bên cạnh đột biến EGFR, biến đổi di truyền ngoại gen là nhân tố quan trọng tham gia vào quá trình tiến triển ung thư, trong đó có ung thư phổi. Methyl hóa gen ức chế khối u thường xuất hiện ở giai đoạn sớm của sự phát sinh ung thư. Trong ung thư ở người, một số các gen có vai trò sửa chữa sai hỏng trên DNA bị ức chế phiên mã do methyl hóa DNA, chẳng hạn như MGMT, MLH1, BRCA1.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 111 mẫu UTPKTBN sử dụng kỹ thuật realtime PCR và PCR đặc hiệu methyl (MS-PCR) để phân tích đột biến gen EGFR và methyl hóa gen MGMT, MLH1 và BRCA1.

Kết quả: 50/111 (45.1%) mẫu có đột biến gen EGFR; 42/111 (37.8%), 29/111 (26.1%) và 40/111 (36.1%) mẫu lần lượt bị methyl hóa ở gen MGMT, MLH1 và BRCA1. Phân tích chỉ ra mối tương quan nghịch giữa đột biến gen EGFR và methyl hóa gen MGMT, sự khác biệt có ý nghĩa, $p < 0.05$. Tuy nhiên, đột biến gen EGFR và methyl hóa gen MLH1 và BRCA1 là hoàn toàn ngẫu nhiên.

Kết luận: Đột biến gen EGFR và methyl hóa MGMT là hai hiện tượng loại trừ lẫn nhau, gợi ý vai trò đối với UTPKTBN theo hai hướng độc lập.

SUMMARY

Evaluation of correlation between EGFR mutation and MGMT, MLH1, BRCA1 gene hypermethylation in non small-cell lung cancer in National cancer hospital

Objectives: Epidermal growth factor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs), such as gefitinib and erlotinib, show excellent clinical efficacy for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. In addition to EGFR mutation, epigenetics have been shown to be an important element related to cancer progression, including lung cancer. DNA methylation of tumor suppressor genes presents very early in the process of developing cancer. In human cancer, DNA repair genes such as MGMT, MLH1 and BRCA1, are inactive transcription by DNA methylation.

Materials and methods: A total of 111 NSCLC were subjected to analyze the EGFR mutation, methylation of MGMT, MLH1 and BRCA1 using real-time polymerase chain reaction and methylation-specific polymerase chain reaction (MS-PCR), respectively.

Results: The general frequency of EGFR gene mutation is 45.1% (50/111); 42 out of 111 (37.8%), 29 out of 111 (26.1%) and 40 out of 111 (36.1%) were methylated at MGMT, MLH1 and BRCA1 gene, respectively. Our results revealed inverse correlation between EGFR mutation and MGMT methylation was significant difference, $p < 0.05$. But no different in MLH1 and BRCA1 methylation.

¹ TS. Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử-Bệnh viện K

² ThS. Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử-Bệnh viện K

³ PGS.TS. Giám đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử-Bệnh viện K

⁴ TS. BS. Phó Giám đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử-Bệnh viện K

Conclusion: *EGFR mutation and MGMT methylation were a mutually exclusive pattern, suggesting the presence of two independent oncogenic pathways in Vietnamese non-small cell lung cancer.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là dạng ung thư phổ biến và có tỷ lệ tử vong hàng đầu trên thế giới. Theo tổ chức y tế thế giới WHO, hàng năm có khoảng 1.4 triệu người chết vì ung thư phổi^[2]. Bệnh có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống trên 5 năm ở hầu hết các nước khoảng 10%. Khoảng 80% trường hợp bệnh nhân mắc ung thư phổi thuộc type không phải tế bào nhỏ^[4]. Hiện nay, chất ức chế Tyrosine Kinase (Gefitinib và Erlotinib) với đích nhắm là phân tử protein receptor của yếu tố phát triển ngoại bào (EGFR) được chỉ định cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ở giai đoạn tiến triển. Đối với phương pháp điều trị nhắm trúng đích cho những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ thì việc xác định chính xác những đột biến gen *EGFR* là hết sức quan trọng. Sự ức chế phân tử *EGFR* làm cho các tế bào ung thư không tiếp tục tăng sinh, tăng phân chia, tăng khả năng di căn mà nó làm cho các tế bào này bị giữ lại ở pha G1 của quá trình phân chia hoặc đi vào quá trình chết theo chương trình^[12]. Đột biến gen *EGFR* được chia thành 3 nhóm là nhóm nhạy cảm với với thuốc ức chế, nhóm kháng thuốc mắc phải trong quá trình điều trị và nhóm kháng thuốc nguyên phát. Đến nay đã phát hiện được khoảng 30 đột biến khác nhau của gen *EGFR* nằm rải rác trên 4 exon từ 18 - 21. Thường gặp nhất là đột biến mất đoạn ở exon 19 và đột biến thay thế L858R ở exon 21, chiếm khoảng 90% tổng số các trường hợp bị đột biến^[12].

Bên cạnh đột biến gen *EGFR*, biến đổi di truyền ngoại gen được chứng minh là nhân tố quan trọng tham gia vào quá trình tiến triển ung thư, trong đó có ung thư phổi^[5]. Các nghiên cứu chỉ ra phản ứng của khối u với những tác nhân phá hủy DNA liên quan đến mức độ biểu hiện của các gen tham gia vào quá trình sửa chữa sai hỏng DNA^[11]. Methyl hóa vùng promoter là một cơ chế di truyền ngoại gen làm ức chế hoạt động phiên mã, từ đó làm gen không được biểu hiện. Trong ung thư ở người, một số các gen có vai trò sửa chữa sai hỏng trên DNA bị ức chế phiên mã do methyl hóa DNA^[1]. Các nghiên cứu trước đây đã báo cáo về hiện tượng methyl hóa quá mức một số gen sửa chữa trong ung thư phổi không tế bào nhỏ với tần suất thay đổi, chẳng hạn methyl hóa quá mức gen *BRCA1* (4-30%), *MGMT* (8-50%), *MLH1* (0-68%) ...^[1].

Ở Việt Nam, điều trị trúng đích trong ung thư nói chung và ung thư phổi không tế bào nhỏ nói riêng đã và đang được triển khai mạnh mẽ tại rất nhiều các bệnh viện và thu được những kết quả điều trị ban đầu rất tích cực. Nghiên cứu cho thấy khoảng

70% những trường hợp đột biến *EGFR* có đáp ứng với tốt với thuốc ức chế khả năng phosphorin hóa của *EGFR* như Gefitinib và Erlotinib^[10]. Tuy nhiên, hiện nay chưa có bằng chứng rõ ràng nào về mối liên quan giữa đột biến gen *EGFR* và cơ chế sửa chữa sai hỏng DNA. Bởi vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục đích đánh giá mối tương quan giữa đột biến gen *EGFR* và methyl hóa quá mức các gen có vai trò sửa chữa sai hỏng DNA như *MGMT*, *MLH1*, *BRCA1* ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện K.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Số lượng bệnh nhân

111 mẫu bệnh phẩm ung thư phổi không tế bào nhỏ đúc paraffin có chỉ định làm xét nghiệm đột biến gen *EGFR* do Trung tâm giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K cung cấp trong thời gian từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2015. Việc sử dụng các mẫu bệnh phẩm tuân theo các vấn đề đạo đức được thông qua bởi Hội đồng Y Đức Bệnh viện.

Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được chẩn đoán mô bệnh học trên bệnh phẩm mổ cắt bỏ khối u hay sinh thiết.

Bệnh nhân có đầy đủ bệnh phẩm khối u và tiêu bản nhuộm H&E.

Bệnh phẩm có số lượng tế bào u đủ để tách chiết DNA cho tiến hành xét nghiệm đột biến gen và methyl hóa DNA (số lượng tế bào u tối thiểu >50% trong mẫu bệnh phẩm).

Phương pháp nghiên cứu

Loại hình nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Phương pháp nghiên cứu

Tách chiết DNA tổng số: Các mảnh bệnh phẩm được cắt thành các lát dày 8µm và được đánh dấu vị trí tế bào u trên các tiêu bản H&E. DNA tổng số từ mẫu đúc paraffin được tách chiết sử dụng QIAamp DNA FFPE kit.

Xử lý DNA tổng số với bisulfite: DNA tổng số được xử lý bisulfite theo hướng dẫn của Epitech Bisulfite Kit (Qiagen).

Phương pháp real-time PCR: Đột biến gen *EGFR* được xác định bằng kỹ thuật Real-time PCR

ARMS Scorpion sử dụng *EGFR* PGQ PCR kit chạy trên máy Rotor-Gene Q24 (Qiagen).

Phương pháp MS-PCR (Methylation - Specific PCR): Sử dụng các cặp mồi thiết kế đặc hiệu cho trình tự DNA methyl hóa và DNA không bị methyl hóa, MS-PCR cho phép phân biệt DNA xử lý hay không xử lý, DNA methyl hóa và DNA không methyl hóa. Trình tự các cặp mồi phát hiện methyl hóa gen *MGMT*, *MLH1*, *BRCA1* được thiết kế dựa trên phần mềm MethPrimer.

Xử lý số liệu: Xác định tần suất đột biến *EGFR*, methyl hóa gen *MGMT*, *MLH1*, *BRCA1*; Đánh giá mối tương quan giữa đột biến gen *EGFR* với methyl hóa gen *MGMT*, *MLH1*, *BRCA1* sử dụng phần mềm SPSS16.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả đột biến EGFR trên bệnh nhân UTPKTBN

Đầu tiên, bằng phương pháp nhuộm H&E, vùng khối mô chứa trên 50% tế bào ác tính được khoanh vùng, tách ra khỏi khối paraffin và cắt thành các lát dày 8µm. DNA tổng số tách chiết từ 111 mẫu UTPKTBN bằng kit QIAamp DNA FFPE Tissue kit (Qiagen) được sử dụng để xác định đột biến gen *EGFR* với phương pháp Arms Scorpion RT-PCR. Kết quả cho thấy 50/111 trường hợp mang đột biến gen *EGFR*, đạt 45.1%. Phương pháp RT-PCR cho phép xác định được 29 đột biến, tuy nhiên hai dạng đột biến chính là đột biến mất đoạn Del ở exon 19 và đột biến thay thế L858R ở exon 21 gen *EGFR* (40/111), chiếm tới 76%. Những dạng đột biến còn lại bao gồm đột biến đơn lẻ hay đột biến kép chiếm tỷ lệ thấp từ 2.0 - 4.0%.

Kết quả methyl hóa gen MGMT, MLH1, BRCA1 trên bệnh nhân UTPKTBN

DNA sau khi tách chiết được tiến hành xử lý bisulfite theo hướng dẫn của EpiTech Bisulfite Kit (Qiagen). Phản ứng PCR nhân bản gen *β-globin* từ DNA tổng số tách chiết và DNA sau xử lý được sử dụng để đánh giá chất lượng DNA trước và sau khi xử lý bisulfite (kết quả không hiển thị). DNA đạt chất lượng được dùng để phân tích methyl hóa các gen quan tâm. Phản ứng MS-PCR phát hiện methyl hóa

gen *MGMT*, *MLH1*, *BRCA1* sử dụng các cặp mồi đặc hiệu cho trình tự DNA methyl hóa và DNA không methyl hóa phù hợp với kỹ thuật PCR lồng (nested PCR). Kết quả cho thấy 42/111, 29/111 và 40/111 trường hợp có methyl hóa lần lượt ở các gen *MGMT*, *MLH1*, *BRCA1*; chiếm tỷ lệ tương ứng 37.8%, 26.1% và 30.1%. Đặc biệt, 74/111 (66.7%) bệnh nhân UTPKTBN bị methyl hóa ít nhất 1 trong 3 gen có vai trò sửa chữa sai hỏng DNA này.

Đánh giá tương quan giữa đột biến gen EGFR và methyl hóa gen MGMT, MLH1, BRCA1 trên bệnh nhân UTPKTBN

Trong 50 trường hợp UTPKTBN đột biến *EGFR*, 14 trường hợp có methyl hóa gen *MGMT* chiếm 28 % và 36 trường hợp không bị methyl hóa (72%). Đối với trường hợp UTPKTBN không mang đột biến *EGFR*, tỷ lệ bị methyl hóa hoặc không methyl hóa gen *MGMT* là 30/61 và 31/61, xấp xỉ 1:1. Tính riêng 42 trường hợp methyl hóa gen *MGMT*, tỷ lệ mang đột biến gen *EGFR* là 28.5%; 71.5% bệnh nhân có methyl hóa *MGMT* không mang đột biến. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân không có đột biến gen *EGFR* bị methyl hóa gen *MGMT* cao hơn đáng kể ở bệnh nhân mang đột biến gen *EGFR*, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p<0.05. Tuy nhiên, methyl hóa gen *MLH1* và *BRCA1* với đột biến gen *EGFR* trên bệnh nhân UTPKTBN là hoàn toàn ngẫu nhiên, không có khác biệt. Cụ thể, tỷ lệ bệnh nhân có hoặc không methyl hóa gen *MLH1*, *BRCA1* trên bệnh nhân mang đột biến gen *EGFR* lần lượt là 10/50, 40/50 và 14/50, 36/50; trong khi đó với bệnh nhân không mang đột biến gen *EGFR* tỷ lệ tương ứng là 19/61, 42/61 và 26/61, 35/61. Ngoài ra, khi xét ít nhất một trong ba gen có vai trò sửa chữa *MGMT*, *MLH1* và *BRCA1* bị methyl hóa kết quả cho thấy 74/111 trường hợp có hiện tượng methyl hóa. Đặc biệt, 61 bệnh nhân không mang đột biến gen có 46/61 (75.4%) trường hợp có methyl hóa và 15/61 (24.6%) trường hợp không bị methyl hóa ở ít nhất 1 trong 3 gen này, với p <0.05. Kết quả thu được khẳng định, đột biến gen *EGFR* có mối tương quan nghịch với methyl hóa gen *MGMT* hoặc methyl hóa ít nhất 1 trong 3 gen *MGMT*, *MLH1* và *BRCA1*.

Bảng 1. Mối tương quan giữa đột biến EGFR và methyl hóa MGMT, MLH1, BRCA1

Gen EGFR	Gen MGMT			Gen MLH1			Gen BRCA1		
	Methyl	Không methyl	Giá trị p	Methyl	Không methyl	Giá trị p	Methyl	Không methyl	Giá trị p
Đột biến	12	38	0.006	10	40	0.183	14	36	0.111
Wildtype	30	31		19	42		26	35	

BÀN LUẬN

Hiện nay, đột biến *EGFR* liên quan đến đáp ứng với các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) mở ra hi vọng mới cho bệnh nhân UTPKTBN. Ở Việt Nam, xét nghiệm đột biến *EGFR* hỗ trợ điều trị đích đã và đang được triển khai nhanh chóng tại các bệnh viện và trung tâm nghiên cứu. Tuy nhiên, phân tích đồng thời đột biến *EGFR* và biến đổi các dấu ấn phân tử khác, đặc biệt là các gen có vai trò sửa chữa sai hỏng DNA trên bệnh nhân UTPKTBN còn khá mới mẻ, chưa được triển khai. Phân tích 111 mẫu bệnh phẩm UTPKTBN, trong đó 50 trường hợp dương tính (chiếm 45.1%). Đột biến tại exon 19 chiếm 44%, đột biến tại exon 21 chiếm 32%. Những dạng đột biến còn lại có tần suất rất thấp (2.0 - 4.0%) và một số trường hợp có đột biến kép. Các nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến *EGFR* ở Châu Á khoảng 50% và khác nhau giữa các chủng tộc^[6]. Chẳng hạn, theo báo cáo ở bệnh nhân Nhật Bản và Hàn Quốc, tỷ lệ đột biến *EGFR* lần lượt là 32% và 36.4%, thấp hơn so với phân tích này. Tuy vậy, bệnh nhân UTPKTBN ở Trung Quốc và Thái Lan, tỷ lệ tương ứng là 50.2% và 53.8%, cao hơn so với nghiên cứu ở bệnh nhân người Việt Nam^[15]. Kết quả này có thể được giải thích do sự khác biệt về chủng tộc và phương pháp được sử dụng để phân tích đột biến gen *EGFR*.

Thay đổi di truyền ngoại gen được xem như một hướng điều trị tiềm năng mang tính cá thể hóa. Methyl hóa *MGMT* là ví dụ điển hình nhất đưa ra tiền lượng về khả năng đáp ứng điều trị với các tác nhân alkyl ở bệnh nhân u màng não^[14]. Methyl hóa các gen có chức năng sửa chữa sai hỏng DNA khác cũng được xem như một đích nhằm tối ưu hóa điều trị ung thư, mặc dù chưa được triển khai trên lâm sàng^[1]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích methyl hóa gen *MGMT*, *MLH1*, *BRCA1* trên 111 bệnh nhân UTPKTBN, kết quả cho thấy 42/111 (37.8%), 29/111 (26.1%) và 40/111 (36.1%) trường hợp có methyl hóa lần lượt ở 3 gen này. Theo các báo cáo đã công bố, tỷ lệ methyl hóa các gen *MGMT*, *MLH1* và *BRCA1* ở bệnh nhân UTPKTBN lần lượt là 8-50%, 0-68% và 4-30%. Sự khác biệt về tỷ lệ methyl hóa có thể tùy thuộc vào chủng tộc, phương pháp đánh giá và vùng trình tự phân tích methyl hóa của từng gen quan tâm^[1]. Methyl hóa *BRCA1* được báo cáo trong nhiều loại ung thư thể rắn với tỷ lệ thay đổi, chủ yếu ở ung thư vú và buồng trứng; không đặc thù đối với UTPKTBN. Cụ thể, Lee và cs. (2007) chỉ ra tần suất methyl hóa *BRCA1* trên mẫu UTPKTBN là 30%, cao gấp 4 lần so với nghiên cứu của Marsit và cs. (2004)^[7,8]. Tương tự, methyl hóa gen *MGMT* và *MLH1* cũng có sự khác biệt rõ rệt ở UTPKTBN. Tỷ lệ methyl hóa *MGMT* ở 220 bệnh nhân người Trung Quốc là 50%, gấp hơn 3 lần so

với báo cáo phân tích trên 72 bệnh nhân Hàn Quốc (17%)^[1]. Bên cạnh đó, tần suất methyl hóa *MLH1* theo báo cáo của Geng và cs. (2009) có thể lên đến 68%, ngược lại Tang và cs. (2006) chỉ ra không có sự methyl hóa gen *MLH1* trên UTPKTBN^[3,13].

Methyl hóa DNA là một trong các cơ chế điều hòa gen. Methyl hóa bất thường liên kết với phát sinh khối u ở hầu hết các loại ung thư, và thường biểu hiện như methyl hóa dưới mức toàn bộ hệ gen hay methyl hóa quá mức vùng promoter của các gen cụ thể. Vì vậy, tìm hiểu mối liên hệ giữa quá trình methyl hóa DNA với những thay đổi phân tử của bệnh, sự phát triển và tiên lượng bệnh được xem là đánh giá có ý nghĩa trong lâm sàng^[9]. Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào công bố về mối tương quan giữa methyl hóa DNA với đột biến gen tron UTPKTBN. Trong phân tích ban đầu với 111 mẫu UTPKTBN chúng tôi nhận thấy có mối tương quan ngược giữa đột biến gen *EGFR* và methyl hóa gen sửa chữa sai hỏng DNA *MGMT*, nghĩa là methyl hóa gen *MGMT* chủ yếu xảy ra ở các trường hợp không mang đột biến gen *EGFR*. Tuy vậy, không thu được kết quả tương tự đối với methyl hóa gen *MLH1* và *BRCA1*. Từ kết quả đánh giá mối tương quan giữa các thông số nghiên cứu, chúng tôi giả thuyết rằng hiện tượng đột biến gen *EGFR* có thể thúc đẩy, đảm bảo gen ở trạng thái sẵn sàng hoạt động để thực hiện chức năng sửa chữa những sai hỏng DNA có thể xảy ra, đặc biệt là gen *MGMT*. Bên cạnh đó, methyl hóa gen *MGMT* có thể ức chế sự phát triển của đột biến gen *EGFR*.

Đánh giá tương quan giữa đột biến gen *EGFR* và methyl hóa gen *MGMT*, *MLH1* và *BRCA1* ở bệnh nhân UTPKTBN Việt Nam mở ra hướng nghiên cứu kết hợp giữa di truyền và di truyền ngoại gen trong ung thư. Nghiên cứu bước đầu chỉ ra được mối tương quan nghịch giữa đột biến *EGFR* – dấu chuẩn phổ biến trong sàng lọc điều trị đích cho bệnh nhân UTPKTBN với methyl hóa gen *MGMT* có vai trò sửa chữa sai hỏng DNA – dấu ấn cho liệu pháp điều trị đích mới. Kết quả này mở ra hy vọng điều trị bổ sung mang lại hiệu quả cho những trường hợp bệnh nhân UTPKTBN âm tính với xét nghiệm đột biến gen *EGFR*. Phân tích đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học mẫu UTPKTBN cũng như bổ sung thêm các dấu chuẩn methyl hóa DNA khác giúp chúng tôi hiểu rõ đặc điểm và mối liên quan giữa các dấu chuẩn phân tử của từng nhóm bệnh nhân cụ thể, đem đến cơ hội điều trị và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân UTPKTBN Việt Nam.

KẾT LUẬN

Qua phân tích 111 mẫu ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện K, chúng tôi thu được kết quả như sau: Có mối tương quan nghịch giữa đột biến

gen *EGFR* và methyl hóa gen *MGMT*, khác biệt có ý nghĩa với $p < 0.05$. Tuy nhiên, đột biến gen *EGFR* và methyl hóa gen *MLH1*, *BRCA1* là hoàn toàn ngẫu nhiên, không có sự khác biệt. Như vậy, đột biến gen *EGFR* và methyl hóa gen *MGMT* có thể có vai trò theo hai hướng độc lập đối với UTPKTBN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Do, H., Wong, N.C., Murone, C., John, T., Solomon, B., Mitchell, P.L., and Dobrovic, A., (2014), A critical re-assessment of DNA repair gene promoter methylation in non-small cell lung carcinoma. *SCIENTIFIC REPORTS* 4 1-8.
2. Forman D. and Bray, F., (2013), GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. No. 11
3. Geng, X., Wang, F., Zhang, L., and Zhang, W.M., (2009), Loss of heterozygosity combined with promoter hypermethylation, the main mechanism of human MutL Homolog (hMLH1) gene inactivation in non-small cell lung cancer in a Chinese population. *Tumori* 95 488-494
4. Hanahan, D. and Weinberg, R.A., (2000), The hallmarks of cancer. *Cell* 100 57-70.
5. Jones, P.A. and Baylin, S.B., (2002), The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 3 415-428.
6. Kim, E.S., Hirsh, V., Mok, T., Socinski, M.A., Gervais, R., Wu, Y.L., Li, L.Y., Watkins, C.L., Sellers, M.V., Lowe, E.S., Sun, Y., Liao, M.L., Osterlind, K., Reck, M., Armour, A.A., Shepherd, F.A., Lippman, S.M., and Douillard, J.Y., (2008), Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 372 1809-1818.
7. Lee, M.N., Tseng, R.C., Hsu, H.S., Chen, J.Y., Tzao, C., Ho, W.L., and Wang, Y.C., (2007), Epigenetic inactivation of the chromosomal stability control genes *BRCA1*, *BRCA2*, and *XRCC5* in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 13 832-838.
8. Marsit, C.J., Liu, M., Nelson, H.H., Posner, M., and Suzuki M, K.K., (2004), Inactivation of the Fanconi anemia/*BRCA* pathway in lung and oral cancers: implications for treatment and survival. *Oncogene* 23 1000-1004.
9. Pali, S.S. and Robertson, K.D., (2007), Epigenetic control of tumor suppression. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 17 295-316.
10. Pao, W. and Ladanyi, M., (2007), Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: searching for the ideal method. *Clin Cancer Res.* 13 4954-4955.
11. Rosell, R., Perez-Roca, L., Sanchez, J.J., Cobo, M., Moran, T., Chaib, I., Provencio, M., Domine, M., Sala, M.A., Jimenez, U., Diz, P., Barneto, I., Macias, J.A., de Las Peñas, R., Catot, S., Isla, D., Sanchez, J.M., Ibeas, R., Lopez-Vivanco, G., Oramas, J., Mendez, P., Reguart, N., Blanco, R., and Taron, M., (2009), Customized treatment in non-small-cell lung cancer based on *EGFR* mutations and *BRCA1* mRNA expression. *PLoS One* 4 e5133.
12. Sharma, S.V., Bell, D.W., Settleman, J., and Haber, D.A., (2007), Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 7 169-181.
13. Tang, M., Torres-Lanzas, J., Lopez-Rios, F., Esteller, M., and Sanchez-Cespedes, M., (2006), Wnt signaling promoter hypermethylation distinguishes lung primary adenocarcinomas from colorectal metastasis to the lung. *Int J Cancer* 119 2603-2606.
14. Wu, J.Y., Wang, J., Lai, J.C., Cheng, Y.W., Yeh, K.T., Wu, T.C., Chen, C.Y., and H., L., (2008), Association of O6-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*) promoter methylation with p53 mutation occurrence in non-small cell lung cancer with different histology, gender, and smoking status. *Ann Surg Oncol* 15 3272-3277.
15. YangPan-Chyr, Shi, Y., Au, J.S.-k., Srinivasan, S., Cornelio, G.H., Tsai, C.-M., Thongprasert, S., Heeroma, D.K., Yohji, I., and Khoa, M.T., (2012), Molecular epidemiological prospective study of *EGFR* mutations from Asian patients (pts) with advanced lung adenocarcinoma (PIONEER). *Journal of Clinical Oncology* 30 1534-1534.

ĐÁNH GIÁ SỰ KHIẾM KHUYẾT NHÓM GEN SỬA CHỮA (DMMR) TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG BẰNG HÓA MÔ MIỄN DỊCH

THÁI ANH TÚ,¹ PHÙNG NGỌC PHƯƠNG UYÊN², CAO NGỌC TUYẾT ANH³,
NGUYỄN VĂN THÀNH⁴, PHẠM XUÂN DŨNG⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) do bất ổn vi vệ tinh (MSI) chiếm khoảng 15-20% trường hợp. MSI có nguyên nhân do khiếm khuyết nhóm gen bắt cặp sửa chữa (MMR), trong thể bẩm sinh (hội chứng Lynch) lẫn thể ngẫu nhiên. Bướu liên quan MSI có các đặc điểm dịch tễ và bệnh học đặc trưng. Xác định tình trạng khiếm khuyết MMR có vai trò trong tiên lượng và tiên đoán đáp ứng điều trị. Hiện tại, xét nghiệm biểu hiện prôtêin MMR bằng hóa mô miễn dịch (HMMD) đã được triển khai tại BV Ung Bướu TP HCM, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên các ca đã thực hiện xét nghiệm để khảo sát tỉ lệ các ca mất biểu hiện, tỉ lệ kiểu hình mất biểu hiện (trên bốn dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6), khảo sát các đặc điểm mô học liên quan và các yếu tố thuận lợi cũng như khó khăn trong việc thực hiện xét nghiệm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đây là một nghiên cứu hồi cứu 263 ca UTĐTT được thực hiện HMMD đánh giá biểu hiện của prôtêin MMR tại Khoa Giải Phẫu Bệnh BV Ung Bướu TP Hồ Chí Minh (từ tháng 4 năm 2017 đến tháng 10 năm 2018).

Kết quả: Qua khảo sát 263 trường hợp UTĐTT đánh giá sự khiếm khuyết nhóm gen sửa chữa bằng HMMD với các dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6, chúng tôi ghi nhận được tỉ lệ các trường hợp khiếm khuyết MMR (MSI) là 29.3% và sự mất biểu hiện nhiều nhất ở phức hợp các dấu ấn MLH1/PMS2; kế đến là phức hợp MSH2/MSH6.

Kết luận: Để xét nghiệm chính xác, chất lượng mẫu xét nghiệm phải đạt yêu cầu; kỹ thuật cần có thời gian tối ưu, hoàn thiện; về phân tích cần biết về cơ chế và có kinh nghiệm.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, bắt cặp sửa chữa, bất ổn định vi vệ tinh, hóa mô miễn dịch.

ABSTRACT

Assessment of defective DNA mismatch repair (dMMR) by immunohistochemistry in the colorectal carcinoma

Background: Approximately 15–20% of all colorectal cancers demonstrate microsatellite instability (MSI). MSI is caused by defective DNA mismatch repair (dMMR), either hereditary tumours (Lynch syndrome) or sporadic tumours. These tumours show typically a number of epidemiological and pathologic features. Examining MMR status in colorectal cancer plays the important role in prognosis and predictive values. Recently, assessment of MMR status by immunohistochemistry (IHC) has been developed in our hospital, we research on these cases for determining the rate of the loss MMR proteins cases, the rate of the patterns (based on expression of MLH1, MSH2, PMS2 and MSH6 proteins), and the pathologic features. Additionally, we indicate advantage and disadvantage in this assay.

Methods: By the retrospective study, IHC for MMR proteins were performed on 263 cases (from April 2017 to October 2018).

Results: The Loss of MMR protein expression rate is 29.3% in which loss of MLH1/PMS2 complex is the most, next is the loss of MSH2/MSH6 complex.

¹ ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BS. Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS. Hóa sinh - Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ ThS.BS Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ TS.BSCKII. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM - Trưởng Bộ môn Ung Bướu ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

Conclusion: The accurate result require the qualified samples, the optimalizing and completed technique, the knowledge about molecular basic of disease and the experience in interpretation.

Key words: Colorectal cancer (CRC), mismatch repair (MMR), microsatellite instability (MSI), immunohistochemistry (IHC).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là ung thư phổ biến và có xu hướng tăng nhanh. Nguyên nhân và sinh bệnh học của UTĐTT có liên quan đến cả hai yếu tố môi trường và di truyền. Di truyền biểu hiện như ở những bệnh nhân UTĐTT có hội chứng đa polyp gia đình và trong UTĐTT không polyp thể di truyền (HNPCC) hay còn gọi là hội chứng Lynch^[1].

UTĐTT do bất ổn vi vệ tinh (MSI) chiếm khoảng 15-20% trường hợp. MSI có nguyên nhân do khiếm khuyết nhóm gen sửa chữa bắt cặp (dMMR) gây ra bởi đột biến một trong các gen của hệ thống này gồm MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6 trong các ca bẩm sinh (hội chứng Lynch); hoặc do tăng methyl hóa vùng khởi đầu của MLH1 trong thể ngẫu nhiên. Trong nhiều nghiên cứu, các ca UTĐTT giai đoạn sớm có khiếm khuyết MMR tiên lượng sống tốt hơn và không nhận được lợi ích khi điều trị với 5-FU^[2,3,4]. Đối với các ca khiếm khuyết MMR giai đoạn tiến xa cho thấy khả năng đáp ứng với thuốc miễn dịch (như Keytruda)^[4,5,6,7,8,9].

Để xác định bệnh nhân UTĐTT có khiếm khuyết MMR thì sử dụng xét nghiệm sinh học phân tử (SHPT) dựa trên PCR hoặc hóa mô miễn dịch (HMMD) trên mẫu mô bươu vùi nền (paraffin block). Nói chung, có sự tương hợp rất tốt giữa hai kỹ thuật SHPT và HMMD. Phương pháp HMMD thực hiện khảo sát 4 prôtêin của MMR đã được khuyến cáo với một nhóm dấu ấn là MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6^[11,12,13,14,15].

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh, chúng tôi đã triển khai xét nghiệm MMR với các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6. Việc áp dụng sự biểu hiện MMR trong điều trị carcinôm đại trực tràng giai đoạn II, đang được thực hiện những bước đầu trên lâm sàng^[16]. Sự đánh giá trên HMMD và tối ưu hóa các kháng thể MMR là rất cần thiết cho mỗi phòng xét nghiệm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này, nhằm mục tiêu:

Xác định tỷ lệ có khiếm khuyết MMR trong UTĐTT và đánh giá sự mất biểu hiện các dấu ấn của MMR là MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6.

Xác định UTĐTT có khiếm khuyết MMR liên quan với các đặc điểm dịch tễ, giải phẫu bệnh.

Xác định những thuận lợi và khó khăn về việc đánh giá các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 trên HMMD.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu 274 trường hợp ung thư đại trực tràng, tại Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 4-2017 đến tháng 10-2018.

Phương pháp chọn mẫu

Xác định GPB là carcinôm tuyến của đại trực tràng bằng tiêu bản GPB (nhuộm HE); ghi nhận các đặc điểm dịch tễ và giải phẫu bệnh. Phân tích tất cả các tiêu bản xét nghiệm HMMD đánh giá các prôtêin của MMR gồm MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6.

Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch^[17]

Mẫu mô carcinôm đại tràng lấy từ bệnh nhân được cố định trong formal trung tính 10% trong 6 – 48 giờ và rồi được đúc khối nền. Bệnh phẩm cắt sau đó được cắt lát mỏng 4-5 micron được trải trên lam tích điện dương. Quá trình thực hiện HMMD tự động bằng máy và 4 kháng thể sau: VENTANA anti-MLH1 (M1); anti-PMS2 (A16-4); anti-MSH2 (G219-1129); anti-MSH6 (SP93).

Tiêu chuẩn bắt màu và đậm độ, chứng âm, nội chứng dương

Dấu hiệu dương tính (biểu hiện bình thường) tế bào bươu bắt màu tại nhân ở bất kỳ đậm độ nào trên nền bào tương.

Dấu hiệu âm tính (mất biểu hiện) đặc trưng bởi không có sự hiện diện của bất kỳ tín hiệu nhận biết nào hoặc có sự thay đổi màu thành xám nhạt hay nâu nhạt ở nhân tế bào bươu.

Chứng âm dùng để đánh giá sự hiện diện của bào tương và là cơ sở đánh giá đậm độ.

Nội chứng dương biểu hiện rõ ở nhân tế bào nguyên bào sợi, lymphô bào và niêm mạc tuyến ruột lành tính.

Các dạng mất biểu hiện của dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6^[10,11,12,13]

Prôtêin MMR thực hiện chức năng sửa chữa của chúng dưới hình thức cấu trúc dị hợp tử, trong

đó MLH1 và MSH2 là thành phần bắt buộc phải có. Protêin MLH1 bắt cặp với PMS2 nhưng có thể thay thế bắt cặp với PMS1 hay MSH3; Protêin MSH2 bắt cặp với MSH6 nhưng có thể thay thế bắt cặp với MSH3. Vì PMS2 chỉ có thể bắt cặp với MLH1, nên

khi MLH1 mất biểu hiện thì dẫn đến cả MLH1 và PMS2 đều bị mất biểu hiện. Trái lại, MLH1 có thể bắt cặp với protêin khác PMS2 nên khi mất biểu hiện PMS2 thì MLH1 vẫn bình thường. Sự lý giải tương tự xảy ra với phức hợp MSH2 và MSH6.

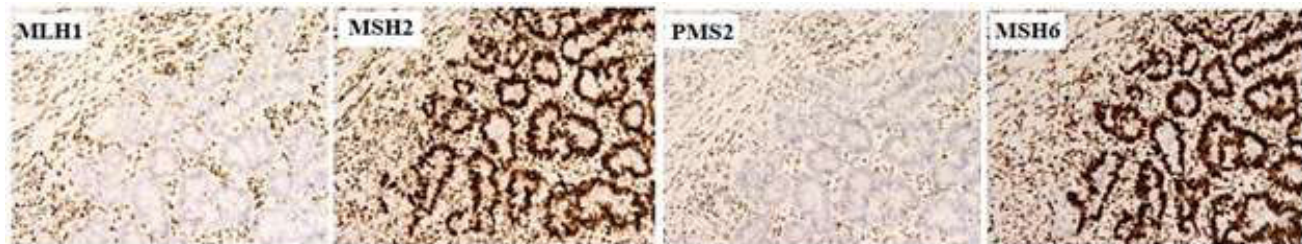
Tiêu bản đánh giá biểu hiện protêin MMR bình thường (còn gọi là MSS), cả 4 dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 có biểu hiện (hình 1)



Hình 1. MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 (+) có bắt màu rõ trên nhân của tế bào bướu

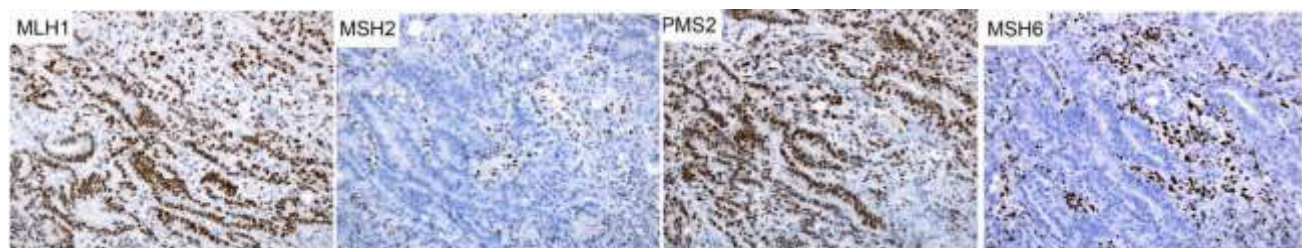
Tiêu bản đánh giá protêin MMR có mất biểu hiện (Kiểm khuyết MMR, còn gọi là MSI), có các kiểu hình mất biểu hiện các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, như sau:

(a)- **Kiểu hình 01.** Mất biểu hiện MLH1 và PMS2; có biểu hiện MSH2 và MSH6 (hình 2)



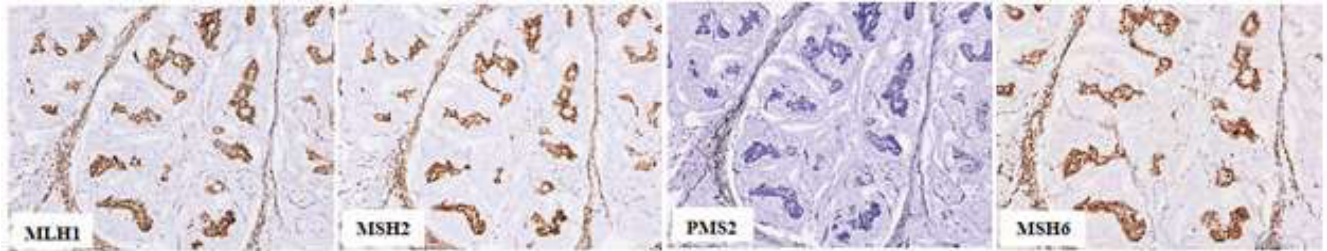
Hình 2. MLH1 và PMS2 không bắt màu trên nhân của tế bào bướu; MSH2 và MSH6 có bắt màu rõ trên nhân của tế bào bướu

(b)- **Kiểu hình 02.** Mất biểu hiện MSH2 và MSH6; có biểu hiện MLH1 và PMS2 (hình 3)



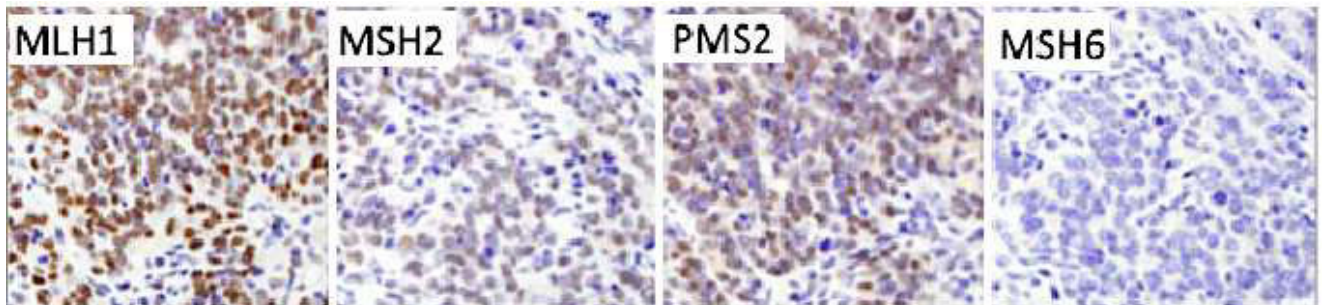
Hình 3. MSH2 và MSH6 không bắt màu trên nhân của tế bào bướu; MLH1 và PMS2 có bắt màu rõ trên nhân của tế bào bướu

(c)- **Kiểu hình 03.** Mất biểu hiện PMS2; có biểu hiện MSH2, MSH6 và MLH1 (hình 4)



Hình 4. PMS2 không bắt màu trên nhân của tế bào bướu; MLH1, MSH2 và MSH6 có bắt màu rõ trên nhân của tế bào bướu

(c)- **Kiểu hình 04.** Mất biểu hiện MSH6; có biểu hiện MLH1, MSH2 và PMS2 (hình 5)



Hình 5. MSH6 không bắt màu trên nhân của tế bào bướu; MLH1, MSH2 và PMS2 có bắt màu rõ trên nhân của tế bào bướu

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong 274 ca UTĐTT có thực hiện xét nghiệm HMMĐ các dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6, chúng tôi không phân tích 11 ca (8 ca năm 2017 và 3 năm 2018) không biểu hiện cả bốn dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6 kèm nội chứng cũng không biểu hiện. Chúng tôi tiến hành đánh giá trên 263 ca, 6 ca thay đổi chẩn đoán. Kết quả được ghi nhận như sau:

Tỷ lệ các trường hợp khiếm khuyết MMR (bảng 1a) và đánh giá sự mất biểu hiện các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6 (bảng 1b).

Bảng 1a. Tỷ lệ các trường hợp khiếm khuyết MMR (MSI)

	Số ca (%) Năm 2017 (n=113)	Số ca (%) Năm 2018 (n=150)	Tổng cộng Số ca (%) (n=263)
Bình thường (MSS)	73 (64.6)	113 (75.3)	186 (70.7)
Mất biểu hiện (MSI)	40 (35.4)	37 (24.7)	77 (29.3)

Trong 263 trường hợp khảo sát MMR bằng HMMĐ với 4 dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6, thì có 77 trường hợp, chiếm tỷ lệ 29.3% mất biểu hiện prôtêin của hệ gen sửa chữa (dMMR). Số lượng mẫu xét nghiệm MMR tùy thuộc vào chỉ định lâm sàng và có tăng theo thời gian.

Theo Heather A. Creswick, MSI chiếm 15-20% trong tất cả các ca UTĐTT, là sự mất hay lặp một hay nhiều nucleotide. Tuy nhiên, bệnh nhân UTĐTT có liên quan hội chứng Lynch có tình trạng MSI lên đến 90%. UTĐTT có liên quan hội chứng Lynch chiếm khoảng 2-4% tất cả các ca UTĐTT, những bệnh nhân này còn có nguy cơ cao mắc nhiều loại ung thư khác ngoài đại tràng, thường xảy ra ở độ tuổi trẻ hơn so với những độ tuổi điển hình mắc phải. Trong thực hành, bệnh nhân có nguy cơ cao hội chứng Lynch được nghi ngờ dựa trên tiêu chuẩn Amsterdam (1990) và Amsterdam II (1998), ngoài ra có hướng dẫn Bethesda (1997) và khẳng định bằng xét nghiệm giải trình tự gen để xác định đột biến bẩm sinh^[11,12,13,18].

Bảng 1b. Tỷ lệ các dạng mất biểu hiện các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6

Kiểu hình	Số ca (%)	Năm 2017 (n=40)	Năm 2018 (n=37)	Tổng cộng (n=77)
Mất biểu hiện MLH1 và PMS2 (MSI)		18 (45)	19 (51.4)	37 (48.1)
Mất biểu hiện MSH2 và MSH6 (MSI)		7 (17.5)	12 (33.3)	19 (24.7)
Mất biểu hiện PMS2 (MSI)		9 (22.5)	3 (8.1)	12 (15.6)
Mất biểu hiện MSH6 (MSI)		6 (15)	3 (8.1)	9 (11.6)

Trong 77 trường hợp mất biểu hiện prôtêin của hệ gen sửa chữa (MSI) có 37 trường hợp, chiếm tỷ lệ 48,1%, mất biểu hiện phức hợp prôtêin MLH1 và PMS2; 19 trường hợp, chiếm tỷ lệ 24.7%, mất biểu hiện phức hợp prôtêin MSH2 và MSH6; 12 trường hợp, chiếm tỷ lệ 15.6%, mất biểu hiện prôtêin PMS2; và 9 trường hợp, chiếm tỷ lệ 11.6%, mất biểu hiện prôtêin MSH6 của hệ gen sửa chữa (MSI).

Đột biến MLH1 và MSH2 được báo cáo là chiếm 60-80% trong tất cả ung thư liên quan hội chứng Lynch, các trường hợp khác là PMS2 và MSH6, hiếm hơn là đột biến EPCAM^[19,20]. Đột biến MSH2 liên quan đến nguy cơ cao ung thư ngoài đại tràng, đặc biệt là ung thư nội mạc tử cung. Người mang mầm bệnh đột biến PMS2 và MSH6 trong dân số cao hơn đột biến MLH1 MSH2, tuy nhiên nguy cơ ung thư của những người này lại thấp hơn^[21].

MSI ngoài do đột biến gây khiếm khuyết gen sửa chữa bắt cặp là thể bẩm sinh (hội chứng Lynch), còn có 31-87% nguyên nhân do tăng methyl hóa MLH1 có liên quan chặt chẽ đến hoạt hóa đột biến V600E BRAF ở các ca thể ngẫu nhiên^[22,23]. Vì vậy, từ kết quả HMMD, theo các hướng dẫn, khi có mất biểu hiện của các dấu ấn liên quan đến gen MLH1, thì cần phải xét nghiệm đột biến gen BRAF, để xác định khiếm khuyết nhóm gen sửa chữa MMR là ngẫu nhiên hay bẩm sinh (hội chứng Lynch)^[4,10,12,24,25].

Đánh giá tương quan kết quả của khảo sát MSI bằng PCR và biểu hiện của prôtêin MMR bằng HMMD có sự tương đồng cao. Kết quả PCR ghi nhận: Bình ổn vệ tinh (MSS) là khi không có vi vệ tinh nào bất ổn định, MSI mức độ cao (MSI-H) khi $\geq 30-40\%$ vi vệ tinh được xét nghiệm mất ổn định, MSI mức độ thấp (MSI-L) khi bất ổn định ít nhất một vi vệ tinh nhưng chưa đạt đến mức MSI-H. Bướu MSS thường liên quan biểu hiện bình thường MMR, trong khi bướu MSI-H liên quan khiếm khuyết MMR. Bướu MSI-L không cho thấy mối liên hệ với khiếm khuyết MMR và thường được coi tương đương MSS khi không có bằng chứng rõ ràng của hội chứng Lynch^[14,15,26,27]. Kết quả nghiên cứu của Giovanni

Lanza trình bày trong (Bảng 1c) cho thấy, khi mất biểu hiện MLH1 hay MSH2 thì chỉ có trường hợp MSI-H^[28].

Bảng 1c. Biểu hiện HMMD của MLH1/MSH2 so với trình trạng MSI-H, MSI-L và MSS

Tình trạng MMR	HMMD n (%)			
	n	Mất biểu hiện MLH1	Mất biểu hiện MSH2	Biểu hiện MLH1 và MSH2
MSI-H	132	106 (80.3)	14 (10.6)	12 (9.1)
MSI-L	23	23		23 (100)
MSS	150	150		150 (100)

Đặc điểm dịch tễ và bệnh học của các ca mất biểu hiện MMR (MSI)

Độ tuổi được khảo sát trên 76 ca, 1 ca không ghi nhận thông tin về tuổi, độ tuổi trung bình ở các ca mất biểu hiện MMR là 50.1 (từ 16 đến 68 tuổi), trẻ hơn so với độ tuổi trung bình 57.8 của các ca có biểu hiện MMR bình thường. Theo nghiên cứu của nhiều tác giả, độ tuổi phát hiện bệnh của các ca UTĐTT có liên quan hội chứng Lynch trẻ hơn các ca ngẫu nhiên. Theo Møller P và cộng sự, độ tuổi UTĐTT có liên quan hội chứng Lynch dao động từ 45 đến 60 tuổi thấp hơn so với các ca ngẫu nhiên là 69 tuổi^[29].

Bảng 2. Một số đặc điểm bệnh học liên quan của các ca mất biểu hiện MMR (MSI)

	Đặc điểm	Số ca n (%)
Vị trí bướu	Phải	33 (62.3)
	Trái	20 (37.7)
Đặc điểm mô học	Có đặc điểm tiết nhầy	56 (72.2)
	Có đặc điểm tế bào dạng mặt nhẵn	8 (10.4)
	Có đặc điểm lympho bào xâm nhập	42 (54.5)
Độ mô học	Grad 1	9 (11.7)
	Grad 2	52 (67.5)
	Grad 3	20.8)

Đặc điểm vị trí bướu được khảo sát ở 53/77 ca, 24 ca không ghi nhận thông tin đầy đủ. Bướu có vị trí ở đại tràng phải là 33 ca, chiếm 62.3%; ở đại tràng trái là 20 ca, chiếm 37.7%. Nhiều nghiên cứu và y văn cũng ghi nhận UTĐTT có liên quan khiếm

khuyết MMR có vị trí bươu ở đại tràng phải ưu thế hơn ở đại tràng trái^[1,12,18,20,30].

Đặc điểm mô học và độ mô học được đánh giá dựa theo WHO 2010, kết quả bươu có đặc điểm dạng nhầy là 56 ca, chiếm 72.2%; có đặc điểm dạng tế bào dạng mặt nhẵn là 8 ca, chiếm 10.4%; có đặc điểm lympho bào xâm nhập 42 ca, chiếm 54.5%. Đối với độ mô học, grad 1 có 9 ca, chiếm 11.7%; grad 2 có 52 ca chiếm 67.5%; grad 3 có 16 ca chiếm 20.8%. Các nghiên cứu ghi nhận, UTĐTT có khiếm khuyết MMR thường liên quan một số đặc điểm mô học gồm biệt hóa dạng tiết nhầy, dạng tế bào mặt nhẵn, kém biệt hóa hoặc có thành phần lympho bào xâm nhập vào trong hay xung quanh bươu^[1,12,18,20,30]. Các hình thái mô học đặc biệt này có độ nhạy lên đến 90% cho các bươu khiếm khuyết MMR, tuy nhiên độ đặc hiệu chỉ khoảng 55-67%, đòi hỏi cần có thêm xét nghiệm khác để đánh giá^[30,31].

Thuận lợi và khó khăn đánh giá MMR trên HMMD với bốn prôtêin MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6.

Thuận lợi

Kỹ thuật HMMD đã được sử dụng phổ biến ở các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh. Các dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6 đều là các dấu ấn bất màu nhân, dễ nhận biết. Mẫu chứng âm dễ thực hiện, cùng với nội chứng dương dễ nhận biết.

Khi so sánh kỹ thuật xét nghiệm SHPT dựa trên PCR và kỹ thuật HMMD cho thấy có sự tương hợp rất tốt giữa 2 kỹ thuật này. Một nghiên cứu gần đây so sánh kết quả các xét nghiệm trên khoảng 4000 mẫu ung thư đại trực tràng, từ nhiều trung tâm trên thế giới, cho thấy tỷ lệ tương hợp là 97%. Tỷ lệ không tương hợp đa số là âm tính giả, HMMD âm tính với MSI, nhưng PCR thì dương tính, có tỷ lệ là 2,7%. Ngược lại, kết quả HMMD dương tính giả rất thấp, dưới 0,1%. Những số liệu từ nhiều nghiên cứu cho thấy, xét nghiệm HMMD cho MSI rất nhạy (HMMD chỉ thấp hơn một ít, so với xét nghiệm PCR) và rất đặc hiệu. Vấn đề gây ra âm tính giả trên HMMD được giải thích là do các đột biến sai nghĩa liên quan gen MLH1 (missense mutation involving MLH1) vẫn tạo ra các prôtêin nhưng không có chức năng, kèm theo đó là vẫn tồn tại kháng nguyên.

Ngoài ra, các trường hợp MSI do đột biến gen MSH6, có thể không phát hiện được trên PCR, nhưng phát hiện được mất biểu hiện trên HMMD.

Khó khăn

Mặc dù, kỹ thuật HMMD đã được sử dụng phổ biến, nhưng xét nghiệm MMR với ứng dụng các dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6 còn mới, có những khó khăn về chất lượng mẫu xét nghiệm; về

kỹ thuật HMMD; và phân tích sự biểu hiện của các dấu ấn.

Về chất lượng mẫu xét nghiệm phải đạt yêu cầu. Trong số 11 ca (chiếm tỷ lệ 4%) ghi nhận là không biểu hiện cả bốn dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6, được lý giải có thể do chất lượng mẫu mô kém (lỗi cố định mô). Ngoài ra, một số trường hợp với mức biểu hiện trên nhân tế bào bươu không rõ, kèm không biểu hiện nội chứng dương, không thể phân tích được.

Về kỹ thuật, cần có thời gian tối ưu, hoàn thiện kỹ thuật. Một điều có thể nhận thấy là số ca không biểu hiện cả bốn dấu ấn và thay đổi chẩn đoán năm 2017 là 11/121 ca, chiếm tỉ lệ 9.1%; trong khi năm 2018 là 6/153 ca, chiếm tỉ lệ 3.9%. Điều này, phần nào có thể lý giải cho việc cần thời gian hoàn thiện kỹ thuật.

Về phân tích, 6 trường hợp thay đổi chẩn đoán, một số trường hợp dương tính giả do sự bắt màu ở tế bào biểu mô phản ứng không phải bươu hoặc do lát cắt dày gây chồng lấp giữa tế bào bươu và tế bào không phải bươu dẫn đến nhận định sai, 3/6 trường hợp này là carcinôm tuyến dạng tiết nhầy grad cao. Điều đó cho thấy cần biết được các kiểu hình biểu hiện những dấu ấn MMR, cùng với mẫu chứng và nội chứng dương là rất quan trọng. Ngoài ra, khi phân tích cần xác định tế bào bươu, đặc biệt các dạng mô học đặc biệt, như loại carcinôm tuyến dạng tiết nhầy grad cao với cấu trúc có nhiều bề chất nhầy gây khó khăn cho việc nhận định.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát 263 trường hợp UTĐTT đánh giá sự khiếm khuyết nhóm gen sửa chữa bằng HMMD với các dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6, chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ các trường hợp khiếm khuyết MMR (MSI) là 29.3% và sự mất biểu hiện nhiều nhất ở phức hợp các dấu ấn MLH1/PMS2; kế đến là phức hợp MSH2/MSH6. Kỹ thuật HMMD đã được sử dụng phổ biến, nhưng xét nghiệm MMR với ứng dụng các dấu ấn MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6 còn mới, nên cần chú ý về chất lượng mẫu xét nghiệm phải đạt yêu cầu; về kỹ thuật cần có thời gian tối ưu, hoàn thiện; về phân tích cần biết về cơ chế và có kinh nghiệm.

Viết tắt: PCR: Polymerase Chain Reaction; HE: Hematoxylin & Eosin; TB: tế bào; NST: nhiễm sắc thể; XN: xét nghiệm; EPCAM: Epithelial cell adhesion molecule; MLH1: MutL homolog 1; MSH2: MutS homolog 2; MSH6: MutS homolog 6; PMS2: Postmeiotic segregation 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rosai and Aackerman's. (2017). Rosai and Aackerman's Surgical Pathology. 7th Edition. Elsevier, pp 677.
2. Frank A. Sinicrope, Nathan R. Foster, Stephen N. Thibodeau, et al. DNA Mismatch Repair Status and Colon Cancer Recurrence and Survival in Clinical Trials of 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy. J Natl Cancer Inst 2011; 103:863–875.
3. S. Popat, R. Hubner, and R.S. Houlston. Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. Journal of Clinical Oncology. January 2005; 23(3):609-618.
4. Gordon Hutchins, Katie Southward, Kelly Handley, Laura Magill, et al. (2011). Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in predicting recurrence and benefits from Chemotherapy in Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology, April 201; 29(10).
5. Daniel J. Sargent, Silvia Marsoni, Genevieve Monges, et al. Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. Journal of Clinical Oncology, July 2010; 28(10):3219-3227.
6. Jonathan C. Dudley, Ming-Tseh Lin, Dung T. Le, and James R. Eshleman. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. Clin Cancer Res, February 2016; 22(4):813-820.
7. D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang, B.R. Bartlett, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. June 2015; 372(26):2509–2520.
8. Dung T. Le¹, Jennifer N. Durham, Kellie N. Smith¹, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017 July 28; 357(6349): 409–413.
9. Sarah A. Martin¹, Christopher J. Lord and Alan Ashworth Clinical Cancer Research Pathways: Mismatch Repair Therapeutic Targeting of the DNA Mismatch Repair (MMR) Pathway. Author Manuscript Published Online First on September 2010; 1-14.
10. J R Jass. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. Histopathology 2007; 50,113–130.
11. Gordon Hutchins, Katie Southward, Kelly Handley, Laura Magill, et al. (2011). Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in predicting recurrence and benefits from Chemotherapy in Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology, April 201; 29(10).
12. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer. Diagnostics guidance. Published: 22 February 2017. nice.org.uk/guidance/dg27.
13. Nancy You¹ and Eduardo Vilar. Classifying MMR Variants: Time for Revised Nomenclature in Lynch Syndrome. Clin Cancer Res, May 2013; 19(9):2280-2282.
14. Bruno Buecher, Wulfran Cacheux, Etienne Rouleau, Barbara Dieumegardc, et al. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. Digestive and Liver Disease, 2013; 45: 441–449.
15. Leeanne J. Mead, Mark A. Jenkins, JoanneYoung, Simon G. Royce, et al. Microsatellite Instability Markers for Identifying Early-Onset Colorectal Cancers Caused by Germ-Line Mutations in DNA Mismatch Repair Genes. Clin Cancer Res May 2007; 13(10):2865-2869.
16. Trần Nguyễn Hà, Võ Ngọc Đức, Hoàng T Mai Hiền, Phan Tấn Thuận và CS. “Bước đầu đánh giá áp dụng biểu hiện MMR trong điều trị carcinôm đại trực tràng giai đoạn II”, tạp chí Ung Thư Học Việt Nam, tháng 3- 2018.
17. Ventana MMR IHC Panel: *Interpretation Guide for Staining of Colorectal Tissue*.
18. Vasen HF, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology. 1999; 116(6):1453–6.
19. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. JAMA 2011; 305: 2304-10.
20. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. Nat Rev Cancer 2015;15:181-94.
21. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26:404-12.

22. Deng G, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(1 Pt 1):191–5.
23. Domingo E, et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet.* 2004; 41 (9): 664–8.
24. Christopher W. Toon, Michael D. Walsh, Angela Chou, et al. FBRAFV600E Immunohistochemistry Facilitates Universal Screening of Colorectal Cancers for Lynch Syndrome. *Am J Surg Pathol* October 2013; 37 (10):1592-1602.
25. Jeong- Hwa Kwon, Byung-Kwan Jeong, Yong Sik Yoon, Chang Sik Yu, Jihun Kim. Utility of BRAF VE1 Immunohistochemistry as a Screening Tool for Colorectal Cancer Harboring BRAF V600E Mutation. *Journal of Pathology and Translational Medicine* 2018; 52:157-163.
26. Rajagopalan H, et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature.* 2002; 418(6901): 934.
27. Kjetil Søreide. High-fidelity of Five Quasimonomorphic Mononucleotide Repeats to High-frequency Microsatellite Instability Distribution in Early-stage Adenocarcinoma of the Colon. *Anticancer research* 2011; 31: 967-972.
28. Piero Benatti, Roberta Gafa, Daniela Barana, and Giovanni Lanza. “Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis”. *Clin Cancer Res*, December 2005; 11 (23): 8332-8340.
29. Nancy You1 and Eduardo Vilar. Classifying MMR Variants: Time for Revised Nomenclature in Lynch Syndrome. *Clin Cancer Res*, May 2013; 19 (9): 2280-2282.
30. Truta B, et al. Tumor histology helps to identify Lynch syndrome among colorectal cancer patients. *Fam Cancer.* 2008; 7 (3): 267–74.
31. Jenkins MA, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology.* 2007; 133 (1): 48–56.

ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP PCR KỸ THUẬT SỐ KẾT HỢP TẠO VI GIỌT (DROPLET DIGITAL PCR) TRONG PHÂN TÍCH ĐỘT BIẾN GEN PHỤC VỤ ĐIỀU TRỊ ĐÍCH UNG THƯ

TRẦN LÊ SƠN^{1,2}, PHẠM THỊ HỒNG ANH¹, TRẦN THANH TRƯỜNG¹,
TRẦN VŨ UYÊN¹, ĐẶNG MAI ANH TUẤN³, ĐINH NGUYỄN THIÊN KIM⁴,
PHAN VĂN HIẾU³, GIANG HOA^{1,2}, NGUYỄN HOÀI NGHĨA⁵

TÓM TẮT

Thuốc điều trị ung thư (UT) thuộc nhóm ức chế hoạt tính của enzyme tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitor, TKI) được cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (FDA) phê duyệt cho điều trị UT phổi không tế bào nhỏ. Nghiên cứu lâm sàng cho thấy các bệnh nhân UT mang những kiểu đột biến đặc trưng cho đáp ứng khác nhau với các thế hệ thuốc TKI khác nhau và sau một thời gian điều trị biểu hiện các đột biến kháng thuốc mới. Do đó, việc xác định các kiểu đột biến đặc trưng này rất quan trọng cho dự đoán và đề ra liệu pháp điều trị trúng đích hiệu quả, đồng thời theo dõi đáp ứng của bệnh nhân trong quá trình điều trị lâm sàng. Sinh thiết mô u hiện vẫn là phương pháp chuẩn vàng cho xác định các đột biến gen. Tuy nhiên, trở ngại lớn nhất của phương pháp xâm lấn này là khó tiến hành lấy mẫu nhiều lần và trong nhiều trường hợp không thể thu nhận đủ mô u cho phân tích di truyền. Gần đây phương pháp sinh thiết lỏng dựa trên việc phát hiện các DNA ngoại bào được phóng thích từ tế bào ung thư (circulating tumor DNA, ctDNA) cho phép phân tích di truyền của khối u. Tuy nhiên do tỉ lệ DNA phóng thích bởi các tế bào UT so với DNA của các loại tế bào khác thường rất thấp nên cần một phương pháp có độ nhạy cao để có thể phát hiện các đột biến với tần suất thấp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi xây dựng phương pháp PCR kỹ thuật số kết hợp với tạo vi giọt (digital droplet PCR, ddPCR) nhằm phân tích các đột biến liên quan đến điều trị đích UT phổi trên gen EGFR từ các mẫu sinh thiết lỏng (ctDNA). Phương pháp ddPCR được xây dựng có ngưỡng phát hiện đột biến ở tần suất 0.5-1% (nghĩa là 5-10 phân tử DNA ung thư trong 10.000 phân tử DNA bình thường). Quy trình ddPCR này được sử dụng để phát hiện đột biến trên các mẫu sinh thiết lỏng và mô u của 43 bệnh nhân UT phổi không tế bào nhỏ. Phương pháp ddPCR cho kết quả tương đồng cao (87.5%) khi so sánh kết quả phân tích đột biến từ các mẫu sinh thiết lỏng và mô u tương ứng của cùng bệnh nhân. Như vậy, ddPCR là phương pháp có độ nhạy cao, đơn giản và dễ dàng triển khai hỗ trợ quá trình điều trị UT lâm sàng.

ABSTRACT

Detection of clinically actionable mutations in cancer liquid biopsies using droplet digital polymerase chain reaction (ddPCR)

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are a series of pharmaceutical drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) for treatment of many types of cancers including non-squamous cell lung cancer. Clinical studies showed that patients with somatic mutations in certain cancer driver genes exhibit strong correlation with therapeutic efficacy to different types of TKIs and tend to acquire new mutations rendering resistance to previous TKI therapies. Hence, the identification of such mutations is critically important for effective genotype-directed therapies and assessment of patients' responses in clinical practice. Tumor biopsy remains the gold standard for assessing genetic mutations in both lung and colorectal cancer. However, it is not always feasible to obtain sufficient tumor tissue or perform repeat biopsy in these patients. Recently, "liquid biopsy" which involves isolating cell free DNA released by cancer cells into the bloodstream (circulating tumor DNA, ctDNA) represents a noninvasive and potential technique for tumor genetic analysis. Due to the relatively low

¹ Công ty giải pháp gene

² Viện di truyền Y học

³ Trung tâm Pháp Y TP.HCM

⁴ Bệnh viện Đa khoa Tân Hưng

⁵ Đại học Y dược TP.HCM

abundance of ctDNA in the peripheral circulation, a highly sensitive genotyping assay is required to detect such low frequency mutations. In this study, we developed a novel digital droplet PCR (ddPCR) assays to identify clinically actionable mutations of a cancer driver gene, EGFR. The limit of detection of our assays was 0.5-1% (5-10 target mutation DNA molecules in 10.000 wild type DNA molecules). These assays were further applied to evaluate the sensitivity and specificity for detection of mutations in both plasma and matched formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue samples of 43 non-small cell lung cancer patients. Our results suggested that ddPCR based mutation detection assays are highly accurate and accessible platforms for directing and assisting targeted cancer therapy in clinical practice.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tyrosine kinase là nhóm enzyme đóng vai trò quan trọng trong các con đường tín hiệu kiểm soát chu trình phân bào và được chứng minh liên quan đến nhiều dạng ung thư^[1]. Hiện nay, một nhóm gồm 37 chất ức chế hoạt tính của các enzyme này (Tyrosine kinase inhibitor, TKI) được FDA chấp thuận cho sử dụng cho điều trị UT lâm sàng^[2]. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của nhóm thuốc này được quyết định bởi kiểu đột biến đặc trưng mà bệnh nhân biểu hiện (Bảng 1). Chẳng hạn, nghiên cứu lâm sàng cho thấy bệnh nhân ung thư (UT) phổi không tế bào nhỏ (Non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) mang các đột biến thay thế amino acid thứ 858 (L858R)

hay đột biến mất đoạn vùng exon19 (del19) trên gen mã hóa thụ thể tyrosine kinase *EGFR* cho đáp ứng tốt với nhóm TKI thế hệ I như Iressa (Gefitinib) và Tarceva (Erlotinib)^[3]. Tuy nhiên, sau một thời gian điều trị (khoảng 1-2 năm), hầu hết các bệnh nhân này biểu hiện một đột biến kháng thuốc T790M cũng trên gen *EGFR*^[4]. Nghiên cứu lâm sàng cho thấy các trường hợp NSCLC mang đột biến T790M lại cho đáp ứng tốt với TKI thế hệ thứ ba như AZD9291 (Osimertinib)^[5]. Như vậy, việc xác định các đột biến của UT có ý nghĩa quan trọng giúp dự đoán đáp ứng với thuốc và đề ra phác đồ điều trị trúng đích thích hợp cho bệnh nhân.

Bảng 1. Các kiểu đột biến khảo sát và tính đáp ứng với thuốc kháng UT

Kí hiệu	Kiểu đột biến	Tính đáp ứng với thuốc		
		TKI Thế Hệ I (erlotinib, gefitinib)	TKI Thế Hệ II (afatinib, dacomitinib, neratinib)	TKI Thế Hệ III (Osimertinib)
del19	Mất đoạn Nucleotide thuộc vùng exon 19, gen <i>EGFR</i>	+		
L858R	Thay thế amino acid tại codon 858, exon 21, gen <i>EGFR</i>	+	+	+
T790M	Thay thế amino acid tại codon 790, exon 20, gen <i>EGFR</i>	-		+

(+): tăng đáp ứng với thuốc

(-): giảm đáp ứng với thuốc

Hiện nay sinh thiết mô u vẫn được xem là chuẩn vàng cho đánh giá di truyền nhưng phương pháp này mang tính xâm lấn và khó thực hiện thu mẫu nhiều lần để theo dõi quá trình điều trị^[6]. Ngoài ra, kết quả phân tích di truyền tại một vị trí sinh thiết mô u xác định không phản ánh được tính phức tạp và đa dạng của khối u, đặc biệt ở các trường hợp u di căn^[6].

Gần đây, phương pháp sinh thiết lỏng thu nhận các đoạn DNA do các tế bào UT phóng thích vào máu (ctDNA) trong quá trình chết theo chương trình của tế bào (apoptosis) hoặc hoại tử (necrosis) là phương pháp không xâm lấn và được chứng minh

có thể hỗ trợ phân tích di truyền khối u^[7]. Tuy nhiên, để có thể phát hiện các đột biến trên ctDNA cần một phương pháp có độ nhạy cao vì hàm lượng ctDNA trong máu của bệnh nhân và tần suất của các đột biến thường rất thấp^[8].

Nhiều phương pháp đã được phát triển để phát hiện các đột biến trên ctDNA như phương pháp khuếch đại chịu nhiệt (amplification refractory mutation system, ARMS), giải trình tự thế hệ kế tiếp (next-generation sequencing, NGS) và PCR kỹ thuật số (digital PCR). Nhiều công bố gần đây cho thấy 2 phương pháp ARMS và NGS chưa đạt độ nhạy tốt trong việc phát hiện các đột biến có tần suất thấp^[5,9].

Phương pháp PCR kỹ thuật số kết hợp tạo vi giọt (droplet digital PCR, ddPCR) được phát triển và thương mại hoá từ năm 2011^[8]. Phương pháp này cho phép phân tách các phân tử DNA bản mẫu vào hàng chục nghìn giọt dầu và phản ứng PCR sẽ diễn ra độc lập trong từng giọt riêng lẻ này. Kết quả được xác định dựa trên tín hiệu phát huỳnh quang của mẫu dò (probe) sau khi phản ứng PCR kết thúc [10]. Nguyên lý này cho phép ddPCR định lượng tuyệt đối và chính xác đột biến có tần suất <1% trong khi phương pháp PCR định lượng truyền thống (qPCR) chỉ có thể phát hiện các đột biến có tần suất > 1%^[10]. Ngoài ra, so với phương pháp giải trình tự thế hệ kế tiếp, ddPCR có thể phát hiện đột biến xác định với độ nhạy tốt hơn và có giá thành thấp hơn^[10].

Trong nghiên cứu này chúng tôi xây dựng bộ phản ứng ddPCR để phát hiện các đột biến trên gen *EGFR* xuất hiện phổ biến nhất ở các trường hợp UT phổi và có liên quan tính đáp ứng của dạng UT này với nhóm thuốc điều trị UT được FDA công nhận. Phương pháp của chúng tôi đạt độ phát hiện các đột biến ở tần suất tối thiểu là 0.5-0.1% (nghĩa là 5-10 phân tử DNA ung thư trong 1,000 phân tử DNA bình thường). Đồng thời, hiệu quả phát hiện đột biến của phương pháp này khi ứng dụng trên mẫu sinh thiết lỏng và sinh thiết mô u đạt độ tương đồng khá cao là 87.5%.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Vật liệu

Máu và sinh thiết mô u tương ứng của 43 bệnh nhân UT phổi tế bào không nhỏ (kí hiệu là LBL001-LBL043) được thu nhận tại các bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, Đại Học Y Dược và Thủ Đức. Các bệnh nhân này đều chưa qua điều trị và đồng ý tham gia nghiên cứu. Mẫu sinh thiết mô u sau khi cố định trong formalin và đúc trong nền paraffin (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) được xác định đặc điểm mô bệnh học và giai đoạn của UT. Trong một số trường hợp mẫu sinh thiết quá nhỏ không thể tiến hành tách DNA và phân tích di truyền.

Máu ngoại biên (10ml) sẽ được thu nhận trong ống EDTA Vacutainer (Becton Dickinson) và giữ mát tại 4°C không quá 6 giờ trước khi tiến hành tách chiết DNA ngoại bào (cell free DNA, cfDNA).

Phương pháp tách chiết DNA

Từ mẫu máu: máu được ly tâm li tâm 2 đợt: 2.000 g trong 10 phút và 16.000 g, 10 phút để tách huyết tương. Bộ kit MagMAX™ Cell-Free DNA Isolation Kit (Thermo Fisher) được sử dụng để tách cfDNA từ các mẫu huyết tương.

Từ mẫu mô u FFPE: DNA bộ gen được tách chiết từ các mẫu mô u đã cố định sử dụng bộ kit

QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Phương pháp phân mảnh tạo DNA chứng dương

Mẫu DNA chuẩn mang các đột biến khảo sát với tần suất đột biến (MAF) xác định được cung cấp bởi Horizon Discovery (Bảng 2). Các mẫu chuẩn mang đột biến này và mẫu không mang đột biến (WT) được phân mảnh ngẫu nhiên bằng bộ kit NEBNext® dsDNA Fragmentase® (New England BioLabs) nhằm tạo các đoạn DNA kích thước tương tự cfDNA (~160bp). DNA sau phân mảnh có kích thước từ 100bp- 450bp được chọn lọc bằng hạt từ Kapa Pure Beads (Roche). Sau đó, DNA chuẩn và DNA WT được định lượng bằng QuantiFluor® dsDNA System (Promega) và trộn với nhau để tạo các mẫu DNA chứng dương có tần suất biến xác định. Tổng lượng DNA đầu vào cũng được sử dụng tương tự như hàm lượng trung bình của DNA ngoại bào tách chiết từ các bệnh nhân ung thư: 1.6ng.

Bảng 2. Mẫu chuẩn mang đột biến

Genomic DNA chuẩn (Horizon Discovery)	Gene	Đột biến	Tần suất đột biến (%)
Structural Control	EGFR	Del19: ΔE746 - A750	5.3
Tru- Q1	EGFR	T790M	4.2
Tru- Q2	EGFR	L858R	4.2

Phương pháp droplet digital PCR (ddPCR)

Phương pháp ddPCR được thực hiện theo hướng dẫn của hãng Bio-rad gồm 4 giai đoạn chính^[11]:

Chuẩn bị mẫu: mỗi phản ứng PCR có tổng thể tích là 20μl gồm các thành phần chính sau: DNA bản mẫu được định lượng bằng phương pháp bằng Quantus (Promega), 900nM mỗi và 250nM mẫu dò, 2X supermix (Bio-rad). Đối với DNA tách chiết từ mẫu FFPE, phản ứng PCR được bổ sung enzym cắt (2 units) giới hạn *HindIII* và UDG (Uracil DNA glycosylase) (2 units), ủ ở 37°C trong 20 phút. Mỗi và mẫu dò cho phản ứng phát hiện đột biến *EGFR* del19 được cung cấp bởi hãng Bio-rad. Với đột biến *EGFR* T790M và L858R, mỗi và mẫu do được chúng tôi thiết kế.

Tạo vi giọt: 20.000 vi giọt được tạo bởi hệ thống QX200 droplet generator (Bio-rad)

Phản ứng PCR: Vi giọt được chuyển lên đĩa 96 giếng. Phản ứng PCR được tiến hành với chu trình nhiệt: 95°C trong 10 phút, 94°C trong 30 giây và

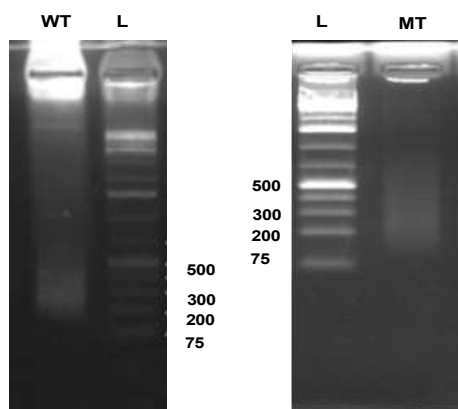
55°C trong 60 giây và lặp lại 40 chu kỳ, 98°C trong 10 phút.

Đọc và phân tích kết quả: Sau khi PCR, kết quả nhân bản trong vi giọt được đọc bởi hệ thống QX200 Droplet reader (Bio-Rad) có thể đọc đồng thời 2 màu huỳnh quang khác nhau (FAM và VIC hoặc HEX). Dữ liệu ddPCR được phân tích bằng phần mềm phân tích QuantaSoft (Bio-Rad).

KẾT QUẢ

Kết quả xác định ngưỡng phát hiện đột biến (Limit of Detection, LOD)

Các vị trí đột biến được lựa chọn trong nghiên cứu này là những đột biến xuất hiện phổ biến trên gen gây UT *EGFR* và có liên quan đến tính đáp ứng thuốc của tế bào UT. Để phát hiện các đột biến này, chúng tôi thiết kế 2 phản ứng multiplex PCR: (1) 1 phản ứng duplex với 2 mẫu dò huỳnh quang khác nhau đặc hiệu cho 2 vị trí đột biến thay thế amino acid là T790M (FAM) và L858R (HEX); (2) 1 phản ứng duplex (Bio-rad) với mẫu dò huỳnh quang (FAM) phát hiện 15 kiểu đột biến mất đoạn trên vùng exon 19 (del19) và mẫu dò huỳnh quang (HEX) đặc hiệu cho trình tự không mang đột biến (WT).

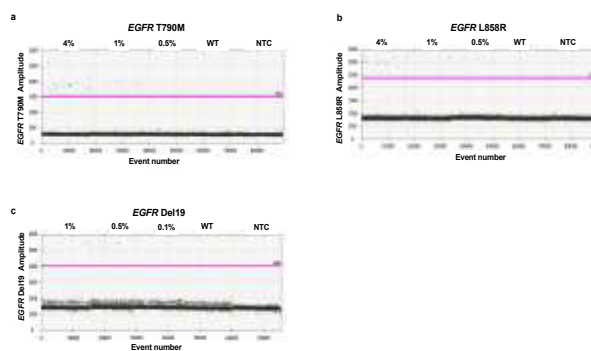


Hình 1. Kết quả xử lý phân mảnh mẫu DNA không mang đột biến (WT) và mẫu chuẩn DNA mang đột biến (MT). L: thang DNA

Trước tiên, chúng tôi tiến hành xác định ngưỡng phát hiện đột biến (LOD) của từng phản ứng PCR này. LOD là giá trị tần suất đột biến thấp nhất mà phương pháp ddPCR cho phép phân biệt mẫu mang đột biến (Mutant, MT) với mẫu không mang đột biến (wild type, WT). Thông số này cũng cho phép đánh giá hiệu quả hoạt động của mỗi (primers), mẫu dò (probe) của từng phản ứng ddPCR. LOD được xác định dựa trên các mẫu chuẩn thương mại (Horizon) mang các đột biến khảo sát có tần suất xác định (Bảng 2). Các mẫu chuẩn này được tiến hành phân mảnh để tạo những đoạn DNA có kích thước tương tự ctDNA. Kết quả điện di

(Hình 1) cho thấy sau khi xử lý phân mảnh, mẫu không mang đột biến (WT) và mẫu chuẩn mang đột biến (MT) xuất hiện vệt “smear” là những đoạn DNA bị đứt gãy, trong đó có những đoạn có kích thước khoảng 160 bp, tương tự như cfDNA.

Sau khi thu hồi các đoạn có kích thước tương tự ctDNA, chúng tôi tiến hành pha loãng mẫu MT với mẫu WT để thu được các mẫu có phổ tần suất đột biến khác nhau. Các mẫu này được chạy cùng với 2 mẫu chứng âm là mẫu chỉ có DNA WT (WT) và mẫu không có DNA bản mẫu (No template control, NTC). Chứng âm được sử dụng để kiểm soát khả năng ngoại nhiễm và tính đặc hiệu của mỗi và mẫu dò của phản ứng ddPCR. Kết quả phân tích tín hiệu huỳnh quang của hơn 10.000 vi giọt trong các mẫu chứng âm (WT và NTC) (Hình 2) đều không thấy xuất hiện vi giọt có tín hiệu huỳnh quang của mẫu dò đặc hiệu cho các trình tự đột biến. Ngược lại, tín hiệu huỳnh quang của mẫu dò đột biến xuất hiện ở các mẫu chuẩn mang đột biến khảo sát và có số lượng vi giọt dương tính giảm dần khi tần suất đột biến giảm. Kết quả này chứng tỏ mỗi và mẫu dò sử dụng trong các phản ứng ddPCR đặc hiệu cho các vị trí đột biến khảo sát. Ở vị trí đột biến T790M, tần suất tối thiểu mà ddPCR vẫn phát hiện được vi giọt dương tính là 1% (Hình 2a). Trong khi, phản ứng ddPCR phát hiện các vị trí đột biến còn lại gồm L858R (Hình 2b) và Del19 (Hình 2c) đạt tần suất tối thiểu là 0.5%. Như vậy, phản ứng ddPCR trong nghiên cứu này đạt LOD là 0.5-1%, nghĩa là có thể phát hiện được 5-10 bản sao DNA mang các đột biến này trong tổng số 1000 bản sao DNA phân tích.



Hình 2. Kết quả xác định LOD của phản ứng ddPCR đặc hiệu cho các vị trí đột biến trên gen *EGFR*

Sau khi xử lý phân mảnh, mẫu DNA chuẩn mang các đột biến khảo sát gồm T790M (a), L858R (b) và del19 (c) trên gen *EGFR* được pha loãng với mẫu DNA không mang đột biến (WT) để đạt phổ tần suất đột biến là 4%, 1%, 0,5% và 0,1%. 1,6ng DNA của mỗi mẫu chuẩn này được sử dụng để xác định LOD. Mẫu chỉ DNA WT và mẫu không có DNA bản mẫu (NTC) được sử dụng làm chứng âm. Điểm bắt

đầu phát hiện tín hiệu huỳnh quang của mẫu dò đột biến (Threshold, đường màu hồng) được xác định bởi phần mềm QuantaSoft (Bio-Rad). LOD là tần suất đột biến thấp nhất mà phản ứng ddPCR có thể phát hiện được ít nhất 1 vi giọt mang tín hiệu huỳnh quang của mẫu dò đột biến.

Kết quả ứng dụng ddPCR phát hiện đột biến gen *EGFR* của bệnh nhân UT phổi không tế bào nhỏ

Sau khi xác lập giá trị LOD của mỗi phản ứng ddPCR, chúng tôi ứng dụng phương pháp này để phân tích đột biến trên cfDNA thu từ mẫu sinh thiết lỏng của 43 bệnh nhân UT phổi không tế bào nhỏ.

Mẫu được kết luận là dương tính với đột biến khảo sát khi ddPCR xuất hiện vi giọt có tín hiệu huỳnh quang của mẫu dò đột biến và có tần suất đột biến (MAF, mutation allelic frequency) lớn hơn giá trị LOD đã xác định. Trong số 43 mẫu, chúng tôi phát hiện 7 trường hợp (16.33%) mang một trong các đột biến khảo sát trên gen *EGFR*. Trong đó, 5 trường hợp mang đột biến L858R và 2 trường hợp mang đột biến del19 đều là các đột biến có đáp ứng tốt với TKI và không có trường hợp mang đột biến kháng thuốc T790M được phát hiện.

Bảng 3. Kết quả phát hiện đột biến trên gen *EGFR* từ mẫu cfDNA và DNA mô u (FFPE) bằng phương pháp ddPCR

Mã số mẫu	Kết quả ddPCR trên cfDNA				Kết quả ddPCR trên DNA mô u (FFPE)			
	Âm tính	Dương tính	MT copies/ μ l	MAF (%)	Âm tính	Dương tính	MT copies/ μ l	MAF (%)
LBL001	○				○			
LBL002	○				○			
LBL003	○				○			
LBL004	○				○			
LBL005	○				○			
LBL006	○				○			
LBL007	○				○			
LBL008	○				○			
LBL009	○				○			
LBL010		Del19	6.4	12.10			N/A	
LBL011	○						N/A	
LBL012	○				○			
LBL013	○						N/A	
LBL014	○				○			
LBL015		L858R	629	46.25		L858R	50.8	38.99
LBL016	○				○			
LBL017		L858R	0.95	2.81		L858R	889	51.93
LBL018	○						N/A	
LBL019		L858R	0.84	1.17			N/A	
LBL020	○				○			
LBL021	○					Del19	9.4	3.94
LBL022	○				○			
LBL023	○				○			
LBL024	○				○			
LBL025	○				○			
LBL026	○					Del19	55.2	27.57
LBL027	○				○			
LBL028	○				○			
LBL029	○				○			
LBL030	○					Del19	17.8	6.77
LBL031	○				○			
LBL032		L858R	0.07	0.88			N/A	
LBL033	○					Del19	7.1	24.57
LBL034	○				○			
LBL035		L858R	0.41	2.79			N/A	
LBL036	○				○			
LBL037	○				○			
LBL038		Del19	2.3	3.40			N/A	
LBL039	○						N/A	
LBL040	○				○			
LBL041	○				○			
LBL042	○						N/A	
LBL043	○						N/A	

MT: trình tự đột biến

N/A: bệnh nhân không thu được mẫu DNA mô u

Ngoài ra, chúng tôi tiến hành thu nhận DNA từ các mẫu mô u được cố định trong paraffin (FFPE) của các bệnh nhân này và thực hiện ddPCR để so sánh với kết quả phát hiện đột biến trên mẫu sinh thiết lỏng. Tuy nhiên, do điều kiện bệnh lý của bệnh nhân nên trong một số trường hợp chúng tôi không thể thu đủ mẫu sinh thiết mô u cho phân tích di truyền. Do đó, chúng tôi chỉ tiến hành so sánh kết quả của 32 trường hợp có cả mẫu cfDNA và DNA mô u.

Bảng 3 cho thấy ddPCR cho kết quả phát hiện đột biến gen *EGFR* có mức tương đồng khá cao là 87.5% (28/32) giữa cfDNA thu từ máu và mẫu DNA thu nhận từ mô u tương ứng của cùng một bệnh nhân. Trong đó, đột biến L858R cũng được phát hiện trên cả cfDNA và DNA mô u của 2 bệnh nhân LBL015 và LBL017. Đặc biệt, mẫu LBL015 mang đột biến L858R ở tần suất khá cao trên cả cfDNA và DNA mô u lần lượt là 46.25% và 38.99%. Kết quả này cho thấy bệnh nhân này có thể mang đột biến L858R là dạng đột biến được di truyền (germline mutation). Trong 4 trường hợp có kết quả không tương quan (LBL021, LBL026, LBL030 và LBL033), ddPCR phát hiện được đột biến del19 trên DNA mô u nhưng cho kết quả âm tính trên mẫu cfDNA tương ứng cùng bệnh nhân.

Tóm lại, bộ phản ứng ddPCR của chúng tôi xây dựng có thể xác định các kiểu đột biến trên gen *EGFR* có liên quan đến đáp ứng thuốc của bệnh nhân ung thư phổi từ nguồn mẫu sinh thiết lỏng của và đạt độ tương đồng cao (87.5%) khi so sánh với kết quả trên mẫu sinh thiết mô u.

KẾT LUẬN VÀ BIỆN LUẬN

Đột biến trên gen *EGFR* xuất hiện phổ biến ở các bệnh nhân UT phổi không tế bào nhỏ (35%) và liên quan đến tính đáp ứng của bệnh nhân này với các thuốc điều trị UT hiện được công nhận bởi FDA^[2]. Hiện nay, việc xác định các đột biến này được tiến hành chủ yếu trên nguồn DNA thu nhận bằng phương pháp sinh thiết mô u. Phương pháp này mang tính xâm lấn nên không thể tiến hành lấy mẫu lặp lại để theo dõi đáp ứng của bệnh nhân trước và sau điều trị và trong nhiều trường hợp không đủ mẫu để phân tích di truyền^[6]. Hơn nữa việc lấy mẫu sinh thiết tại một vị trí xác định có thể không phản ánh được tính đa dạng và phức tạp của khối u^[6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phát triển phương pháp ddPCR có độ nhạy phát hiện đột biến ở tần suất tối thiểu là 0.5% (ngoại trừ đột biến T790M được phát hiện ở LOD 1%). Hiện nay, bộ thử nghiệm thương mại Cobas (Roche) được FDA công nhận và cho lưu hành dựa trên nguyên lý của phản ứng PCR thông thường có thể phát hiện đột biến del19 và L858R ở LOD là 5%^[6]. Như vậy, so với bộ

kit này phương pháp ddPCR chúng tôi phát triển có độ nhạy hơn 10 lần. Đồng thời, trong nghiên cứu này, chúng tôi chứng minh phương pháp ddPCR có thể ứng dụng trong lâm sàng để phát hiện đột biến trên ctDNA từ các mẫu sinh thiết lỏng của bệnh nhân UT phổi với độ tương đồng cao (87.5%) khi so sánh với kết quả phát hiện đột biến trên mẫu DNA mô u. Các trường hợp cho kết quả không tương quan giữa ctDNA và DNA mô u có thể do 1) tế bào ung thư phóng thích ít ctDNA hoặc khối u ở vị trí mà DNA ngoại bào khó được phóng thích vào máu ngoại vi hoặc tỉ lệ ctDNA mang đột biến quá thấp dưới ngưỡng phát hiện của phương pháp 2) sinh thiết mô u tại vị trí không có các dòng tế bào UT mang đột biến. Những nghiên cứu lâm sàng với số lượng mẫu lớn trước đây (AURA và AURA3) cho thấy với những mẫu cfDNA có tần suất đột biến >1% thì phương pháp ddPCR có thể đạt độ nhạy phát hiện là 97% và mức âm tính giả chấp nhận là 3%^[12]. Vì vậy, Hiệp Hội Ung Thư Hoa Kỳ (ASCO) khuyến cáo nếu kết quả phát hiện các đột biến trên cfDNA là dương tính sẽ cho phép kết luận là bệnh nhân mang đột biến khảo sát. Tuy nhiên, do giới hạn về độ nhạy của phương pháp sử dụng nên trong những trường hợp kết quả âm tính trên cfDNA thì ASCO khuyến cáo cần phải tiến hành phân tích đột biến trên mẫu mô u để có thể đưa ra kết luận chính xác^[12].

Tóm lại, với độ nhạy tốt và việc phân tích kết quả không quá phức tạp, ddPCR là phương pháp có thể triển khai phát hiện một số đột biến gen xác định nhằm hỗ trợ điều trị ung thư lâm sàng. Đặc biệt, phương pháp này có ý nghĩa lớn trong các trường hợp bệnh nhân ung thư đã di căn hoặc đã qua phẫu thuật mà sinh thiết mô u không thể thực hiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211-25.
- Bhullar KS, Lagaron NO, McGowan EM, Parmar I, Jha A, Hubbard BP, et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. *Molecular cancer* 2018; 17: 48.
- Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, McCormack R, Webster A, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *British journal of cancer* 2014; 110: 55-62.
- Yu HA, Arcila ME, Rekhman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clinical cancer research*:

- an official journal of the American Association for Cancer Research 2013; 19: 2240-7.
5. Gu J, Zang W, Liu B, Li L, Huang L, Li S, et al. Evaluation of digital PCR for detecting low-level EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma patients: a cross-platform comparison study. *Oncotarget* 2017; 8: 67810-20.
 6. Kim SS, Choi HJ, Kim JJ, Kim MS, Lee IS, Byun B, et al. Droplet digital PCR-based EGFR mutation detection with an internal quality control index to determine the quality of DNA. *Scientific reports* 2018; 8: 543.
 7. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nature reviews. Clinical oncology* 2013; 10: 472-84.
 8. Hindson BJ, Ness KD, Masquelier DA, Belgrader P, Heredia NJ, Makarewicz AJ, et al. High-throughput droplet digital PCR system for absolute quantitation of DNA copy number. *Analytical chemistry* 2011; 83: 8604-10.
 9. Feng WN, Gu WQ, Zhao N, Pan YM, Luo W, Zhang H, et al. Comparison of the SuperARMS and Droplet Digital PCR for Detecting EGFR Mutation in ctDNA From NSCLC Patients. *Translational oncology* 2018; 11: 542-5.
 10. Taylor SC, Laperriere G, Germain H. Droplet Digital PCR versus qPCR for gene expression analysis with low abundant targets: from variable nonsense to publication quality data. *Scientific reports* 2017; 7: 2409.
 11. Bio-Rad Laboratories I. Rare Mutation Detection Best Practices Guidelines.
 12. Meador C, Hu Y, Yang JC-H, Mok T, Laus G, Hovey T, et al.

KHẢO SÁT TƯƠNG HỢP CHẨN ĐOÁN TẾ BÀO HỌC – GIẢI PHẪU BỆNH CÁC BƯỚU ÁC TÍNH CỦA TUYẾN NƯỚC BỌT

PHẠM MINH TÂM¹, NGUYỄN PHAN HOÀNG ĐĂNG², LƯU BẠCH KIM¹,
 ÂU NGUYỆT DIỆU³, NGUYỄN VĂN THÀNH⁴

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phân loại bướu tuyến nước bọt ác tính trên FNA khó khăn vì đặc điểm tế bào học chồng lấp, nhiều loại mô học ít gặp, nhiều loại là grad thấp. Hệ thống báo cáo kết quả chẩn đoán tế bào học tuyến nước bọt Milan phân tầng các tổn thương vào các nhóm có nguy cơ ác tính khác nhau, giúp định hướng xử trí tốt hơn cho bác sĩ lâm sàng. Mục tiêu của khảo sát này là xác định tỉ lệ tương hợp chẩn đoán tế bào học - giải phẫu bệnh các bướu ác tuyến nước bọt, phân loại lại các kết quả chẩn đoán tế bào học theo hệ thống Milan, tìm yếu tố gây bất tương hợp chẩn đoán.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca, gồm 70 trường hợp carcinôm tuyến nước bọt được chẩn đoán tại Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Ung bướu TP. HCM từ 01/2017 đến 6/2018.

Kết quả: Tương hợp chẩn đoán tế bào học - giải phẫu bệnh các carcinôm tuyến nước bọt nói chung là 28,6%; đối với từng loại mô học carcinôm nhầy bì, carcinôm bọc dạng tuyến và carcinôm tế bào túi tuyến lần lượt là 42,4%, 35,7% và 8,3%; các loại ít gặp tương hợp 0%. Có 50 trường hợp (TH) không tương hợp được phân nhóm lại theo hệ thống Milan. Gồm 2 TH nhóm I, 7 TH nhóm III do phết có quá ít chất liệu để có thể chẩn đoán; 1 TH nhóm II, 2 TH nhóm IVA do phết chỉ có các đặc điểm hướng tới chẩn đoán viêm hoặc bướu lành; 20 TH nhóm IVB do tính chất chồng lấp và không đầy đủ đặc điểm tế bào học để chẩn đoán loại mô học; 16 TH nhóm V do người đọc thiếu kinh nghiệm chẩn đoán.

Kết luận: Tương hợp chẩn đoán tế bào học - giải phẫu bệnh trong phân loại các carcinôm tuyến nước bọt còn thấp. Nguyên nhân do phết không đủ đặc điểm để chẩn đoán xác định, do bác sĩ tế bào học thiếu kinh nghiệm chẩn đoán. Sử dụng hệ thống Milan trong báo cáo kết quả tế bào học giúp bác sĩ lâm sàng định hướng xử trí tốt hơn, đặc biệt trong những trường hợp tế bào học chưa thể cho chẩn đoán xác định loại mô học.

ABSTRACT

Analysis of cytohistopathologic concordance of salivary glands carcinoma

Introduction: Classifying malignant salivary gland lesions on fine-needle aspiration (FNA) is a challenge since cytologic features overlap, several types of neoplasm are rarely present and many types are low-grade malignant tumors. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC) classifies the neoplasm into specific groups with different risks of malignancy, that help clinicians orienting better. The study is aimed at determining the diagnostic rate of cyto-histopathologic correlation of malignant salivary gland tumors, reclassifying them by the Milan system, finding factors causing incorrect diagnosis.

Subjects and Methods: A retrospective study, case series. There were 70 cases of salivary gland carcinomas cytologically and histologically diagnosed at HCM city Oncology Hospital from January 2017 to June 2018.

Results: The cyto-histo pathological concordance rate of salivary gland carcinomas was 28,6%, of the

¹ BS. Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

³ TS. BS. Phó Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
 - Bộ môn GPB Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

⁴ ThS.BS Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

histological subtypes of mucoepidermoid carcinoma, adenoid cystic carcinoma, acinic cell carcinoma were 42,4%, 35,7% and 8,3% respectively. The uncommon and rare categories are unable to diagnose based on cytology (0% concordance). 50 cases with no cyto-histo correlation are reclassified according to the Milan groups, including 2 cases placed in group I, 7 cases in group 3, because of lack of cellular features for diagnosis; 1 case in group II and 2 cases in group IVA because of the presence of inflammatory or benign features; 20 cases in group IVB due to the overlapping and insufficient cytological features, 16 cases in group 5 with the previous diagnosis of suspicious for malignancy but histological types are indeterminate or cases with adequate characteristics for diagnosis but the interpreter lacks experience.

Conclusions: Cyto-histo pathological correlation of salivary gland carcinomas is still low. The causes include samples insufficient for specific diagnosis or pathologists lacking experience, especially with rare neoplasms. Using the Milan System helps to stratify results into risk categories, provide physicians with appropriate clinical management to salivary gland lesions.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chọc hút bằng kim nhỏ (Fine needle aspiration – FNA) đã được chấp nhận rộng rãi trên thế giới như là một phương tiện chẩn đoán đầu tay đối với các tổn thương ở tuyến nước bọt (TNB). FNA phân biệt tổn thương bướu và không bướu với độ nhạy cảm 79-100%, độ đặc hiệu 71-100%; độ chính xác khi chẩn đoán phân biệt giữa bướu lành và bướu ác là 81-100%. Tuy nhiên, FNA TNB là một lĩnh vực đầy thách thức, bởi vì có trên 35 loại bướu TNB khác nhau, nhiều loại khá hiếm gặp, các bướu lại có chung một số đặc điểm về tế bào và cấu trúc, bướu ác thường là grad thấp nên tính chất ác tính có khi không rõ rệt. Độ chính xác của FNA tuyến nước bọt, do đó, có khác biệt nhau giữa các nghiên cứu. Năm 2015, *Hệ thống Milan báo cáo kết quả tế bào học tuyến nước bọt* (The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology-MSRSGC) ra đời. Hệ thống phân tầng nguy cơ ác tính của phết tế bào học (TBH), hướng dẫn tốt hơn cho nhà lâm sàng trong chọn lựa xử trí.

Tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh, FNA TNB vẫn chưa đạt được độ chính xác cao. Các kết quả chẩn đoán tế bào học không được tiêu chuẩn hóa, đôi khi không cung cấp được cho nhà lâm sàng những thông tin hữu ích.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu *Khảo sát sự tương hợp chẩn đoán tế bào học - giải phẫu bệnh các bướu ác tuyến nước bọt* với mục đích tìm ra các yếu tố đã dẫn đến độ chính xác thấp nhằm cải thiện chất lượng chẩn đoán. Nghiên cứu nhằm các mục tiêu sau:

1. Xác định tỉ lệ tương hợp chẩn đoán TBH–giải phẫu bệnh các bướu ác tính TNB.

2. Xếp loại lại các chẩn đoán tế bào học theo Hệ thống Milan đối với những trường hợp không tương hợp để tìm ra yếu tố dẫn đến chẩn đoán sai; phân tầng lại nguy cơ ác tính.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp (TH) bướu ác tính biểu mô tuyến nước bọt (các carcinôm TNB) được chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh (GPB), đã được làm xét nghiệm FNA chẩn đoán trước mổ tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh từ 01/01/2017 đến 30/6/2018.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả loạt ca

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

Tiêu chuẩn loại trừ: Các TH bướu ác tính tuyến nước bọt không còn đủ tiêu bản GPB và/hoặc tiêu bản TBH.

Chúng tôi thu thập được 70 TH.

Phương pháp tiến hành

Đối chiếu kết quả GPB và TBH, xác định tỉ lệ tương hợp chẩn đoán chung, tương hợp chẩn đoán theo loại mô học.

Chia mẫu nghiên cứu thành 2 nhóm:

+ Nhóm tương hợp chẩn đoán: khảo sát đặc điểm TBH theo từng loại mô học

+ Nhóm không tương hợp chẩn đoán: khảo sát đặc điểm TBH, phân loại lại kết quả theo Hệ thống Milan, tìm yếu tố dẫn đến chẩn đoán sai

Hệ thống Milan báo cáo kết quả tế bào học tuyến nước bọt

Nhóm chẩn đoán	Nguy cơ ác tính	Thái độ xử trí
I. Không chẩn đoán	25%	Đối chiếu lâm sàng và hình ảnh học/làm lại FNA
II. Không phải bướu	10%	Theo dõi lâm sàng và đối chiếu hình ảnh học

GIẢI PHẪU BỆNH

III. Không điển hình ý nghĩa không xác định (AUS)	20%	Làm lại FNA hoặc phẫu thuật
IV. Bướu		
A. Bướu lành	<5%	Phẫu thuật hoặc theo dõi
B. Bướu TNB tiềm năng ác tính không xác định (SUMP)	35%	Phẫu thuật
V. Nghi ngờ ác tính	60%	Phẫu thuật
VI. Ác tính	90%	Phẫu thuật

KẾT QUẢ

Chúng tôi khảo sát 70 TH carcinôm TNB, kết quả như sau:

Tỉ lệ tương hợp chẩn đoán TBH - GPB bướu ác tính TNB

Bảng 1. Tỉ lệ tương hợp chẩn đoán TBH – GPB các bướu ác tính TNB

Loại giải phẫu bệnh	Δ TBH tương hợp	Δ TBH không tương hợp	Tỉ lệ tương hợp Δ
Carcinôm nhầy bì	14	19	42,4%
Carcinôm bọc dạng tuyến	5	9	35,7%
Carcinôm tế bào túi tuyến	1	11	8,3%
Khác	0	11	0%
TỔNG	20	50	28,6%

Nhóm “Khác” bao gồm các loại giải phẫu bệnh ít gặp và hiếm gặp: carcinôm tế bào cơ biểu mô (1 TH), carcinôm tuyến tế bào đáy (2 TH), carcinôm trên nền bướu tuyến đa dạng (2 TH), carcinôm tuyến dạng NOS (2 TH), carcinôm ống tuyến nước bọt (1 TH), carcinôm tuyến bọc (1 TH), carcinôm limphô-biểu mô (2 TH).

Đặc điểm TBH nhóm tương hợp chẩn đoán

Carcinôm nhầy bì

Bảng 2. Đặc điểm TBH các TH carcinôm nhầy bì tương hợp chẩn đoán TBH – GPB

Đặc điểm	Mật độ TB			Hỗn hợp tb nhầy, trung gian, dạng gai	Nhân KĐH			Nền nhiều chất nhầy	Nền limphô bào
	Thấp	Trung bình	Cao		Thấp	Trung bình	Cao		
Loại GPB									
Car. nhầy bì grad 1 (n=3)	1	1	1	3	2	1	0	3	2
Car. nhầy bì grad 2 (n=4)	0	1	3	4	0	2	2	3	4
Car. nhầy bì grad 3 (n=7)	1	2	4	6	0	1	6	3	6

Carcinôm bọc dạng tuyến (2.2)

Có 5 TH tương hợp TBH - GPB; 5/5 có đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán chính: (1) Đám tế bào dạng đáy sắp xếp thành mảng dạng hợp bào bờ không đều, (2) tế bào đồng dạng, tỉ lệ nhân/bào tương cao, bào tương rất ít, (3) nhân bầu dục đến góc cạnh, đậm màu, hạch nhân nhỏ không rõ, (4) chất mô đệm đồng nhất, không có tế bào, bờ rõ (gum ball).

Carcinôm tế bào túi tuyến

Có 1 TH tương hợp TBH-GPB. TH này có đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán chính: (1) Phết giàu tế bào, (2) dân số đồng dạng, tế bào đa diện, tỉ lệ nhân/bào tương thấp, bào tương nhiều không bào, (3) tế bào rời rạc hoặc kết đám lỏng lẻo, (4) mạng lưới mao mạch có tế bào bướu dính vào, đa dạng nhân tối thiểu; và nhiều tiêu chuẩn phụ.

ĐẶC ĐIỂM TBH NHÓM KHÔNG TƯƠNG HỢP CHẨN ĐOÁN

Carcinôm nhầy bì

Bảng 3. Đặc điểm TBH các TH carcinôm nhầy bì không tương hợp chẩn đoán

Δ TBH	Đặc điểm TBH			Phân loại kết quả theo Milan
	Mật độ TB	Các đặc điểm chính	Đặc điểm khác	
Bọc				
B17.172/B18.09	Dịch	Dịch giàu protein	Bọt bào, BCĐN	Nhóm I
SA17.577	Dịch	Dịch + vôi	Nhiều BCĐN	Nhóm II
SA17.2807/13077/29636	Rất ít	Tb không điển hình	Bọt bào	Nhóm III
Viêm				
SA17.15039	Ít	Tb không điển hình	Ít tb viêm	Nhóm III
SA17.24629	Trung bình	Nhiều tb dạng gai, KĐH	Ít tb viêm; hoại tử	Nhóm IVB
Hoại tử				
SA1730138/B17.178	Ít	Tb gai dị dạng	Nền hoại tử bươu	Nhóm V
Bướu không xác định loại				
B17.134	Giàu tb	Tb dạng gai/dạng phỏng bào, nhân KĐH	Nền có ít limphô bào	Nhóm IVB
Bướu hỗn hợp				
SA17.6989	Trung bình	Tb gai dị dạng, tb tiết nhầy	Ít mô đệm	Nhóm V
SA17.17017/32154/ SA18.2555	Trung bình	Tb dạng phỏng bào	Ít mô đệm niêm	Nhóm IVB
Bướu Warthin/phồng bào				
SA17.6059/16759	Ít	Tb dạng phỏng bào, nhân KĐH	Nền dịch, xuất huyết, tb viêm	Nhóm IVB
Nghi ngờ ác tính				
B17.182/SA17.29433	Ít	Tb gai dị dạng	-	Nhóm V

Carcinôm bọc dạng tuyến

Bảng 4. Đặc điểm TBH các TH carcinôm bọc dạng tuyến không tương hợp chẩn đoán

Δ TBH	Đặc điểm TBH			Phân loại kết quả theo Milan
	Mật độ TB	Các đặc điểm chính	Đặc điểm khác	
Bướu không xác định loại				
SA17.36436	Rất ít	(1) (2) (3)/Không mô đệm	Nền hồng cầu	Nhóm III
SA17.11213	Trung bình	(1) (2) (3)/Ít mô đệm niêm	Đám tạo ống	Nhóm IVB
Bướu hỗn hợp				
SA17.14153/16743/ 38652/39523/SA18.1191	Trung bình →Giàu	(1) (2) (3)/Ít mô đệm sợi niêm hoặc mô xơ	Cơ biểu mô điển hình (-)	Nhóm IVB
SA17.3264/24726	Giàu	(1) (2) (3)/Nhiều mô đệm: sợi niêm + mô đệm kiểu gum ball	Cơ biểu mô điển hình (-)	Nhóm V

(1) (2) (3) đặc điểm TBH mô tả trong phần 2.2

Carcinôm tế bào túi tuyến

Bảng 5. Đặc điểm TBH các TH carcinôm tế bào túi tuyến không tương hợp chẩn đoán

Δ TBH	Đặc điểm TBH			Phân loại kết quả theo Milan
	Mật độ TB	Các đặc điểm chính	Đặc điểm khác	
Bọc				
SA17.10981	Rất ít	Không có	Ít tb KĐH	Nhóm III
SA17.38635	Rất ít	Không có	Bọt bào	Nhóm I
Viêm (SA17.6163)	Trung bình	Nhiều tb túi tuyến rời	Tb nhân trần	Nhóm V
Viêm, Δ≠car. tb túi tuyến (SA17.24655/33131)	Trung bình	Nhiều tb túi tuyến; không tb ống dẫn	Tb nhân trần	Nhóm V
Bướu không xác định loại (SA17.39035)	Nghèo tb	Vài cụm tb biểu mô	Nền dịch	Nhóm III
Bướu Warthin (SA17.7328/SA17.28081)	Trung bình	Tb dạng phòng bào, kết đám	Nền có tb nhỏ giống limphô	Nhóm 4IVA (bướu phòng bào)
Bướu phòng bào (SA17.7413)	Trung bình	Tb dạng phòng bào, kết đám	-	Nhóm IVA (bướu phòng bào)
Carcinôm nhầy bì (B17.37)	Trung bình	Tb dạng phòng bào, bào tương nhiều ái toan dạng hạt hoặc có không bào; nhân hơi lớn	-	Nhóm IVB
Carcinôm bọc dạng tuyến (SA17.774)	Trung bình	Tb dạng phòng bào, bào tương ái toan; Tb túi tuyến	Ít mô đệm	Nhóm IVB

Các carcinôm ít gặp và hiếm gặp khác

Bảng 6. Đặc điểm TBH các TH carcinôm ít gặp không tương hợp chẩn đoán

Δ GPB	Δ TBH	Đặc điểm TBH	Phân loại kết quả theo Milan
Car. tuyến dạng NOS (n=2)	Car. di căn hạch (SA17.929)/Car. nhầy bì (SA17.27975)	Phết giàu tb. Tb tuyến ác tính rõ, tạo đám, có lòng ống, nền hoại tử.	Nhóm V-VI
Car. trên nền bướu hỗn hợp (n=2)	Bướu hỗn hợp (B17.48, SA17.9563)	Phết ít tb. Tb KĐH, kết đám nhỏ, rời. Mô đệm niêm hoặc hyalin.	Nhóm IVB
Car. tuyến tb đáy (n=2)	Bướu hỗn hợp (SA17.1336)/NN Car. bọc dạng tuyến (SA17.8094)	Phết ít tb. Tb dạng đáy, xếp thành đám. Ít mô đệm dạng sợi niêm hoặc mô đệm bao quanh đám tb.	Nhóm IVB
Car. limphô - biểu mô (n=2)	Bướu hỗn hợp (SA18.74)/NN car. nhầy bì (SA17.9507)	Phết giàu tb. Nền giàu limphô bào giống như mô hạch. Tb biểu mô kém biệt hóa, nhân lớn, dị dạng, hạch nhân to, rõ.	Nhóm V
Car. tb cơ biểu mô (n=1)	Bướu hỗn hợp (B18.03)	Phết giàu tb. Tb rời, xếp cụm nhỏ, đám lớn. tb nhiều hình dạng, bào tương ít hoặc nhiều. Mô đệm dạng sợi niêm hoặc hyalin hóa	Nhóm IVB
Car. ống tuyến (n=1)	NN car. nhầy bì (SA18.4969)	Phết giàu tb. Tb dạng phòng bào, rời, kết đám nhỏ, nhân dị dạng.	Nhóm V
Car. tuyến bọc (n=1)	NN car. nhầy bì (SA17.36913)	Phết giàu tb. Tb lớn dị dạng, kết đám lớn hoặc nhỏ, nền hoại tử có lẫn bọt bào	Nhóm V

(NN: nghi ngờ; KĐH: không điển hình)

BÀN LUẬN

Tần suất bướu TNB trên thế giới thay đổi từ 0,4 đến 13,5 trường hợp/100.000 dân. Bướu xuất phát từ biểu mô chiếm 80-90% các bướu TNB, trong đó 75% là bướu lành. Bướu thường gặp nhất ở TNB mang tai, tiếp đến là tuyến dưới hàm, khẩu cái, má, lưỡi, Carcinôm tuyến nước bọt hiếm gặp, chiếm 0,3% các ung thư nói chung. Tỷ lệ bướu ác tính ở các TNB tỷ lệ nghịch với kích thước tuyến. Khảo sát của chúng tôi chỉ chọn những trường hợp bướu ác TNB chính (tuyến mang tai và tuyến dưới hàm) – là những vị trí được chỉ định làm FNA để chẩn đoán trước mổ. Bướu TNB có trên 30 loại khác nhau, trong đó có một ít loại rất thường gặp và nhiều loại rất ít gặp, do đó bác sĩ GPB hoặc TBH xa lạ đối với các loại bướu này. Bướu ác tính thường gặp theo thứ tự từ nhiều đến ít gồm: carcinôm nhầy bì, carcinôm bọc dạng tuyến, carcinôm tuyến dạng NOS, carcinôm tế bào túi tuyến, carcinôm trên nền bướu hỗn hợp.

FNA được chấp nhận rộng rãi trên thế giới như là một xét nghiệm chẩn đoán đầu tay trong xử trí các tổn thương ở TNB. Độ nhạy cảm của FNA TNB là 86-100%, độ đặc hiệu 90-100%; độ nhạy cảm và độ đặc hiệu của FNA trong phân biệt tổn thương bướu và không bướu là 79-100% và 71-100%; độ chính xác trong chẩn đoán phân biệt bướu lành và ác là 81%. Sự khác biệt trong độ chính xác của chẩn đoán các tổn thương TNB giữa các nghiên cứu do nhiều yếu tố: kinh nghiệm thực hiện kỹ thuật FNA, chất lượng tiêu bản TBH, kinh nghiệm bác sĩ chẩn đoán TBH, tính chất không đồng nhất của tổn thương, tính chồng lấp của các đặc điểm hình thái, sự hiện diện của thành phần tạo bọc, nhiều bướu ác grad thấp có đặc điểm ác tính không rõ rệt... Độ chính xác của FNA để phân biệt các loại bướu thay đổi rất lớn, từ 48-94%. Chúng tôi đã thực hiện xét nghiệm TBH TNB trong một thời gian khá dài, nhưng độ chính xác chưa cao và đặc biệt khá thấp trong nhóm bướu ác TNB. Chúng tôi muốn tìm ra nguyên nhân dẫn đến độ tương hợp chẩn đoán bướu ác tính TNB quá thấp. Bên cạnh các yếu tố khách quan, các nguyên nhân chủ quan do người đọc TBH là những yếu tố có thể sửa chữa để nâng cao chất lượng chẩn đoán. Mặt khác, do sự đa dạng về loại mô học, việc báo cáo kết quả chẩn đoán TBH các tổn thương TNB gặp nhiều khó khăn, nhiều khi bác sĩ TBH đưa ra một kết quả không giúp ích được cho bác sĩ lâm sàng trong lựa chọn xử trí. Hệ thống báo cáo kết quả FNA TNB Milan ra đời, giúp phân loại các tổn thương TNB theo các tầng nguy cơ ác tính. Sử dụng hệ thống này có thể làm thay đổi thái độ xử trí của bác sĩ lâm sàng đối với một trường hợp tổn thương cụ thể nào đó dựa trên sự xác định rõ hơn về nguy cơ ác tính của tổn thương. Do đó, chúng tôi đã áp

dụng hệ thống Milan trong khảo sát này để phân loại lại các kết quả chẩn đoán sau khi đã xem lại tiêu bản TBH, nhằm đánh giá sự thay đổi về mức độ nguy cơ của các tổn thương trong nhóm khảo sát và nhận ra các yếu tố khách quan và chủ quan đã làm bất tương hợp chẩn đoán TBH-GPB.

Chúng tôi chỉ có 28,6% carcinôm TNB được chẩn đoán tương hợp TBH-GPB. Tỷ lệ tương hợp thay đổi tùy theo loại mô học, cao nhất là nhóm carcinôm nhầy bì (42,4%), kế tiếp là carcinôm bọc dạng tuyến (35,7%), carcinôm tế bào túi tuyến (8,3%), các loại mô học ít gặp không được chẩn đoán.

Đặc điểm TBH chính chẩn đoán carcinôm nhầy bì bao gồm các tế bào nhầy, tế bào trung gian, tế bào dạng gai, có thể hiện diện với tỷ lệ khác nhau và mức độ KĐH nhân khác nhau tùy grad mô học, trên nền chất nhầy ngoại bào. Tuy nhiên, các đặc điểm trên không phải lúc nào cũng hiện diện đầy đủ. Carcinôm nhầy bì grad thấp thường hóa bọc với nhiều chất nhầy, thường là nguyên nhân gây âm tính giả do phết chọc hút chỉ có chất nhầy và rất ít tế bào bướu. Bọc ứ đọng là chẩn đoán âm tính giả thường gặp. Quan sát kỹ có thể tìm thấy một ít tế bào trung gian hoặc tế bào dạng gai, loại trừ chẩn đoán bọc ứ đọng và nên đưa vào nhóm III. Tế bào nhầy rất dễ bị nhầm lẫn với các bọt bào. Trong tình huống chỉ thấy chất dịch, cần phân biệt dịch nước hay chất nhầy. Phết có chất nhầy không thể loại trừ khả năng carcinôm nhầy bì grad thấp, nên được đưa vào nhóm III thay vì nhóm I (không chẩn đoán). Carcinôm nhầy bì grad thấp có khi bị bội nhiễm và đưa đến chẩn đoán nhầm lẫn với tổn thương viêm cấp tính. Carcinôm nhầy bì còn có thể bị nhầm lẫn với các bướu lành khác như Warthin và bướu hỗn hợp. Carcinôm nhầy bì với các tế bào biến thể phồng bào trên nền dịch giống hình ảnh bướu Warthin. Phồng bào KĐH hoặc các tế bào không phải phồng bào cùng hiện diện trên phết có thể giúp phân biệt carcinôm nhầy bì với bướu Warthin. Tế bào trung gian và tế bào mô đệm trong carcinôm nhầy bì có thể bị nhầm lẫn với tế bào biểu mô lành tính và tế bào cơ biểu mô của bướu hỗn hợp; chất nhầy đặc cũng có thể bị nhầm với mô đệm niêm; tế bào nhầy bị nhầm lẫn là bọt bào. Không ít trường hợp carcinôm nhầy bì đã bị chẩn đoán nhầm là bướu hỗn hợp. Khi một phết được hướng tới chẩn đoán bướu hỗn hợp có các tế bào không điển hình và không có đầy đủ các tiêu chuẩn của một bướu hỗn hợp, không nên chọn chẩn đoán vào nhóm IVA, mà nên đưa vào nhóm IVB. Nhóm IVA theo hệ thống Milan bao gồm những bướu được chẩn đoán lành tính được xác định loại mô học. Nhóm IVB là chẩn đoán nghĩ đến bướu nhưng đặc điểm tế bào không đủ phân biệt lành ác do sự chồng lấp các đặc điểm tế

bào học của nhiều loại bướu (có cùng đặc điểm tế bào dạng đáy hoặc tế bào dạng phồng bào, hoặc tế bào sáng), do tính chất ác tính của các carcinôm tuyến nước bọt là grad thấp, KĐH tế bào không rõ; hơn nữa, tính chất ác tính có khi chỉ được xác định bằng xâm nhập, là đặc điểm không nhận diện được trên phết TBH. Ví dụ: carcinôm tuyến tế bào đáy). Carcinôm nhầy bì grad cao với tế bào không điển hình có thể cho chẩn đoán ít khó khăn hơn; nhưng trường hợp không tìm thấy tế bào tiết nhầy (thường chỉ chiếm tỉ lệ nhỏ trong dân số tế bào bướu) có thể không chẩn đoán được một carcinôm nhầy bì mà chỉ có thể là một bướu ác tính grad cao, do đó được đưa vào nhóm V.

Tiêu chuẩn chẩn đoán carcinôm bọc dạng tuyến bao gồm tế bào dạng đáy, ít bào tương, nhân đậm màu hình bầu dục hoặc có góc cạnh; mô đệm hyaline dạng khối cầu, không có tế bào, bờ rõ, nhuộm màu tím hồng thấy rõ bằng phương pháp Romanowsky, không rõ với phương pháp nhuộm papanicolaou, đôi khi không thấy trong carcinôm bọc dạng tuyến dạng đặc. Các trường hợp chẩn đoán đúng của chúng tôi đều có đầy đủ các đặc điểm tế bào học chính của carcinôm bọc dạng tuyến. Phết có tế bào dạng đáy với ít hoặc không có mô đệm chỉ có thể được xếp vào nhóm IVB. Do nhuộm papanicolaou có thể không cho thấy rõ chất nền, các tác giả khuyến cáo đối với chẩn đoán các bướu tuyến nước bọt nên nhuộm bằng cả hai phương pháp Romanowsky và papanicolaou. Carcinôm bọc dạng tuyến có thể bị chẩn đoán nhầm với bướu hỗn hợp. Tế bào không tế bào đặc trưng của carcinôm bọc dạng tuyến có thể gặp trong những loại bướu khác như bướu hỗn hợp, bướu tuyến tế bào đáy,... Tuy nhiên chúng thường nhỏ hơn và không nhiều. Bướu hỗn hợp có một số đặc điểm tế bào học giống với carcinôm bọc dạng tuyến, với tế bào giống đáy, chất nền bắt màu giống nhau. Tuy nhiên, chất nền trong bướu hỗn hợp có dạng sợi, với tế bào cơ biểu mô có thể vùi trong chất nền; chất nền của carcinôm bọc dạng tuyến giới hạn rõ, không có tế bào, tế bào biểu mô bao quanh cầu chất nền. Bướu tuyến tế bào đáy cũng có tế bào dạng đáy và chất nền; chất nền bao quanh đám tế bào bướu. Mặc dù có nhiều đặc điểm giống bướu hỗn hợp, nhưng carcinôm bọc dạng tuyến sẽ thiếu các đặc điểm khác của bướu hỗn hợp, ví dụ tế bào cơ biểu mô hình bầu dục hay dạng tương bào – tế bào hyalin). Do đó, những trường hợp không có đầy đủ các đặc điểm của bướu hỗn hợp, có ít mô đệm hình cầu, nên được đưa vào nhóm IVB thay vì IVA. Một trường hợp có một số đặc điểm của bướu hỗn hợp với nhiều cầu mô đệm đặc trưng nên được nghi ngờ carcinôm bọc dạng tuyến (nhóm V) hơn là xếp vào nhóm IVA hoặc IVB.

Tiêu chuẩn tế bào học chẩn đoán carcinôm tế bào túi tuyến bao gồm phết giàu tế bào với các tế bào đa diện, bào tương nhiều có không bào hoặc dạng hạt, mỏng manh, màu ái kiềm; tế bào xếp thành đám, thành túi tuyến, thành tuyến lỏng lẻo; mạng lưới mao mạch có các tế bào bướu dính lên; nên có nhiều tế bào nhân trần và các limphô bào. Chẩn đoán carcinôm tế bào túi tuyến khó khăn, thường bị nhầm lẫn với nhiều tổn thương bướu và không bướu. Trên phết tế bào của biến thể bọc nhú của carcinôm tế bào túi tuyến có thể có nhiều dịch, tế bào tuyến giống mô bào do đó bị chẩn đoán nhầm và đưa vào nhóm I (không chẩn đoán vì không nhận ra tế bào bướu trên nền dịch). Tế bào nhân trần nhiều khiến chẩn đoán nhầm lẫn với viêm. Tế bào túi tuyến có thể có nhiều bào tương dạng hạt, hoặc có khi giống phồng bào trên nền nhiều tế bào nhân trần gây chẩn đoán nhầm với bướu Warthin hoặc bướu phồng bào. Tế bào túi tuyến dạng phồng bào lẫn với tế bào túi tuyến có nhiều không bào cho chẩn đoán nhầm với carcinôm nhầy bì.

Các carcinôm ít gặp của tuyến nước bọt luôn gây khó khăn cho bác sĩ tế bào học. Hình ảnh tế bào học không quen thuộc, hoặc hình ảnh chồng lấp với các bướu thường gặp khiến cho việc chẩn đoán chính xác các carcinôm hiếm gặp của chúng tôi là không thể. Carcinôm tuyến dạng NOS ít gặp, hình ảnh tế bào học là tế bào tuyến dị dạng, ác tính không đặc hiệu; chúng tôi chỉ có thể chẩn đoán nghi ngờ ác tính hoặc ác tính nhưng không thể định loại. Tương tự với carcinôm ống tuyến và carcinôm tuyến bọc. Carcinôm trên nền bướu hỗn hợp chỉ được chẩn đoán là bướu hỗn hợp. Chẩn đoán carcinôm tuyến tế bào đáy là không thể vì tính chất dị dạng của tế bào không rõ rệt và tính xâm lấn chỉ thấy trên mô học. Carcinôm lymphô biểu mô, carcinôm tế bào cơ biểu mô hiếm gặp, người đọc có thể không có kinh nghiệm để chẩn đoán xác định.

Các nghiên cứu cho biết Hệ thống Milan báo cáo kết quả tế bào học tuyến nước bọt (gọi tắt là hệ thống Milan) là một công cụ rất có giá trị. Sự đồng thuận gần như là hoàn hảo giữa hai bác sĩ tế bào học áp dụng hệ thống Milan trong chẩn đoán TBH tuyến nước bọt. Đối với các tổn thương tuyến nước bọt, FNA đã được chứng minh là rất có ý nghĩa trong phân biệt tổn thương của tuyến nước bọt và không phải tuyến nước bọt, giữa bướu và không bướu (độ nhạy cảm 96%, độ đặc hiệu 98%). FNA phân biệt bướu lành và bướu ác có độ nhạy cảm 79% và độ đặc hiệu 96%. Phân loại mô học bướu tuyến nước bọt có độ chính xác thay đổi rất nhiều theo các nghiên cứu từ 48-94%. Nguyên nhân đã được nhắc đến nhiều lần trong bài viết. Việc chẩn đoán chính xác một số thực thể mô học nhiều khi là không thể. Do đó, lựa chọn một cách thức báo cáo kết quả sao

cho phân ánh tốt nhất được bản chất của tổn thương và tạo được sự thông hiểu tốt giữa bác sĩ lâm sàng và tế bào học là một vấn đề được các chuyên gia quan tâm. Trước Hệ thống Milan, các kết quả TBH tuyến nước bọt có thể được báo cáo bằng nhiều cách: mô tả, sử dụng thuật ngữ giải phẫu bệnh... khiến cho sự thông hiểu giữa bác sĩ lâm sàng và tế bào học khó khăn, giữa các viện nghiên cứu cũng khó khăn, cản trở cho phát triển nghiên cứu. Hệ thống Milan cải tiến mối thông hiểu giữa lâm sàng – tế bào học, giúp xử trí tốt hơn cho bệnh nhân, dễ dàng đối chiếu tế bào học – giải phẫu bệnh, thúc đẩy sự phát triển các nghiên cứu. Trong khảo sát của chúng tôi, áp dụng hệ thống Milan phân loại lại các chẩn đoán, cung cấp được thông tin rõ ràng về nguy cơ ác tính của các trường hợp tổn thương, một số trường hợp góp phần thay đổi thái độ xử trí. Qua phân nhóm lại, chúng tôi tìm thấy nguyên nhân chẩn đoán không tương hợp có thể do bản thân phết không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán (Nhóm I), có thể do quá ít tế bào không điển hình khiến đã bị bỏ qua trong lần chẩn đoán trước (Nhóm III), do sự chồng lấp về đặc điểm tế bào học và phết không mang đầy đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán khiến không xác định được loại mô học (Nhóm IVA và IVB), do thiếu kinh nghiệm trong chẩn đoán không nhìn thấy đầy đủ đặc điểm hướng chẩn đoán hoặc vì bước quá ít gặp nên không có kinh nghiệm (Nhóm IVB và Nhóm V). Áp dụng hệ thống Milan giúp tìm được một chỗ đứng cho những trường hợp khó khăn trong chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt vì các nguyên nhân nói trên, cung cấp thông tin hữu ích hơn cho bác sĩ lâm sàng.

KẾT LUẬN

Khảo sát cho thấy tỉ lệ tương hợp chẩn đoán TBH – GPB các carcinôm tuyến nước bọt còn rất thấp. Nguyên nhân khách quan do mẫu TBH thiếu chất liệu để chẩn đoán, do các bước có đặc điểm TBH chồng lấp; nguyên nhân chủ quan là do người đọc thiếu kinh nghiệm, đặc biệt đối với những bước ác tính ít gặp và hiếm gặp. Sử dụng hệ thống báo cáo kết quả Milan phân tầng nguy cơ ác tính, giúp bác sĩ lâm sàng định hướng xử trí, rất hữu ích trong những trường hợp tế bào học không thể có được chẩn đoán hướng tới loại mô học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Faquin W.C., Rossi E.D. (2018). "The Milan System for reporting salivary gland cytopathology". Springer.
2. Faquin W.C., Powers C.N. (2008). "Salivary gland cytopathology". Springer.

3. Hughes J.H., Volk E.E., Wilbur D.C., (2005). "Pitfalls in Salivary Gland Fine-Needle Aspiration Cytology Lessons From the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology Arch Pathol Lab Med; 129:26–31.
4. Iacob A., Sin A., Mezei T., Mocan S., Ormenisan A., Tilinca M. (2015). "Efficacy of Fine Needle Aspiration Cytology in Diagnosis of Salivary Gland Tumors". Acta Medica Marisiensis; 61(4):277-281.
5. Krane J.F., Faquin W.C. (2009). "Salivary gland". In Cibas E.S., Ducatman B.S. (Editors) "Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates", 3rd edition, Saunderson Elsevier, p.285-318.
6. Liu H., Ljungren C., Lin F., Zarka M.A., Chen L. (2018). "Analysis of Histologic Follow-up and Risk of Malignancy for Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential Proposed by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology". Cancer Cytopathology.
7. Mallon D.H., Kostalas M., MacPherson F.J., Parmar A., Drysdale A., Chisholm E. (2013). "The diagnostic value of fine needle aspiration in parotid lumps". Ann R Coll Surg Engl; 95: 258–262.
8. Tani E.M., Skoog L. (2015). "Salivary glands and rare head and neck lesions". In Bibbo M, Wilbur D (Editors) "Comprehensive cytopathology", 4th edition, Saunderson Elsevier, p. 474-501.
9. Vasudevan G., Bishnu A., Singh B.M.K., Singh V.K. (2017). "Mucoepidermoid Carcinoma of Salivary Gland: Limitations and Pitfalls on FNA". Journal of Clinical and Diagnostic Research. Vol-11(5).
10. Viswanathan K., Sung S., Scognamiglio T., Yang G.C.H., Siddiqui M.T., Rao R.A. (2018). "The Role of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A 5-Year Institutional Experience". Cancer Cytopathology.
11. Wade T.V., LiVolsi V.A., Montone K.T., Baloch Z.W. (2011). "A cytohistologic correlation of mucoepidermoid carcinoma: Emphasizing the rare oncocyctic variant". Pathology Research International, volume 2011.

ĐỐI CHIẾU SỰ BỘC LỘ PD-L1 VÀ ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHỔI TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

TRẦN THỊ TUẤN ANH¹, LÊ TRUNG THỌ², TRẦN THỊ THU HƯƠNG³

TÓM TẮT

Ung thư phổi (UTP) là một ung thư có tiên lượng kém, được điều trị đa mô thức gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, liệu pháp nhắm trúng đích với các thế hệ TKIs, và cập nhật hiện nay là liệu pháp miễn dịch kháng PD-1. Điều này mang lại lợi ích cho một lượng lớn người bệnh, đặc biệt là người bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi (chiếm khoảng 50% trong số UTP).

Điểm cốt lõi trong phương pháp điều trị này là trước hết phải xác định xem tế bào u có bộc lộ PD-L1 trên nhuộm hóa mô miễn dịch hay không. Vai trò của Bác sĩ Giải phẫu bệnh không chỉ là đưa ra chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến, xác định độ mô học, thứ tự mô bệnh học, kết hợp HMMD để định típ mà còn đánh giá các đặc điểm khác liên quan quan đến điều trị cho người bệnh.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 102 người bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi được chẩn đoán trên mảnh sinh thiết nhỏ tại u nguyên phát, sử dụng KIT SP263 của Roche để đánh giá sự bộc lộ PD-L1 cho tỷ lệ bộc lộ PD-L1 là 52%, dương tính mạnh là 20,6%. Trong các thứ típ mô bệnh học thì PD-L1 bộc lộ ưu thế ở thứ típ đặc, độ mô học III ($p < 0,05$).

Từ khóa: Sự bộc lộ PD-L1, liệu pháp miễn dịch, ung thư biểu mô tuyến phổi.

SUMMARY

Collate the features of PD-L1 expression with histopathology characteristics of lung adenocarcinoma at National Lung Hospital

Lung cancer (LC) is a malignant tumor with poor prognosis, that is treated by multi-mode therapy with surgical, chemotherapy, radiation therapy, target therapy with TKIs, and the most current updates is anti – PD-1 immuno therapy. This is beneficial for a larger number of patients, especially lung adenocarcinoma (accounting for about 50% of the LC).

The essence of this approach is determine whether tumor cells express PD-L1 on immunohistochemical staining at first. The role of the pathologist is not only to provide a definitive diagnosis of lung adenocarcinoma, grades and subtypes, immunohistochemistry combining if necessary, but also evaluation of other features associated with patient's treatment.

Our study have 102 lung ADC patients, diagnosed in a small biopsy of primary tumor, using KIT SP263 to evaluate PD-L1 expression. The rate of PD-L1 expression is 52%, strong positive is 20.6%. PD-L1 expression dominance in solid subtype, grade III ($p < 0.05$).

Key words: PD-L1 expression, lung ADC, immunotherapy,...

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những ung thư có tỷ lệ mắc cùng như tỷ lệ tử vong hàng đầu ở cả hai giới tại Việt Nam cũng như trên toàn thế giới. Ở Việt

Nam tỷ lệ UTBMT chiếm khoảng 50% trong phân bố chung của UTP. Bệnh thường được phát hiện muộn, tiên lượng nặng, NB có thời gian sống thêm ngắn. Một số phương pháp điều trị hiện nay đặc biệt trên

¹ BS. Khoa Giải Phẫu bệnh - Bệnh viện Phổi Trung Ương

² PGS.TS. Giảng viên cao cấp Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội - Trưởng Khoa Giải Phẫu bệnh - Bệnh viện Phổi Trung Ương

³ CN. Khoa Giải Phẫu bệnh - Bệnh viện Phổi Trung Ương

UTBMT giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Liệu pháp miễn dịch giúp tăng cường miễn dịch tự nhiên để chống ung thư. PD-L1 là một protein do tế bào u sản sinh ra, kết nối với protein PD-1 của tế bào T làm bất hoạt hóa chúng và nhờ đó, mô u phát triển tự do vì đã làm bất hoạt hệ thống miễn dịch của cơ thể. Liệu pháp kháng PD-1 thông qua điểm kiểm soát PD-L1, kích hoạt miễn dịch nhận biết TB u, chọn lọc và tiêu diệt chúng và được xác định có hiệu quả cả trên những người bệnh bộc lộ PD-L1 kể cả mức độ yếu.

NC của chúng tôi với 02 mục tiêu: 1. Mô tả đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi (thứ tự mô bệnh học và độ mô học). 2. Xác định tỷ lệ bộc lộ PD-L1 và đối chiếu với đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô tuyến phổi.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 102 người bệnh UTBMT phổi được chẩn đoán xác định trên mảnh sinh thiết nhỏ tại khoa Ung Bướu, Bệnh viện Phổi trung ương, từ tháng 10/2017 đến tháng 3/2018, các trường hợp này được nhuộm PD-L1 với kháng thể SP263 của Ventana, nhuộm tự động trên hệ thống BenchMark được sử dụng cùng với bộ KIT

phát hiện VENTANA OptiView DAB IHC Detection KIT, để tăng tính khuếch đại bộc lộ PD-L1. Mẫu mô được xử lý thường quy, cố định trong fomcol trung tính 10%.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

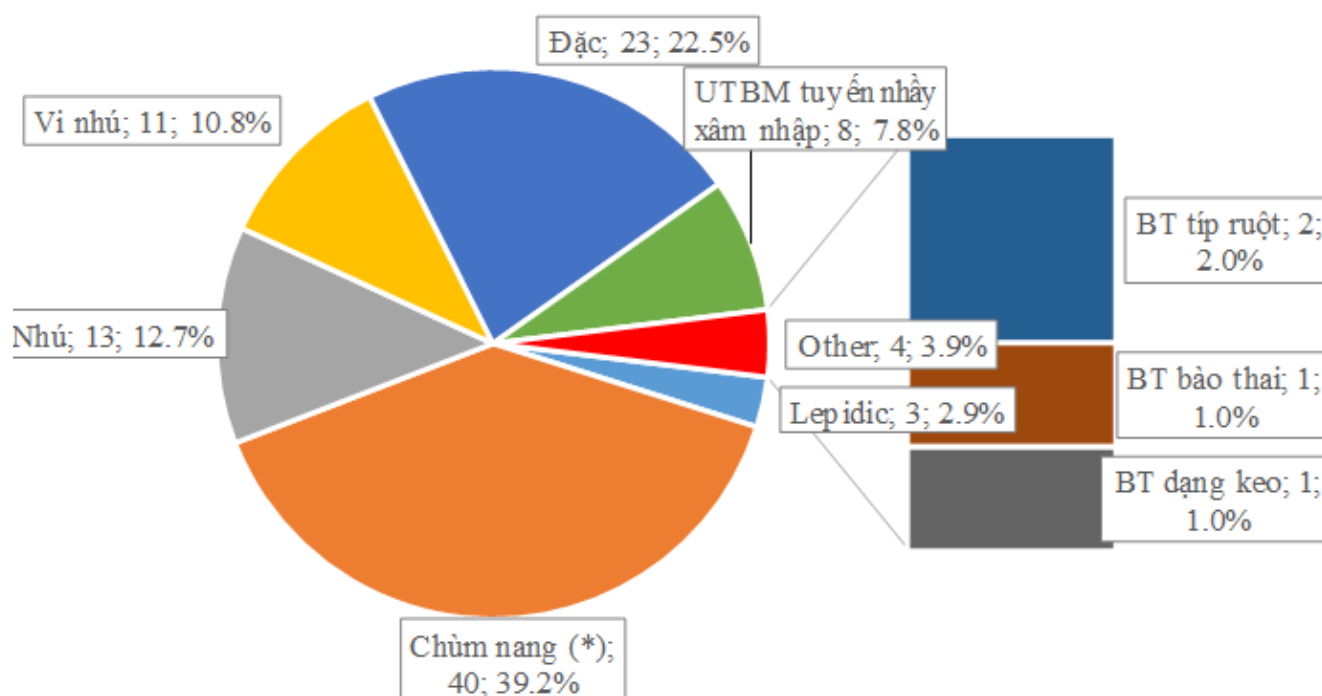
Tất cả các trường hợp trong nghiên cứu đều được nhận định trên tiêu bản HE. 23 trường hợp thứ tự đặc được nhuộm HMMD xác chẩn với CK7, TTF-1, P40. Tỷ lệ dương tính với TT-F1 là 87%; 100% dương tính với CK7 và âm tính với P40. 20 trường hợp cần xác định nguồn gốc từ phổi nhuộm theo chỉ định theo bác sĩ lâm sàng.

Bảng thể hiện các phương pháp phân loại đã sử dụng trong nghiên cứu

Phương pháp chẩn đoán	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
HE	79	
HMMD định nguồn gốc *	20	
HE và HMMD định thứ tự	23	

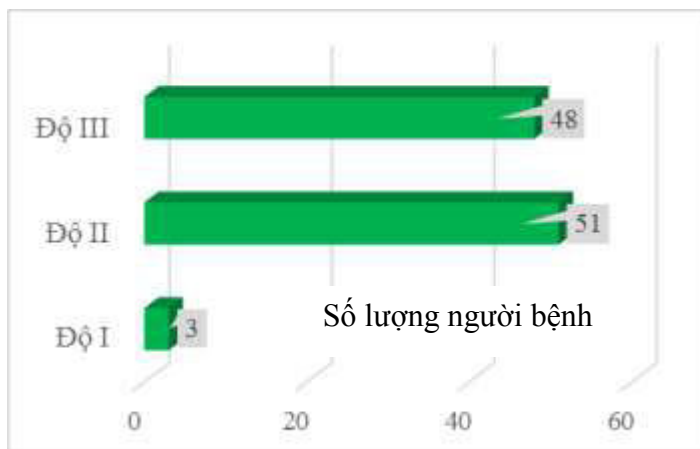
(*): Chỉ định bổ sung của bác sĩ lâm sàng

Đặc điểm phân loại chẩn đoán mô bệnh học UTBMT phổi trên mảnh sinh thiết nhỏ



Như vậy, thứтип chùm nang chiếm tỷ lệ cao nhất (39,2%) trong đó có 3 trường hợp thuộc thứтип chùm nang có cấu trúc mắt sàng (2,9 %). Thứтип Lepidic ít gặp nhất, chiếm 2,9%. Các biến thể chiếm 11,8% trong đó chủ yếu là biến thể tuyến xâm nhập. Không chẩn đoán biến thể hỗn hợp chế nhày và không chế nhày trên mảnh sinh thiết nhỏ. Các biến thể tuyến thai, thứтип ruột hay dạng keo là những biến thể hiếm gặp (tỷ lệ 1 - 2% trong NC).

Sự phân bố độ mô học



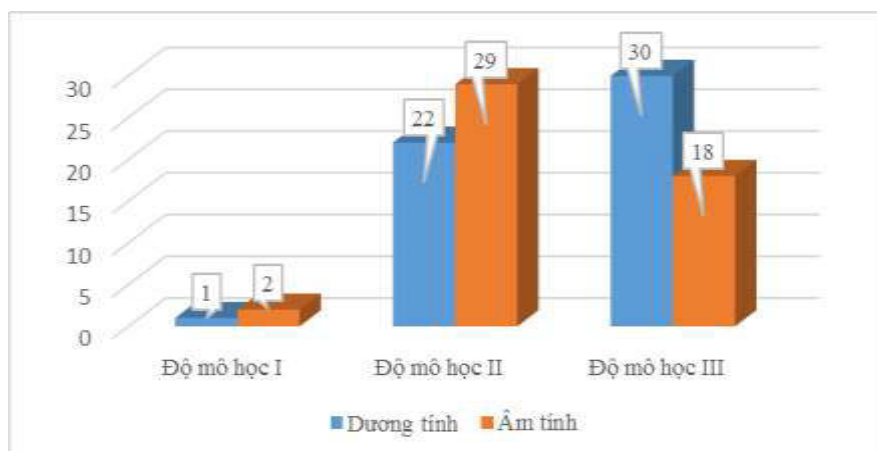
Độ mô học II chiếm tỷ lệ cao nhất (50,0%) bao gồm thứтип chùm nang và nhú. Cấu trúc dạng mắt sàng được xếp vào độ mô học III. Độ I chiếm 2,9%; độ III chiếm 47,1%. Sự khác biệt của độ II và độ III, không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nghiên cứu cho tỷ lệ bộc lộ PD-L1 là 52%, tỷ lệ dương tính mạnh là 20,6%. Trung bình tuổi của nhóm có PD-L1 dương tính ($61,6 \pm 8,7$) cao hơn nhóm âm tính ($59,6 \pm 11,5$), ($p > 0,05$). PD-L1 bộc lộ cao nhất ở nhóm tuổi 60 – 69. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao hơn ở nhóm nam giới, hút thuốc lá và giai đoạn muộn.

ĐỐI CHIẾU VỚI ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC

Phân loại mô bệnh học	PD-L1 Dương tính (53)		PD-L1 Âm tính (49)		P
	(n)	(%)	(n)	(%)	
Lepidic ⁽³⁾	1	1,9	2	4,1	<0,05 (*)
Chùm nang ⁽⁴⁰⁾	16	24,6	24	48,9	
Nhú ⁽¹³⁾	6	11,3	7	14,3	
Vì nhú ⁽¹¹⁾	6	11,3	5	10,2	
Đặc ⁽²³⁾	19	35,9	4	8,2	
Biến thể ⁽¹²⁾	5	9,4	7	14,3	

79,2% trường hợp có thứтип đặc dương tính với PD-L1; 54,5% thứтип chùm nang có PD-L1 dương tính, các thứтип khác ít gặp hơn với tỷ lệ bộc lộ dưới 50%. Sự khác biệt giữa tỷ lệ bộc lộ PD-L1 và không ở thứтип đặc là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ (*)). Trong nhóm có PD-L1 dương tính thì tỷ lệ NB thứтип đặc (35,9%) và độ mô học III (56,6%) là cao nhất. Ở độ III; có 62,5% NB bộc lộ PD-L1 cao hơn nhóm âm tính, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Bên cạnh đó, trong nghiên cứu của chúng tôi có 44 NB được xét nghiệm EGFR thì tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao hơn ở nhóm không có đột biến gen EGFR (55,2%) và 46,7%) ($p > 0,05$). Trong nhóm PD-L1 dương tính tỷ lệ NB có đột biến mất đoạn tại exon 19 là 85,7%. 83,3% NB có đột biến L858R ở exon 21 âm tính với PD-L1. Không thấy bộc lộ PD-L1 ở NB có đột biến tại exon 20 và các đột biến kháng thuốc khác. ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Đặc điểm mô bệnh học UTBMT phổi điển hình với sự biệt hóa tuyến, và/hoặc chế nhày, và/hoặc bộc lộ các đặc điểm HMMD của phế bào^[1], hiện nay UTBMT chiếm gần một nửa số trường hợp UTP với nhiều thứтип, biến thể nhất, cấu trúc u cũng không đồng nhất. Năm 2011, với phân loại của IASLC/ATS/ERS đã phânтип UTBMT phổi theo cấu trúc nổi trội và chỉ ra mối liên quan đến tiên lượng, đây là tiền đề cho phân loại 2014 của WHO^[1].

Những nét mới trong phân loại đã đáp ứng được cơ bản về các hướng dẫn chẩn đoán cho NB ở sinh thiết nhỏ và tế bào học, đồng thời nhấn mạnh vai trò của chẩn đoán sinh học phân tử trong điều trị nhắm trúng đích. Có thể nói, một trong những mục tiêu quan trọng của y học hiện đại là đưa ra được những chẩn đoán tối đa, toàn diện từ sự xâm lấn tối thiểu và phát triển liệu pháp điều trị y học cá thể.

Với sinh thiết nhỏ, trước khi ra đời phân loại mới, tỷ lệ chẩn đoán UTBMKTBN không xác định khác (NOS) khá cao từ 30 – 50% và có biểu hiện càng ngày càng tăng. Với sự phát triển của các liệu pháp điều trị, chẩn đoán mô bệnh học chính xác, xét nghiệm sinh học phân tử. Do vậy sẽ giảm bớt thuật ngữ UTBMKTBN NOS và phân loại UTP với cácтип, thứтип cụ thể^[2]. Kết quả NC của chúng tôi về phân loại MBH so sánh với các NC khác trong nước và ngoài nước; thể hiện ở bảng dưới đây:

Các thứтип và biến thể	Tỷ lệ (%)					
	NC (2017)	Đ.ĐThịnh (2016)	B.N.Đức (2015)	Tianxiang Chen (2017)	Jung-Jyh Hung (2014)	Mäkinen JM (2017)
Lepidic	2,9	7,9	8,7	9,6	6,1	0,9
Chùm nang *	39,3	35,9	55,4	48,4	33,7	50
Nhú	12,7	4,4	18,5	37,5	21,1	7,1
Vi nhú	10,8	2,6	2,2	0,5	19,5	6,3
Đặc	22,5	45,6	4,3	4,0	13,6	22,3
Biến thể	11,8	3,6	10,8	0	6,0	13,4

((*): Tỷ lệ thứтип chùm nang bao gồm cả biến thể dạng mất sàng.)

NC của chúng tôi cho thấyтип chùm nang chiếm tỷ lệ cao nhất và theo các bảng so sánh với các NC khác, thì tỷ lệ thành phần phân loại thứтип và biến thể cũng có phù hợp tương đối. Riêng dạng mất sàng có 2,9%; thấp hơn một số NC khác, cấu trúc này thường hiếm gặp và được xếp trong thứтип chùm nang^[3]. Một số NC cho rằng nên để dạng mất

sàng là một thứтип độc lập^[1] và cấu trúc chùm nang nổi trội để phânтип cũng là một hạn chế của phân loại, khiến cho người thực hiện khó ứng dụng, cần được cải tiến hơn nữa trong tương lai. NB được chẩn đoán thứтип đặc có chỉ định nhuộm HMMD để xác chẩn. Thứтип đặc và vi nhú xuất hiện tỷ lệ vừa, là nhóm có tiên lượng kém.

Về độ mô học, nghiên cứu Mäkinen JM (2017) cho thấy 18,4% ở độ I; độ II chiếm 41,8%; độ III là 39,8%^[3], như vậy cũng khá tương quan với phân độ chúng tôi áp dụng. Trên bệnh phẩm phẫu thuật, phân độ mô học một phần theo cấu trúc MBH chiếm ưu thế, ngoài ra còn các yếu tố khác về hoại tử, nhân chia,... Về MBH, hầu hết các NC cho thấy thứ tự lepidic là độ thấp, nang và nhú là độ trung bình, vi nhú, đặc và biến thể là độ cao. Tuy nhiên trên tế bào học và sinh thiết nhỏ thì khó đánh giá, các nhà NC còn đưa cả chỉ số nhân chia, hạt nhân, ... để định độ mô học nhưng vẫn chưa thống nhất. Về điều trị, nhiều NC cũng gợi ý thứ tự đặc và vi nhú đáp ứng với hóa trị tốt hơn so với thứ tự nang và nhú thể hiện qua thời gian sống không bệnh sau phẫu thuật và thời gian bệnh không tiến triển. Tuy nhiên áp dụng cho sinh thiết nhỏ có nhược điểm là có thể sẽ bỏ qua những trường hợp độ mô học cao hơn trong tập hỗn hợp. Trên sinh thiết nhỏ, cũng khó xác định những trường hợp xâm nhập bạch mạch hay mạch máu^[3].

Về sự bộc lộ PD-L1, nghiên cứu KEYNOTE 001 trên 824 người bệnh UTPKTBN có tỷ lệ dương tính > 1% là 61%, với 23% dương tính mạnh^[4]; nghiên cứu KEYNOTE 010 ở 2222 người bệnh UTPKTBN, bộc lộ PD-L1 chiếm 66%, 28% dương tính mạnh^{[5][6]}.

Trong một NC phân tích tổng hợp 47 NC với 11.444 đối tượng để đánh giá bộc lộ PD-L1 ở UTP, có 13 nghiên cứu ở UTBMT phổi cho tỷ lệ bộc lộ là 13,5% - 53,6%^[7]. Như vậy kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều NC, tuy nhiên cũng có sự khác biệt không đáng kể liên quan đến cách lựa chọn NB.

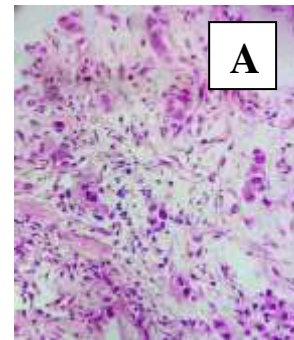
NC của Driver BR (2017), cho thấy 65% NB ở độ mô học III và 69% NB có thứ tự đặc dương tính với PD-L1^[6]. Trong NC phân tích gộp gồm 47 NC ở trên cho thấy tỷ lệ bộc lộ PD-L1 ở giai đoạn I chỉ ở mức từ 16 – 39,9%^{[4],[9],[10]}. Về liên quan giữa biểu hiện PD-L1 và tiên lượng UTP chỉ ra rằng biểu hiện PD-L1 tăng có liên quan đến tiên lượng xấu ở UTP^[9]. Cụ thể là biểu hiện PD-L1 tăng ở nam, người hút thuốc, UTBMV, độ mô học cao, kích thước u lớn, di căn hạch và giai đoạn TNM (Phân tích dựa trên mô hình ngẫu nhiên và đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$)^[7].

Biểu hiện đột biến EGFR là tiên lượng tốt của NB còn PD-L1 thì ngược lại. Trong một NC trên 71 NB có đột biến EGFR xác nhận 42,3% BN dương tính với PD-L1 (TPS > 1%) trong đó 9,9% biểu hiện > 50% đồng thời cũng chỉ ra rằng thời gian sống thêm không bệnh sau điều trị TKIs của nhóm dương tính với PD-L1 thấp hơn so với nhóm âm tính ($p = 0,016$)^[9]. NC KEYNOTE 001 cho thấy tỉ lệ đáp ứng khách quan với liệu pháp miễn dịch PD-L1

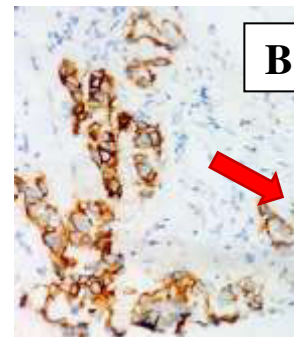
tương tự nhau bất kể liều, thời gian, và phân typ mô học^[4].

Một số NC đã chỉ ra rằng sự bộc lộ PD-L1 thường xảy ra ở NB không có đột biến EGFR^{[12],[13]}, còn một số NC khác thì không xác định mối liên quan nào^{[14],[15]}. NC phân tích tổng hợp trên cũng cho thấy sự bộc lộ PD-L1 được liên kết với đột biến EGFR hoang dại, phù hợp với nhận xét trong. Một số sự khác biệt giữa các NC có thể do đối tượng NC và cách xác định PD-L1 dương tính.

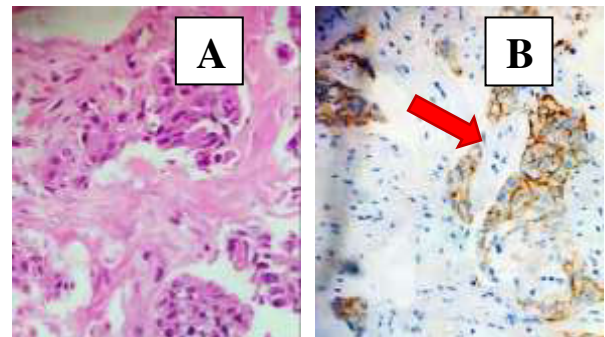
Hình ảnh minh họa

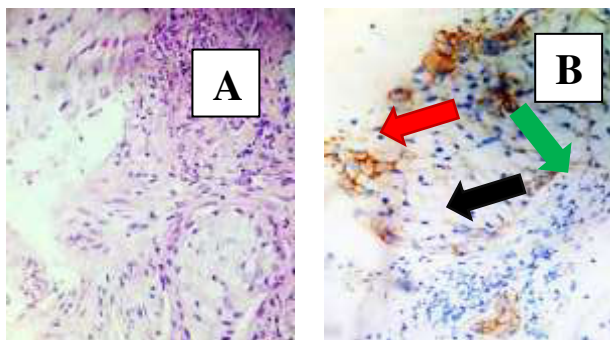


Hình 1. UTBMT biến thể nhầy xâm nhập, bộc lộ PD-L1 95%, 3+, Số BP: 9975 – 17, (A: HE x400, B: HMMD x400).



Hình 2. UTBMT tip đặc, dương tính yếu với PD-L1 (5%), Số BP: 8025. (Hình A: HE x 400, Hình B: HMMD x 400)





Hình 3. UTBMTтип đặc chế nhầy có TB nhân, PD-L1 (+) 85%, Số BP: 9976 - B1. Hình A: HE x 400, Hình B (HMMD x400): 2+ (Mũi tên đỏ), 1+ (Mũi tên xanh), Âm tính (Mũi tên đen.)

KẾT LUẬN

Về đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến phổi thì thứтип chùm nang chiếm cao nhất, tiếp đến là thứтип đặc. Lepidic là thứтип ít gặp nhất, ngoài ra cũng hiếm gặp các biến thể.

Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 là 52%, dương tính mạnh là 20,6%. Khi đối chiếu với đặc điểm Giải phẫu bệnh, PD-L1 bộc lộ ưu thế ở thứтип đặc, độ mô học III ($p < 0,05$).

Nhìn chung, vấn đề về sự bộc lộ PD-L1 còn khá mới, đặc biệt ở Việt Nam, do vậy cần có nhiều nghiên cứu để chỉ ra mối liên quan giữa PD-L1 và các đặc điểm của UTP đặc biệt là đánh giá trên sinh thiết nhỏ để hoàn thiện mô hình tiếp cận chẩn đoán xác định và điều trị toàn diện cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Travis WD, WHO Panel, et al. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*, 10(9): 1243-1260.
- Travis WD, Brambilla E, et al. (2011). The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thoracic Oncol*, 6:244-285.
- Mäkinen JM, Laitakari K, et al. (2017). Histological features of malignancy correlate with growth patterns and patient outcome in lung adenocarcinoma. *Histopathology*. In press. doi: 10.1111/his.13236.
- Garon EB et al. (2015). Pembrolizumab for the treatment of non small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 372(21):2018-2028 .
- N.A. Rizvi, et al. (2015). Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*, 16, pp. 257-265
- Herbst RS, Baas P, et al. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016 Apr 9;387(10027):1540-50
- Minghui Zhang et al. (2017). PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Scientific Reports*, volume 7, Article number: 10255
- Yoneshima Y, et al. (2018). PD-L1 expression in lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations or ALK rearrangements. *Lung Cancer*, 118:36-40
- Song, Z., Yu, X., Cheng, G. & Zhang, Y, et al. (2016). Programmed death-ligand 1 expression associated with molecular characteristics in surgically resected lung adenocarcinoma. *J Transl Med*, 14, 188.
- Hirai, A. et al. (2017). Prognostic impact of programmed death-ligand 1 expression in correlation with human leukocyte antigen class I expression status in stage I adenocarcinoma of the lung. *J Torac Cardiovasc Surg*.
- Driver BR, et al. (2017). Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Expression in either tumor cells or Tumor-Infiltrating Immune cells correlates with solid and high-grade lung adenocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med*, 141(11):1529-1532.
- Y. Zhang, L. Wang, et al. (2014). Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*, 7, pp. 567-573.
- Inamura, K. et al. (2016). Relationship of tumor PD-L1 expression with EGFR wild-type status and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 46, 935-41.
- Cooper, W. A. et al. (2015). PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*, 89,181-188.

Schmidt, L. H, et al. (2015). PD-1 and PD-L1 expression in NSCLC indicate a favorable prognosis in defined subgroups. *PLoS One*, 10, e0136025.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ NỘI SOI VÀ XÉT NGHIỆM TẾ BÀO ÁP TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN K TRUNG ƯƠNG

BÙI TIẾN DŨNG¹, LÊ QUANG HẢI², PHẠM CẨM PHƯƠNG³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, kết quả tế bào áp và mô bệnh học trong chẩn đoán ung thư dạ dày.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả lâm sàng tiến cứu 205 bệnh nhân (BN) từ tháng 8/2015 đến tháng 8/2016.

Kết quả: 138 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mô bệnh học là ung thư dạ dày và 67 bệnh nhân được chẩn đoán viêm loét lành tính; Nhóm mắc bệnh tỷ lệ nam/nữ là 2/1; tuổi trung bình 59,3 (khoảng 26-92); 90,6% số bệnh nhân UTDD có tiền sử viêm loét dạ dày, 98,5% bệnh nhân có triệu chứng đau bụng vùng thượng vị. Vị trí tổn thương hay gặp nhất là hang vị chiếm 83%; Vị trí sinh thiết chủ yếu tại bờ loét chiếm 71,7%, tỷ lệ chẩn đoán đúng của nội soi là 86,9% so với mô bệnh học sinh thiết. 94,8% tế bào ung thư có đặc điểm hình thái nhân trần đơn độc. Tế bào áp có độ nhạy 98,6%, độ chính xác 99,02% so với MBH sinh thiết, tỷ lệ âm tính giả là 1,4%; 94,9% số bệnh nhân là UTBM dạ dày; 5,1% u lympho ác tính không Hodgkin.

Kết luận: Nội soi và xét nghiệm tế bào áp có giá trị cao trong chẩn đoán sàng lọc ban đầu ung thư dạ dày đặc biệt ở các tuyến y tế chưa được triển khai giải phẫu bệnh. Kết hợp 3 xét nghiệm nội soi, tế bào áp và mô học giúp nâng cao giá trị chẩn đoán xác định bệnh.

Từ khóa: Nội soi, ung thư dạ dày, tế bào áp, mô bệnh học sinh thiết.

SUMMARY

Evalute test result and test imprint cytologies to have diagnosis for gastric cancer in K Hospital

Objective: Describe a variety of clinical features, endoscopy, testing imprint cytologies and histopathology results in diagnosing Gastric cancer.

Subjects and Methods: Clinical Prospective description study in 205 patients from Aug 2015 to Aug 2016.

Result: 138 patients had histopathology diagnosed Gastric cancer and 67 patients were diagnosed benign ulcers; the proportion of male/ female in cancer diagnosed group was 2/1; the average age was 59.3 (about 26-92); 90.6% of them had gastric ulcers history, 98.5% patients had symptoms of epigastric pain. The most popular injured position was antral consisting of 83%; major biopsy position was in ulcers' shore consisting of 71.7%, accurate diagnosis proportion of endoscope was 86.9% compared to histopathologic biopsy. 94.8% cancer cells had single bare nuclei. Imprint cytology had sensitivity of 98.6%, accuracy of 99.02% compared to histopathologic biopsy. False negative rate was 1.4%; 94.9% patients were gastric carcinoma; 5.1% of maglinant non-hogdkin lymphoma.

Conclusion: Endoscope and imprint cytology testing play an important part in gastric cancer's initial screening diagnosis, especially in health care centers where pathology has not been in operation. Combining endoscope, imprint cytology and histopathology helps increase diagnosis valuation.

Keywords: Endoscope, Gastric cancer, Imprint Cytology, Histopathology Biopsy.

¹ ThS.BS Khoa Ung Bướu-Bệnh viện Đa khoa tỉnh Vĩnh Phúc

² TS.BS. Trưởng Phòng Tế bào-Bệnh viện K Trung Ương

³ PGS.TS. PGĐ Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu-Bệnh viện Bạch Mai

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong các loại ung thư phổ biến trên thế giới và đứng hàng đầu trong số các ung thư đường tiêu hóa. Theo Globocan năm 2012 đứng thứ 5 trong các bệnh ung thư thường gặp, tại Việt Nam, ung thư dạ dày có hơn 14.000 ca mắc mới, đứng hàng thứ 4 sau ung thư gan, phổi, vú, là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ 3 ở cả hai giới, sau ung thư gan và phổi^[1], chiếm 13,5% trong tổng số các bệnh ung thư. Chính vì vậy vấn đề chẩn đoán và điều trị UTDD ở giai đoạn sớm đã trở thành nhu cầu bức xúc thu hút sự quan tâm đặc biệt của giới y học nhiều nước trên thế giới.

Phương tiện ban đầu để chẩn đoán UTDD là nội soi sinh thiết làm tế bào học áp lam và mô bệnh học, phương pháp này có độ chính xác cao. Hiện nay ở Việt Nam nội soi dạ dày bằng ống mềm đã rất phổ biến ở các tuyến từ trung ương đến các cơ sở quận, huyện nhưng xét nghiệm mô bệnh học còn chưa làm được ở các bệnh viện tuyến huyện thậm chí là ở tuyến tỉnh ở một số tỉnh miền núi. Vì vậy mặc dù xét nghiệm tế bào học có độ chính xác thấp hơn so với mô bệnh học nhưng nó vẫn có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán ban đầu UTDD ở các tuyến dưới và nâng cao giá trị chẩn đoán xác định của bộ ba chẩn đoán là nội soi, mô bệnh học và tế bào học so với chỉ có nội soi và mô bệnh học.

Hiện nay tại Việt Nam có ít nghiên cứu về giá trị của nội soi dạ dày, xét nghiệm tế bào áp và mô bệnh học trong chẩn đoán UTDD. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu sau:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và nội soi của bệnh nhân ung thư dạ dày.
2. Đánh giá kết quả xét nghiệm tế bào học áp và mô bệnh học trong chẩn đoán ung thư dạ dày.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 205 bệnh nhân nghi ngờ ung thư dạ dày trên lâm sàng, được tiến hành nội soi phát hiện và bấm sinh thiết tổn thương làm chẩn đoán tế bào học áp lam và mô bệnh học.

Kỹ thuật thu thập số liệu

Tất cả các bệnh nhân thuộc đối tượng nghiên cứu đồng ý tham gia nghiên cứu, được tiến hành thăm khám lâm sàng, hỏi bệnh theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất và đều được nội soi dạ dày đánh giá tổn thương sinh thiết làm tế bào học áp lam và mô bệnh học.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 8/2015 đến hết tháng 8/2016.

Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện K Trung ương.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả lâm sàng tiến cứu.

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu.

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

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

p: Tỷ lệ (+) TB áp/ MBH trong nghiên cứu của Sharma.P năm 2015 là 0,968^[2].

ε : Khoảng sai lệch tương đối. Chúng tôi chọn $\varepsilon=0,034$.

Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là 103 BN.

Thực tế chúng tôi lấy được 205 bệnh nhân trong đó có 138 bệnh nhân UTDD.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Phương pháp nội soi dạ dày

- Mô tả vị trí: tổn thương ở vùng nào của dạ dày, khoảng cách từ cực trên tổn thương đến tâm vị.

- Nhận định thể tổn thương: Thể loét, thể sùi, thể thâm nhiễm, thể phối hợp gồm thể loét thâm nhiễm và thể loét sùi. Thể UTDD sớm theo Bormann.

Phương pháp tế bào áp

Các tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học áp lam dạ dày theo tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học của Edmund S. Cibas và Barbara S. Ducatman đưa ra năm 2012, đã được hội tế bào học Hoa Kỳ chấp nhận^[3].

Phương pháp mô bệnh học

Mô tả kết quả tổn thương và kết luận mô bệnh học.

Phân loại mô học theo WHO 2000.

So sánh với các kết quả nghiên cứu trước đó.

Xử lý số liệu

Các số liệu thu nhập được mã hóa và xử lý phần mềm thống kê SPSS phiên bản 16.0.

Dùng test χ^2 để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ. Trong trường hợp giá trị lý thuyết nhỏ thì dùng test χ^2 với hiệu chỉnh Fisher với mức ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

Tính độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của phương pháp tế bào áp.

Đánh giá sự phù hợp của xét nghiệm bằng chỉ số Kappa.

Đạo đức nghiên cứu

Đề tài được tiến hành sau khi được sự đồng ý và cho phép của Hội đồng đạo đức nghiên cứu, Bệnh viện K Trung ương.

Các thông tin thu được của đối tượng chỉ nhằm mục đích nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 205 bệnh nhân nghiên cứu có 138 bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư dạ dày và 67 bệnh nhân được chẩn đoán viêm loét lành tính.

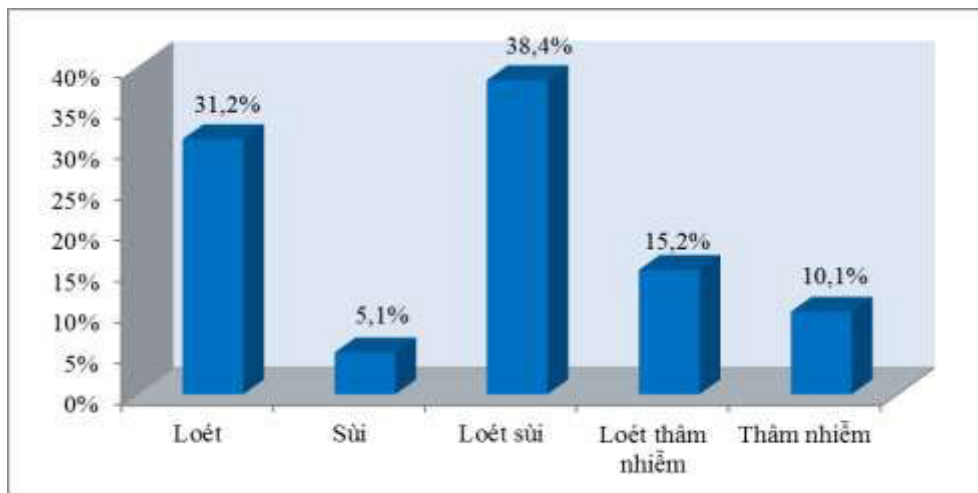
Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Tuổi mắc bệnh trung bình là 59,3 nam mắc bệnh nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/ nữ là 2/1. Có 90,6% số bệnh nhân UTDD có tiền sử viêm loét dạ dày.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau bụng thượng vị 98,5%.

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n=138)
Giới tính: nam/ nữ		2/1
Tuổi trung bình		59,3 (thấp nhất 26; cao nhất 92)
Đau bụng thượng vị		136 (98,5%)
Gầy sút cân		69 (50,0%)
Sờ thấy u bụng		21 (15,2%)
Lí do vào viện	Da xanh, niêm mạc nhợt	28(20,3%)
	Nôn	19(13,8%)
	Đi ngoài phân đen	12 (8,7%)
Mệt mỏi		8(5,8%)
Tiền sử viêm loét DD	Có	125 (90,6%)
	Không	13 (9,4%)

Biểu đồ 1. Hình ảnh tổn thương qua nội soi



Nhận xét:

Tổn thương thể loét và loét sùi chiếm đa số với tỷ lệ 31,2% và 38,4%.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm tế bào áp

Đa số bệnh nhân ung thư dạ dày có kết quả tế bào học áp phù hợp với chẩn đoán mô bệnh học 136/138 bệnh nhân.

Có 2 bệnh nhân có kết quả TB áp âm tính giả.

Tỷ lệ chẩn đoán đúng của TB áp trong nhóm bệnh nhân âm tính là 67/67 BN.

Không có BN có kết quả tế bào áp dương tính giả.

Mô bệnh học	Dương tính	Âm tính	Chung
Tế bào áp			
Dương tính	136	0	136
Âm tính	2	67	69
Tổng	138	67	205

Áp dụng công thức toán học chúng tôi tính được:

$$\text{Độ nhạy} = 136/(136+2) \times 100\% = 98,6\%.$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = 67/(67+0) \times 100\% = 100\%.$$

$$\text{Độ chính xác} = [(136+67)/138] \times 100\% = 99,02\%.$$

$$\text{Giá trị dự báo dương tính} = 136/(136 + 0) \times 100\% = 100\%.$$

$$\text{Giá trị dự báo âm tính} = 67/(67+2) \times 100\% = 97,1\%.$$

Chỉ số Kappa: 0,99.

Bảng 3. Đặc điểm hình thái học tế bào ung thư

	Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ %
Đặc điểm tế bào	Quá sản tế bào	112	82,3
	Tế bào đa hình thái	122	89,7
	Nhân trần đơn độc	129	94,8
	Bào tương hốc hóa	109	80,1
	Tế bào bất thường	88	64,7
Đặc điểm nhân	Màng nhân dày, gấp khúc	125	91,9
	NST thô, đông vón	120	88,2
	Hạt nhân to nhỏ không đều	82	60,3
Đặc điểm khác	Nhân quái nhân chia	65	47,8
	Nền tiêu bản hoại tử	95	69,8
	Nền tiêu bản chảy máu	98	72,1
	Tế bào viêm phản ứng	68	50,0
	Chất nhầy	27	19,8

Nhận xét:

Đặc điểm hình thái tế bào ung thư gặp nhiều nhất tế bào nhân trần đơn độc 94,8%.

Đa số đặc điểm bất thường của nhân là màng nhân dày, gấp khúc chiếm 91,9%.

Đặc điểm nền tiêu bản chảy máu, hoại tử chiếm lần lượt là 72,1% và 69,8%.

Bảng 4. Thể mô bệnh học sinh thiết

Thể mô bệnh học ung thư	Tần số	Tỷ lệ %
UTBM tuyến	19	13,8
UTBM tuyến biệt hóa thấp	32	23,2
UTBM tuyến biệt hóa vừa	32	23,2
UTBM tuyến biệt hóa cao	10	7,2
UTBM tuyến không biệt hóa	1	0,7
UTBM tuyến nhầy	4	2,9
UTBM vảy	3	2,2
UTBM tế bào nhân	30	21,7
UT lympho ác tính no hodgkin	7	5,1
Tổng	138	100

Nhận xét:

Đa số thể mô bệnh học là ung thư biểu mô chiếm tỷ lệ 94,9%.

5,1% u lympho ác tính không hodgkin.

BÀN LUẬN

Đa số bệnh nhân UTDD gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là nam giới với tỷ lệ nam/ nữ là 2/1 với độ tuổi trung bình là 59,3 tuổi trong đó bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 26 và cao nhất là 92 tuổi. Kết quả này phù hợp với báo cáo của Globocan 2012, tỷ lệ UTDD trên toàn thế giới nam/ nữ là 1,97.

Kết quả nghiên cứu này cho biết hình ảnh tổn thương qua nội soi chúng tôi gặp chủ yếu là thể loét và loét sùi 31,2% và 38,4% số bệnh nhân UTDD. Trong nghiên cứu của tác giả Bùi Ánh Tuyết thấy rằng thể loét có tỷ lệ di căn hạch thấp hơn các thể khác và tỷ lệ UTDD giai đoạn sớm phát hiện được đều nằm ở thể này. Các thể khác thường được phát hiện ở giai đoạn muộn hơn nên tỷ lệ di căn hạch cao hơn, đặc biệt thể thâm nhiễm được nhiều tác giả nghiên cứu chứng minh là loại có độ ác tính mô học cao nhất, tiên lượng xấu nhất và tỷ lệ di căn hạch cao tới 100%^[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các bệnh nhân sinh thiết đều được làm cả hai xét nghiệm TB áp và MBH. Kết quả nghiên cứu trong nhóm bệnh nhân ung thư có 136/138 bệnh nhân có chẩn đoán xét nghiệm TB áp phù hợp với MBH chiếm tỷ lệ 98,6%. Có 2 bệnh nhân chẩn đoán viêm loét (âm tính giả) chiếm tỷ lệ 1,4%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính và dương tính lần lượt là (98,6%, 100%, 97,1% và 100%). So sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác chúng tôi ghi nhận ở bảng sau:

Tác giả	Năm NC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Độ chính xác
Philip M	1999	64-100%	96-99%		
Young JA	1980				98%
MysorekarVV	2003				100%
Dhakhwa.R	2012	91,6%	100%		
Shama P	2015	96,8%		98,3%	
N.Q.Dương	1996	92,7%			
B.T.Dũng	2016	98,6%	100%	100%	99,02%

Khi so sánh với các nghiên cứu nước ngoài, kết quả của chúng tôi rất phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả Shama P (2015) có độ nhạy và giá trị dự báo dương tính của phương pháp tế bào áp là 96,8% và 98,3%^[2]. Nghiên cứu của Mysorekar VV trong 275 bệnh nhân ung thư dạ dày có dùng cả hai phương pháp chẩn đoán TB áp và mô bệnh học sinh thiết thì độ chính xác của hai phương pháp là như nhau (100%)^[5].

Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy tỷ lệ chẩn đoán đúng trên nhóm bệnh nhân lành tính của xét nghiệm TB áp so với MBH là 67/67 BN lành tính (độ đặc hiệu 100%). Trong 67 bệnh nhân nhóm lành tính đa số có tổn thương loét với hình ảnh niêm mạc xung quanh không đều, bờ gồ ghề, một số có ổ loét kích thước trên 2cm nên chúng tôi vẫn sinh thiết để tránh bỏ sót tổn thương. Khi có kết quả TB áp và mô bệnh học âm tính chúng tôi cho bệnh nhân điều trị theo hướng viêm loét và kiểm tra nội soi lại. Số bệnh nhân đến khám lại theo hẹn có triệu chứng lâm sàng giảm nhiều và phần lớn khi kiểm tra nội soi ổ loét đã lành tuy nhiên có 8 bệnh nhân trong số này còn tổn thương khi soi nên được chúng tôi sinh thiết lần 2 và kết quả TB áp và mô học vẫn âm tính. Chúng tôi tiếp tục điều trị nội khoa nhưng có đổi sang loại thuốc ức chế bơm proton (PPI) khác và kiểm tra lại bằng nội soi. Khi kết quả nội soi lần tiếp theo các tổn thương loét đã hết chúng tôi mới thực sự yên tâm và điều trị củng cố một đợt thuốc PPI nhưng vẫn dặn dò bệnh nhân phải đến soi lại dạ dày sau 6 tháng hoặc đến khám ngay nếu có triệu chứng lâm sàng trở lại.

Kết quả này tương tự nghiên cứu của Vijayanarasimha D và cộng sự (2014) khi nghiên cứu về giá trị xét nghiệm tế bào áp và mô bệnh học sinh thiết qua nội soi đường tiêu hóa trên của cho thấy độ đặc hiệu của phương pháp tế bào áp là 97,14% cho tổn thương ở dạ dày và lên tới 100% với các tổn thương ở tá tràng^[6].

Trong 138 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTDD có 136 bệnh nhân được chẩn đoán bằng

kết quả MBH ngay lần sinh thiết đầu tiên, có 2 BN có kết quả MBH lần 1 âm tính nhưng kết quả TB áp dương tính và hình ảnh nội soi của hai bệnh nhân đều là tổn thương loét sùi khá điển hình, sau đó hai bệnh nhân được nội soi sinh thiết lại cho kết quả dương tính ở cả hai xét nghiệm. Hồi cứu lại 2 trường hợp đặc biệt này chúng tôi thấy kích thước đại thể 2 mảnh sinh thiết này nhỏ (<0,1cm) và khi tìm hiểu rõ về quy trình chuyển đúc bệnh phẩm thì có lẽ do số lượng mô ung thư trên mảnh sinh thiết không nhiều nên khi cắt để được miếng sinh thiết đạt yêu cầu thường bỏ qua những lát cắt đầu tiên mà tổ chức ung thư có thể lại nằm trên chính những lát cắt đầu tiên này hoặc khi cắt không khai thác hết bệnh phẩm nên bỏ sót tổ chức ung thư trên bệnh phẩm sinh thiết vì vậy tiêu bản MBH âm tính. Trên hai lam kính tế bào áp lại cho kết quả dương tính rất rõ ràng với hình ảnh điển hình các tế bào ung thư đa hình thái, nhân trần rời rạc, chromatin thô, đây chính là các đặc điểm điển hình của tế bào ung thư theo tiêu chuẩn của S.Cibas và S.Ducatman đang được áp dụng rộng rãi trong chẩn đoán tế bào học UTDD tại Hoa Kỳ^[3]. Với kích thước mảnh sinh thiết nhỏ có thể làm hạn chế kết quả mô học đôi khi khó đưa ra được quyết định chẩn đoán nhưng tế bào áp ít phụ thuộc vào kích thước mảnh sinh thiết hơn và sự kết hợp cả hai phương pháp này là rất có ý nghĩa chẩn đoán bệnh.

Trong các nghiên cứu trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu so sánh kết quả của TB áp và mô bệnh học sinh thiết. Trong năm 2013 tác giả MM Hossain và cộng sự đã gặp một trường hợp lâm sàng mà hai lần mảnh sinh thiết của mô bệnh học có kết quả là âm tính giả^[7]. Tác giả cho rằng có lẽ mảnh sinh thiết nhỏ hoặc sinh thiết vào vùng có ít tế bào ung thư nên gây ra kết quả âm tính giả này. Trong khi đó mẫu tế bào trên lam kính áp đều có hình ảnh tế bào ung thư khá điển hình. Đây là bằng chứng rất có giá trị để khẳng định vai trò của TB áp trong nội soi tổn thương ổ loét nghi ngờ ác tính. Cũng theo nghiên cứu của MM Hossain trong 189 trường hợp soi dạ dày thì kết quả chẩn đoán dương tính của TB áp mảnh sinh thiết so với kết quả mô bệnh học mảnh sinh thiết lần lượt là 65% so với 64,55% khi so sánh với giải phẫu bệnh sau mổ^[7].

KẾT LUẬN

Nội soi và sinh thiết qua nội soi có giá trị cao trong chẩn đoán ung thư dạ dày. Tế bào áp là phương pháp chẩn đoán đơn giản, thời gian chẩn đoán nhanh, giá thành rẻ và có độ chính xác cũng như giá trị dự báo âm tính và dương tính rất cao (99,02%; 97,1%; 100%). Tại các tuyến y tế cơ sở chưa được triển khai chuyên khoa giải phẫu bệnh hoặc khoa giải phẫu bệnh mới được thành lập, các quy trình nhuộm, đúc, đọc cần có thời gian để chuẩn

hóa thì nội soi sinh thiết và xét nghiệm tế bào áp rất có giá trị trong chẩn đoán sàng lọc ban đầu ung thư dạ dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan (2012). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11, International Agency for Research on Cancer.
2. Sharma P, J. AS. (2015). Imprint Cytology: A Reliable Alternative to Frozen Section. IJCRR; 7(7): 28-31.
3. Edmund S. Cibas, Barbara S. Ducatman (2009). Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates
4. Bùi Ánh Tuyết (2003), Nhận xét đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học của ung thư dạ dày điều trị tại Bệnh Viện K từ tháng 9/2002- 6/2003. Luận án Thạc sỹ y khoa, Trường Đại Học Y Hà Nội.
5. Mysorekar VV et al(2003). Role of imprint cytology in the diagnosis of gastrointestinal tract malignancies. India J Pathol Microbiol. 2003 Jan;46(1): 37-43.
6. Vijayanarasimha D, Mahadevappa A, Manjunath G V, Sunila R (2014). Imprint cytology: A diagnostic aid in interpretation of upper gastrointestinal endoscopic biopsies. J Dig Endosc 2014;5: 144-8.
7. MM Hossain, MM Saha, SM Hossain, A Ahad (2013). Imprint cytology from endoscopic biopsy to detect gastric carcinoma, Bang Med J Khulna; 46 : 34-36.

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BỘC LỘ TFE3 CỦA SARCÔM MÔ MỀM THỂ HỐC: NHÂN 04 TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC VÀ HỒI CỨU Y VĂN

HỒ ĐỨC THƯỜNG¹, NGUYỄN THỊ KHUYÊN²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sarcôm mô mềm thể hốc là một sarcôm đặc biệt, hiếm gặp, chiếm 0,5-1% tất cả sarcôm mô mềm. Hiện nay, TFE3 đã được tìm thấy là một dấu ấn hóa mô miễn dịch hữu ích để chẩn đoán loại sarcôm này.

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của TFE3.

Phương pháp: Hồi cứu 04 trường hợp sarcôm mô mềm thể hốc trong 3 năm, nhuộm hóa mô miễn dịch với TFE3 và một số dấu ấn khác, đối chiếu với y văn.

Kết quả: Cả 04 bệnh nhân đều là nam giới, tuổi từ 2 đến 50 (trung bình 27 tuổi). Khối u phát triển chủ yếu ở vị trí mô mềm sâu (75%), đầu-mặt-cổ (25%, hốc mắt). Về mặt mô bệnh học, các khối u gồm các tế bào dạng biểu mô với cấu trúc thể hốc-nang, cả 04 trường hợp đều dương tính với TFE3 mức độ 2+ đến 3+, âm tính với các dấu ấn cơ (Desmin, Myogenin, SMA). 01 trường hợp có di căn tới phổi và não.

Kết luận: TFE3 là một dấu ấn hóa mô miễn dịch hữu ích để chẩn đoán sarcôm mô mềm thể hốc. Nhận thức về các khối u khác có bộc lộ với TFE3 là rất quan trọng. Sarcôm mô mềm thể hốc có tỷ lệ di căn cao. Phẫu thuật cắt bỏ với các hình thức theo dõi là sự quản lý hiện tại.

Từ khóa: Sarcôm mô mềm thể hốc, TFE3, Alveolar soft part sarcoma.

SUMMARY

Background: Alveolar soft part sarcoma accounts for 0,5-1% of all soft tissue sarcomas. Currently, TFE3 has been found to be a useful immunohistochemical marker for diagnosing this sarcoma.

Methods: We reviewed 04 cases of alveolar soft part sarcoma in Viet Duc Hospital. TFE3 immunohistochemical staining was performed on 04 alveolar soft part sarcomas and another markers.

Results: 100% of patients were males. The ages ranged from 2 to 50 years (median 27 years). Tumors were located in the deep soft tissues of lower extremities (75%), head and neck (25%, orbit). Histopathologically, all tumors composed of epithelioid cells arranged in alveolar structures and were positive for TFE3 (4/4, 100%), negative for Desmin, Myoglobin and Smooth muscle actin (4/4, 100%). 1 of 4 (25%) metastasised, to the lungs and brain.

Conclusions: TFE3 is a useful immunohistochemical marker for diagnosis of an alveolar soft part sarcoma. Awareness of other tumours expressing TFE3 is vital. Alveolar soft part sarcoma has a high metastasis rate. Surgical excision with follow-up forms the present management.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm mô mềm thể hốc (Alveolar soft part sarcoma-ASPS) là một sarcôm đặc biệt, hiếm gặp, chiếm 0,5-1% sarcôm mô mềm (SMM) ở Mỹ. U gồm các tế bào dạng biểu mô, kích thước lớn, đều nhau, có bào tương rộng, dạng hạt, ưa toan, sắp xếp thành ổ đặc và/hoặc dạng hốc^[1]. Về mặt di truyền

học phân tử, u được đặc trưng bởi sự chuyển đoạn der (17) t (X,17) (p11.2, q25), dẫn đến sự hợp nhất gen TFE3 và ASPSCR1. Về mặt điều trị, thường kết hợp phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi, kết hợp xạ trị và hóa trị. Về mặt tiên lượng, ASPS thường phát triển chậm và hiếm khi tái phát tại chỗ sau khi cắt bỏ; tuy nhiên, u lại có tỷ lệ di căn cao. Di căn có thể xuất hiện sớm,

¹ Khoa Giải Phẫu bệnh - Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

² Trường Đại Học Y Hà Nội

đôi khi trước cả khi phát hiện ra khối nguyên phát, hoặc thậm chí hàng chục năm sau khi cắt khối nguyên phát ngay cả khi không có tái phát tại chỗ. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bao gồm: Tuổi bị bệnh, kích thước u và có di căn tại thời điểm chẩn đoán hay không. Các vị trí di căn hay gặp lần lượt là phổi, xương và não. Di căn hạch hiếm gặp^{[1],[2]}. Hiện nay, TFE3 đã được tìm thấy là một dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) hữu ích để chẩn đoán loại sarcôm này^{[1],[2]}.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Nhận xét đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ dấu ấn miễn dịch TFE3 trên 04 trường hợp Sarcôm mô mềm thể hốc tại Bệnh viện Việt Đức.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

04 ca bệnh ASPS được chẩn đoán tại bệnh viện Việt Đức trong thời gian ba năm từ 2016-2018, có đầy đủ thông tin lâm sàng - chẩn đoán hình ảnh trong bệnh án, có đầy đủ tiêu bản và khối nén.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu ca bệnh, đối chiếu y văn

Các chỉ tiêu nghiên cứu: tuổi, giới, vị trí u, chẩn đoán hình ảnh, đặc điểm đại thể, đặc điểm vi thể, đặc điểm HMMD.

Quy trình nghiên cứu

Ghi nhận các thông tin về lâm sàng: tuổi, giới, vị trí u, chẩn đoán hình ảnh, kích thước, di căn.

Nhuộm H.E thường quy để đánh giá: hình thái tế bào u, cấu trúc u, các đặc điểm hoại tử, nhân chia, xâm nhập mạch.

Nhuộm HMMD với dấu ấn TFE3 ở tất cả 4 trường hợp. Nhuộm các dấu ấn khác để chẩn đoán phân biệt như: CK, CD56, ChrommograninA, S100, Synaptophysin, Myogenin, Desmin, RCC, PAX8, HMB45, MelanA, Heppar1, ERG, TTF1, Inhibin...

KẾT QUẢ

Một số đặc điểm chung

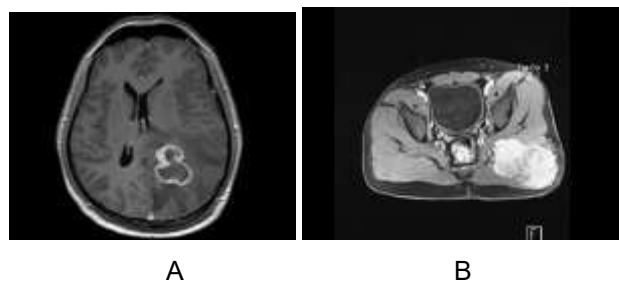
Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng và đại thể

Đặc điểm	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3	Trường hợp 4
Tuổi	27	29	2	50
Giới	Nam	Nam	Nam	Nam
Vị trí	Đùi	Mông	Hốc mắt	Cẳng chân
Di căn	Không	Có (não, phổi)	Không	Không
Loại	Cắt u	-Mô u não	Cắt u	Sinh thiết

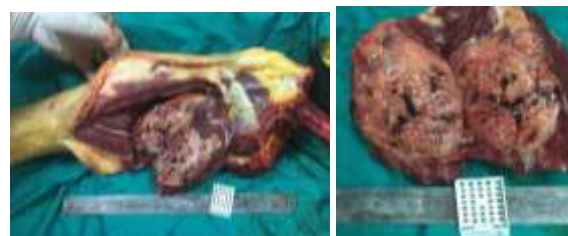
bệnh phẩm	toàn bộ rộng rãi	-Sinh thiết khối u mông	toàn bộ	trước mổ và cắt cụt
Kích thước u (cm)	8x6x6	10x8x8,3	2x1,8x1	9,5x6,5x6

Qua bảng trên cho thấy trên 04 bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 27, trong đó 3 trường hợp ở người trưởng thành chiếm 75% và đều có kích thước u > 5cm, 1 trường hợp trẻ em chiếm 25% có kích thước u nhỏ < 5cm. 3/4 trường hợp u ở vị trí sâu của mô mềm (mông, đùi, cẳng chân) và 1 trường hợp trẻ em ở hốc mắt. Cả 04 trường hợp đều gặp ở giới nam chiếm 100%. 1/4 trường hợp có di căn não và phổi tại thời điểm mổ.

Chẩn đoán hình ảnh: trên cộng hưởng từ (MRI) và cắt lớp vi tính thấy tổ chức u có tăng sinh mạch máu và ngấm thuốc mạnh. 3 trường hợp ở người lớn có khối u ở mô mềm sâu và ranh giới không rõ với xung quanh, có các ổ chảy máu và hoại tử trong u, trường hợp 2 có khối u chính ở vùng mông và các ổ di căn não, phổi.



Hình 1. Kết quả chẩn đoán hình ảnh. Trường hợp 2: Bệnh nhân Đoàn Văn V. (A). MRI sọ não: Khối di căn ở não ranh giới rõ; (B) MRI vùng mông thấy trong cơ mông lớn bên trái có khối choán chỗ kích thước 10x8x8,3cm, bờ không đều, ranh giới không rõ, tăng sinh mạch. Bệnh nhân được mổ khối di căn não và sinh thiết khối u vùng mông.



Hình ảnh 2. Đại thể. Trường hợp 4 (Bệnh nhân Trần Văn Th.): Khối u nằm sâu trong cơ cẳng chân với ranh giới không rõ, đặc, màu hồng xám-vàng nhạt, có các ổ chảy máu, hoại tử trung tâm. Bệnh nhân được sinh thiết trước mổ chẩn đoán là ASPS sau đó phẫu thuật cắt cụt chi.

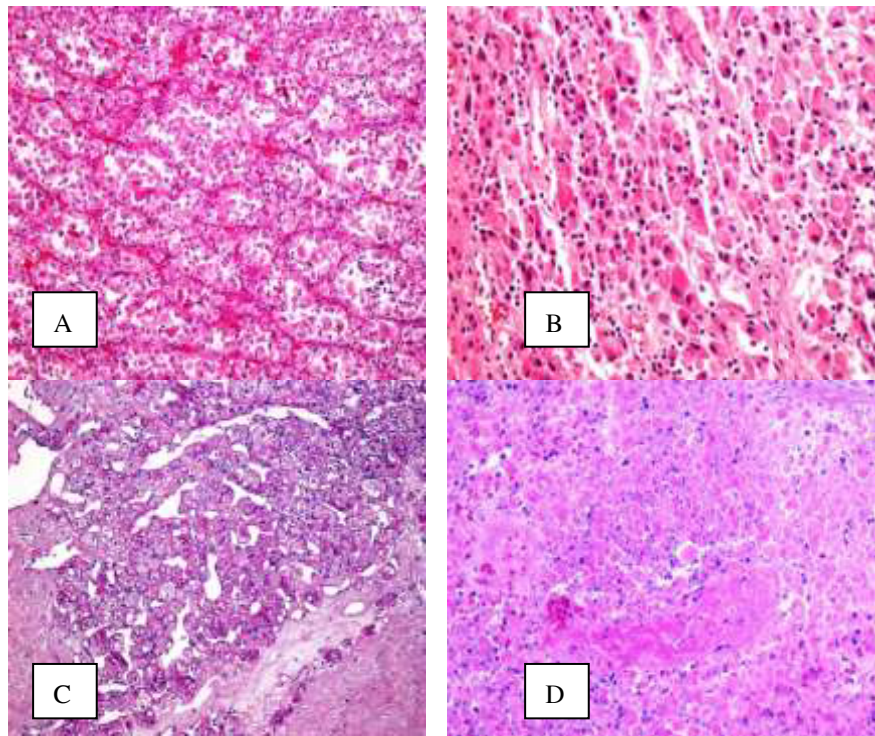
Đặc điểm mô bệnh học

Các trường hợp đều có tế bào u dạng biểu mô với bào tương rộng sáng màu hoặc ưa toan, nhân nằm ở giữa, hạt nhân khá rõ, hiếm nhân không điển hình và nhân chia. Chúng sắp xếp tạo cấu trúc hốc, nang (dạng phế nang) và có vùng cấu trúc đặc, xen kẽ với hệ thống mạch máu tăng sinh. Nhuộm PAS đều thấy bào tương tế bào u dương tính dạng hạt, bắt màu đỏ. 3/4 trường hợp có xâm nhập mạch máu (3 trường hợp ở người lớn). Trường hợp khối u ở hốc mắt có ranh giới khá rõ, nổi bật cấu trúc đặc, tuy nhiên vẫn có vùng cấu trúc dạng hốc- nang đặc trưng, không có xâm nhập mạch.

Bảng 2. Phân độ mô học (Theo phân độ u mô mềm của Pháp)^[3]

Đặc điểm vi thể	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3	Trường hợp 4
Biệt hóa tế bào	3	3	3	3
Hoại tử	1 (20%)	1 (30%)	0 (0%)	1 (10%)
Số nhân chia/10 vi trường độ phóng đại lớn	1 (4)	1 (7)	1 (2)	1 (5)
Tổng điểm	5	5	4	5
Độ mô học	II	II	II	II

Các trường hợp đều có độ mô học II



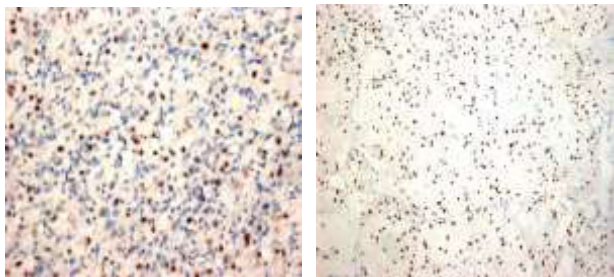
Hình 3. Trường hợp 2: Bệnh nhân Đoàn Văn V., VD17-45138 (khối di căn não): tế bào u dạng biểu mô, kích thước lớn, đều nhau, bào tương rộng, dạng hạt, ưa toan, sắp xếp cấu trúc dạng hốc (nang) (A) và/hoặc ổ đặc-lan tỏa (B), xen kẽ các mao mạch dạng xoang. PAS dương tính với bào tương của tế bào u (C). Mô u có vùng hoại tử (D).

Đặc điểm bộc lộ hóa mô miễn dịch

Cả 04 trường hợp đều được nhuộm HMMD với TFE3 và đều cho kết quả dương tính nhân ở mức độ 2+ đến 3+.

Bảng 3. Mức độ bộc lộ TFE3

Mức độ bộc lộ TFE3	Âm tính	1+	2+	3+
Trường hợp 1				x
Trường hợp 2				x
Trường hợp 3			x	
Trường hợp 4				x
Tổng	0	0	1/4 (25%)	3/4(75%)



Hình 4. Trường hợp 2: TFE3 (+) với nhân tế bào u ở cả khối di căn não (VD17-45138) và khối u nguyên phát vùng mông (VD18-00518).

Các dấu ấn khác (CK, CD56, ChrommograninA, S100, Synaptophysin, Myogenin, Desmin, RCC, Pax-8, HMB45, MelanA, Hepa-1, ERG, TTF1, Inhibin, GFAP) dùng để chẩn đoán phân biệt đều âm tính.

BÀN LUẬN

Sarcôm mô mềm thể hốc là một sarcôm đặc biệt, hiếm gặp. U gồm các tế bào dạng biểu mô, kích thước lớn, đều nhau, có bào tương rộng, dạng hạt, ưa toan, sắp xếp thành các cấu trúc dạng hốc - nang và/hoặc ổ đặc. Nó được đặc trưng bởi sự hợp nhất gen ASPSCR1-TFE3^[1]. Tần suất gặp chiếm 0.2-0.9% tổng sarcôm của mô mềm.

Các đặc điểm chung

ASPS có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, thường gặp nhất là 15-35 tuổi. U hiếm gặp trước 5 tuổi và sau 50 tuổi. Nữ trội hơn nam ở lứa tuổi dưới 30, với tỷ lệ là 2:1; tuy nhiên, sau 30 tuổi, nam gặp nhiều hơn nữ^{[1],[2]}. Trong nghiên cứu của chúng tôi có một trường hợp ở trẻ em (2 tuổi) và toàn bộ là nam giới.

Vị trí của u, ở người lớn, ASPS thường gặp nhất ở mô mềm vùng sâu của đùi hoặc mông. Ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh, vùng đầu-cổ, đặc biệt lưỡi và ổ mắt là vị trí thường gặp nhất. Các vị trí ít gặp khác bao gồm: phổi, dạ dày, gan, vú, xương, thanh quản, tim, đường sinh dục nam và nữ (thường gặp ở cổ tử cung)^{[1],[4]}. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là khá tương đồng, ba trường hợp ở người lớn đều gặp ở các vị trí sâu là mông, đùi và cẳng chân; một trường hợp ở trẻ nhỏ gặp ở vị trí hốc mắt (đầu - mặt-cổ), cũng được nhắc đến trong nhiều nghiên cứu.

Đặc điểm lâm sàng, ASPS thường biểu hiện như một khối phát triển chậm, không đau. Di căn sớm là đặc trưng của khối u này và trong nhiều trường hợp di căn đến phổi và não đôi khi là biểu hiện ban đầu của bệnh. Chúng tôi gặp 1/4 trường hợp có di căn não và phổi ở thời điểm mổ. Tổn thương hốc mắt thường gây lồi mắt và sưng nề mí mắt (gặp ở trẻ em). Chảy máu âm đạo là biểu hiện thường gặp với khối u xuất phát ở đường sinh

dục nữ. Tăng sinh mạch máu với nổi trội các tĩnh mạch dẫn lưu có thể thấy rõ trên chụp mạch hoặc CT có tiêm thuốc cản quang và tăng tín hiệu ở T1 và T2 trên cộng hưởng từ (MRI) rất gợi ý ASPS^{[1],[2],[4]}.

Về mặt giải phẫu bệnh

Đại thể

ASPS có xu hướng ranh giới không rõ, màu xám nhạt hoặc hơi vàng, diện cắt mềm, khá đồng nhất. Hoại tử và chảy máu hay gặp, đặc biệt trong khối u kích thước lớn. 3 trường hợp ở người lớn của chúng tôi đều có hoại tử và chảy máu trong u. Trường hợp ở trẻ em, do u ở vị trí hốc mắt, gây biểu hiện lồi mắt nên được phát hiện sớm khi khối u kích thước nhỏ (2cm), ranh giới khá rõ và không có hoại tử.

Vĩ thể

U đặc trưng bởi cấu trúc dạng ổ hoặc dạng nang nhất là khi quan sát ở vật kính có độ phóng đại thấp; nhưng đôi khi vắng mặt, đặc biệt ở trẻ em (thường có cấu trúc đặc). Cấu trúc dạng ổ có xu hướng đồng dạng, nhưng cũng có thể thấy hình thái và kích thước khác nhau. Các ổ tế bào được chia cắt bởi các vách mô liên kết mảnh, chứa các mạch máu dạng xoang được lót bởi tế bào nội mô đặc. Vùng trung tâm các ổ tế bào u thường có hoại tử và mất kết dính tế bào dẫn đến dạng giả hốc và do vậy thuật ngữ dạng hốc được dùng để chỉ u. Trong một số trường hợp, nhất là ở trẻ em và trẻ sơ sinh u có thể phát triển tạo thành mảng đặc lan tỏa mà không tạo thành ổ rõ. Các tế bào u thường có kích thước đều nhau, hình tròn hoặc hình đa diện, ranh giới tế bào rõ, gợi lại dạng biểu mô. Nhân thường nằm ở trung tâm, hạt nhân rõ. Nhiều nhân và nhân không điển hình ít gặp. Bào tương tế bào rộng, ưa toan, chứa hạt mịn nhưng đôi khi sáng màu. Nhân chia hiếm gặp nhưng xâm nhập mạch thường quan sát thấy (3/4 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi). Tế bào u thường có các thể vùi trong bào tương có dạng tinh thể hình gậy hoặc hình thoi khó quan sát khi nhuộm HE thông thường (rõ hơn khi nhuộm PAS). Thể vùi này gặp nhiều hay ít tùy từng trường hợp. Ngoài ra, u còn chứa nhiều glycogen và nhiều hạt kháng diastase, được cho là tiền tinh thể hình gậy^[1].

Hóa mô miễn dịch

Về mặt kiểu hình miễn dịch, đặc trưng nhất của ASPS là dương tính mạnh với TFE3 (dương tính nhân), CD147 và Desmin (50%, thường dương tính ổ), âm tính với CK, EMA, Myogenin, MyoD1, Synaptophysin, HMB45, Vimentin. Tuy nhiên, TFE3 dương tính nổi trội với nhân cũng có thể thấy trong một số u tế bào hạt^[1]. Tất cả 4 trường hợp trong

ngiên cứu của chúng tôi đều có TFE3 dương tính nhân với cường độ mạnh từ 2+ đến 3+. Các dấu ấn cho dòng cơ (Desmin, Myogenin, SMA) âm tính. Các dấu ấn khác được sử dụng để chẩn đoán phân biệt như CK, CD56, ChrommoganinA, S100, Synaptophysin, RCC, Pax-8, HMB45, MelanA, Hepa-1, ERG, TTF1, Inhibin, GFAP cũng đều âm tính.

Chẩn đoán phân biệt của sarcôm mô mềm thể hốc gồm u tế bào hạt, u phó hạch giao cảm, sarcôm

cơ vân thể hốc, u hắc tố ác tính, sarcôm tế bào sáng mô mềm, di căn ung thư biểu mô...^{[5],[6],[7]}. Đối với người trưởng thành chẩn đoán phân biệt hàng đầu là di căn ung thư biểu mô tế bào thận typ chuyển đoạn Xp11.2^[5], loại u này cũng bộc lộ TFE3, tuy nhiên các dấu ấn khác như CK, RCC, Pax-8 âm tính giúp chẩn đoán loại trừ. U tế bào hạt cũng có thể dương tính nhân với TFE3, tuy nhiên S100 âm tính giúp chẩn đoán phân biệt.

Bảng 4. HMMD chẩn đoán phân biệt giữa ASPS với một số u

	HMB45/MelanA	S100	TFE3	Desmin	CK	Myogenin	PAX8	ChromoganinA
Sarcôm mô mềm thể hốc	-	-	+ nhân	+ ở (50%)	-	-	-	-
U tế bào hạt	+	+	-/+	-	-	-	-	-
U hạch phó giao cảm	-	+	-	-	-	-	-	+
RCC di căn	-	-	-/+	-	+	-	+	-
U hắc tố	+	+	-	-	-	-	-	-
PEComa	+	+/-	-	+ (40%)	-	-	-	-
Sarcôm cơ vân thể hốc	-	-	-	+	-	+	-	-

Về mặt di truyền học phân tử, u được đặc trưng bởi sự chuyển đoạn không cân bằng giữa nhiễm sắc thể X và nhiễm sắc thể 17 được mô tả lần đầu tiên bởi Ladanyi và cộng sự năm 2001^[8]. Sự chuyển đoạn der (17) t (X,17) (p11.2, q25), dẫn đến sự hợp nhất gen TFE3 và ASPSCR1 được tìm thấy trong tất cả các nghiên cứu về ASPS.

Về mặt điều trị và tiên lượng, thường kết hợp phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi, kết hợp xạ trị, hóa trị. ASPS có độ ác tính cao, thường phát triển chậm và hiếm khi tái phát tại chỗ sau khi cắt bỏ; tuy nhiên u lại có tỷ lệ di căn cao. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bao gồm: tuổi bị bệnh, kích thước u và tình trạng di căn tại thời điểm chẩn đoán. Bệnh nhân dưới 10 tuổi, kích thước u <5cm và chưa có di căn tại thời điểm chẩn đoán thường có tiên lượng tốt. Trong nghiên cứu từ Trung tâm ung thư Memorial Sloan-Kettering, tỷ lệ sống trên 5 năm với bệnh nhân không có di căn tại thời điểm chẩn đoán là 60%, trên 10 năm là 38% và 15% trên 20 năm. Đặc điểm mô bệnh học không có ý nghĩa tiên lượng. Nguy cơ di căn cũng tăng theo tuổi và kích thước khối u lớn cũng có tỷ lệ di căn nhiều hơn. Các vị trí di căn hay gặp lần lượt là phổi, xương và não. Di căn hạch hiếm gặp^{[1],[2]}.

KẾT LUẬN

Chúng tôi gặp 04 trường hợp ASPS trong 3 năm nghiên cứu, có hình ảnh mô bệnh học là các tế bào dạng biểu mô với cấu trúc nang - hốc.

Vị trí thường gặp nhất của u là các vùng sâu trong cơ (3/4 trường hợp) như đùi, mông hoặc cẳng chân. Một trường hợp ở trẻ em gặp ở vị trí hốc mắt.

Đây là một khối u có độ ác tính cao, tiến triển chậm nhưng thường có xâm nhập mạch máu (3/4 trường hợp) và tỷ lệ di căn cao (di căn 1/4 trường hợp tại thời điểm nghiên cứu). Về mặt điều trị, thường kết hợp phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi, kết hợp xạ trị, hóa trị và theo dõi sát bệnh nhân.

TFE3 dương tính nhân đặc hiệu trong cả 4 trường hợp là một dấu ấn HMMD có giá trị chẩn đoán khối u hiếm gặp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Fletcher, C. D.M., J.A. Bridge et al (2013). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.
2. Miettinen M, Fetsch F, Andrew L et al (2014). Tumors of the Soft Tissues (AFIF-Atlas of Tumor Pathology), 4.
3. X. Lin, S. Davion, E. C. Bertsch et al (2016). Federation Nationale des Centers de Lutte

- Contre le Cancer grading of soft tissue sarcomas on needle core biopsies using surrogate markers. *Hum Pathol*, 56, 147-54.
4. G. Giordano, T. D'Adda, E. Varotti et al (2016). Primary alveolar soft part sarcoma of uterine corpus: a case report with immunohistochemical, ultrastructural study and review of literature. *World J Surg Oncol*, 14(1), 24.
 5. Omar I. Jaber and Patricia A. Kirby (2015). Alveolar Soft Part Sarcoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 139(11), 1459-1462.
 6. A. L. Folpe and A. T. Deyrup (2006). Alveolar soft-part sarcoma: a review and update. *J Clin Pathol*, 59(11), 1127-32.
 7. Markku Miettinen (2017). Alveolar soft part sarcoma. *Modern Soft Tissue Pathology: Tumors and Non-Neoplastic Conditions*, Markku Miettinen, Cambridge University Press, Cambridge, 895-902.
 8. Marc Ladanyi, Man Yee Lui, Cristina R. Antonescu et al (2001). The der (17) t (X;17) (p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene*, 20, 48.

XẠ TRỊ - KỸ THUẬT PHÒNG XẠ

KHẢO SÁT ĐẶC TÍNH CHùm TIA KHÔNG LỌC PHẪNG (FFF) VÀ ỨNG DỤNG CHùm TIA FFF VÀO CÁC KỸ THUẬT 3D, IMRT, VMAT, SRS TRÊN MÁY TRUEBEAM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN TRUNG HIẾU¹, PHAN QUỐC UY², VŨ ANH DUY², TRƯƠNG HỮU THANH³, VÕ TẤN LINH³

TÓM TẮT

Giới thiệu: Hiện tại, bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh đã đưa vào hoạt động hai máy xạ trị TrueBeam là dòng máy mới, hiện đại được sản xuất bởi Varian Medical Systems (Palo Alto, CA, Mỹ). Máy gia tốc tuyến tính TrueBeam đáp ứng đầy đủ các yêu cầu cho các kỹ thuật xạ trị tiên tiến như xạ trị điều biến liều (Intensity modulated radiotherapy-IMRT), xạ trị dưới sự hướng dẫn hình ảnh (Image guided radiotherapy-IGRT), xạ trị vòng cung (Volumetric Modulated Arc Therapy-VMAT), kỹ thuật xạ trị lập thể định vị thân (Stereotactic body radiotherapy-SBRT), xạ phẫu (Stereotactic radiosurgery-SRS). Để đảm bảo cho việc đưa thiết bị mới vào điều trị cho bệnh nhân, việc tìm hiểu kỹ các vấn đề kỹ thuật và xây dựng các quy trình chuẩn cần được đặt lên hàng đầu.

Báo cáo này trình bày kết quả tìm hiểu, khảo sát đặc tính chùm tia không lọc phẳng (Flattening filter free-FFF) của máy TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM. Đồng thời khảo sát tính phù hợp và lợi ích của chùm tia FFF đối với các kỹ thuật 3D, IMRT, VMAT, SRS.

Phương pháp: So sánh chùm tia lọc phẳng (Flattening filter-FF) với chùm tia không lọc phẳng (FFF) về đặc tính chùm tia để làm rõ sự khác nhau của hai chùm tia. Dữ liệu phân tích được lấy từ kết quả thu thập dữ liệu chùm tia cho hệ thống lập kế hoạch điều trị.

Lập hai kế hoạch điều trị cho các ca lâm sàng sử dụng 2 chùm tia FF và FFF đối với từng kỹ thuật 3D, IMRT, VMAT, SRS với các thông số như nhau trong việc tối ưu hóa liều lượng. Sau khi đánh giá phân bố liều trên khối u và trên cơ quan lành, nhận xét ưu khuyết điểm của chùm tia FFF và FF trong từng kỹ thuật. Từ đó, định hướng kỹ thuật sử dụng chùm tia FFF.

Kết luận: Chùm tia FFF có phổ năng lượng mềm hơn, do đó cho liều bề mặt cao hơn chùm tia FF. Bên cạnh đó cường độ chùm tia FFF tập trung nhiều ở tâm, giảm dần về biên trường chiếu, liều bên ngoài trường chiếu giảm do tán xạ đầu máy giảm. Suất liều tăng cao là một ưu thế của chùm tia FFF trong việc giảm thời gian phát tia xạ trị cho bệnh nhân.

Chùm tia FFF không phù hợp với kỹ thuật 3D sử dụng các trường chiếu cơ bản. Đối với kỹ thuật IMRT, VMAT, chùm tia FFF cho kết quả phân bố liều không quá nhiều khác biệt so với chùm tia FF. Đối với kỹ thuật SRS sử dụng cones (bộ phận định dạng chùm tia hình nón), chùm tia FFF thể hiện ưu thế về thời gian phát tia xạ nhờ có suất liều cao.

ABSTRACT

Introduction: Currently, The HCM OH has installed two Truebeam Therapy Machines which are being used clinically. Truebeam Machines are the most advanced linear accelerator produced by Varian Medical Systems on the market so far (Palo Alto, CA, US) and are able to deliver advanced radiotherapy treatment

¹ KS. Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² KS. Phó Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ KS. Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

namely Intensity modulated radiotherapy (IMRT), Image guided radiotherapy (IGRT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), Stereotactic radiosurgery (SRS). To ensure safe use of these machines for clinical treatment, the issue of investigating dosimetric and mechanical characteristics of the machines as well as establishing different standardized protocols need to be prioritized.

This report presents the results obtained when investigating the characteristics of the Flattening Filter Free beam in the Truebeam machines in HCM OH. The report also studies the advantage as well as justifying the appropriate situations where FFF beam will be of clinical benefit to treatment techniques such as 3D CRT, IMRT, VMAT and SRS.

Methodology: Making comparison between FF and FFF in terms of their characteristics to determine the differences between the two.

Planning for clinical cases using FF and FFF beam respectively for each individual techniques (3D, IMRT, VMAT, and SRS). To limit the number of variables, all the parameters in the plans are kept the same while the planners evaluate the dose distributions and DVH of each plan. The advantage and disadvantage of FF and FFF beams are determined and recommendations for suitable clinical cases using FFF are made.

Result: The spectrum of FFF beam is on the lower end and as a result, surface dose is greater than that of FF beam. The intensity of FFF beam is also focused at the center of the beam, falling off towards the edge of the field and the dose outside of the field drops off due to the drop in scattering. One of the advantages of FFF beam is its very high dose rate and as a result, treatment time can be significantly reduced.

FFF beam is not suitable to be used in 3D CRT. For IMRT and VMAT, FFF beam produces similar dose distribution to that of FF beam. For SRS with cones, FFF beam exhibits significant benefits in terms of treatment time thanks to its high dose rate.

ĐẶC TÍNH CHùm TIA KHÔNG LỌC PHẪNG FFF

Trên máy gia tốc, chùm tia X sau khi được tạo ra do chùm tia electron năng lượng cao đập vào bia kim loại nặng có cường độ không đồng đều. Ở tâm trường chiếu cường độ phóng xạ cao nhất. Thông thường, chùm tia sẽ được làm phẳng nhờ một bộ phận lọc (FF) để tạo phân bố liều đồng đều tại một độ sâu trong trường chiếu. Bộ phận lọc (FF) bên cạnh việc làm phẳng chùm tia, cũng có tác dụng làm giảm electron nhiễm bẩn và các photon năng lượng thấp. Tuy nhiên FF cũng làm giảm cường độ chùm tia (suất liều).

Khi các kỹ thuật IMRT, VMAT, SBRT, SRS phát triển, việc tạo ra phân bố liều đồng nhất cho từng trường chiếu không còn phù hợp và thời gian phát tia xạ trị cũng kéo dài. Do đó các nhà sản xuất đã hướng đến việc loại bỏ bộ phận làm phẳng chùm tia để tạo được chùm tia có cường độ cao nhằm rút ngắn thời gian phát tia điều trị cho bệnh nhân.

Đặc tính chùm tia FFF có nhiều thay đổi so với chùm tia FF nên các nhà sản xuất cũng như các kỹ sư vật lý tại các trung tâm xạ trị đã có nhiều nghiên cứu đánh giá trước khi ứng dụng vào lâm sàng. Báo cáo này thực hiện việc xác nhận lại các kết luận trước đó và đánh giá đặc tính chùm tia FFF thông qua việc so sánh các thông số vật lý của chùm tia photon 6MV FFF và 6MV FF trên máy xạ trị TrueBeam (Varian) tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Suất liều

Trên máy TrueBeam, với cùng một cường độ chùm electron đập vào bia, việc loại bỏ bộ phận làm phẳng chùm tia đã nâng suất liều của chùm tia lên đáng kể.

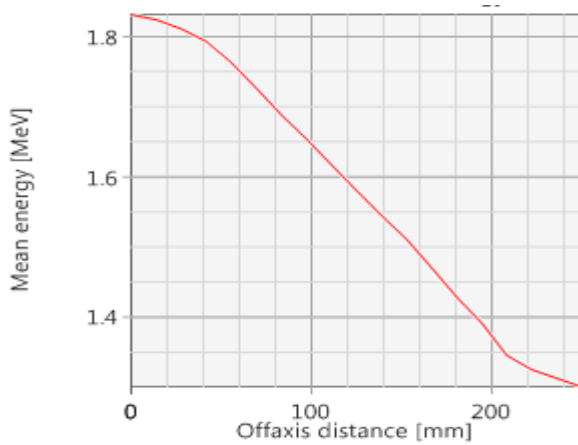
Bảng 1. Suất liều máy gia tốc TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh ứng với các chùm tia 6FF, 6FFF, 10FF, 10FFF

Chùm tia	Suất liều tương ứng (MU/phút)					
6MV WFF	100	200	300	400	500	600
6MV FFF	400	600	800	1000	1200	1400
10MV WFF	100	200	300	400	500	600
10MV FFF	400	800	1200	1600	2000	2400

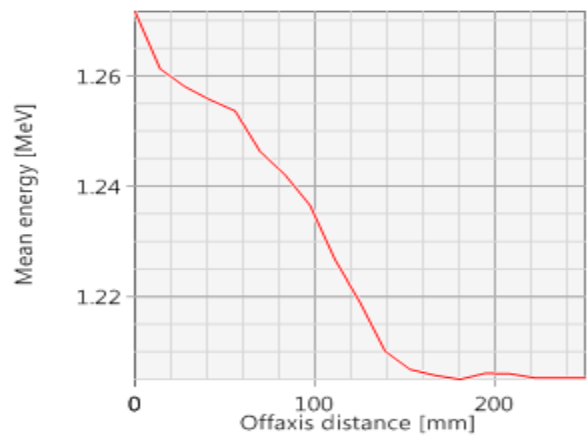
Phổ năng lượng

Để loại bỏ electron nhiễm bẩn, một tấm đồng 0,8mm được thay thế cho bộ phận làm phẳng chùm tia (làm bằng wolfram) trong chế độ FFF. Sự tán xạ và sự suy giảm cường độ và năng lượng chùm tia giảm đi. Do đó phổ năng lượng thay đổi. Năng lượng cực đại cao hơn, đặc biệt các tia năng lượng thấp có

cường độ cao hơn đáng kể so với chùm tia FF.
Do đó năng lượng trung bình của chùm tia thấp hơn.



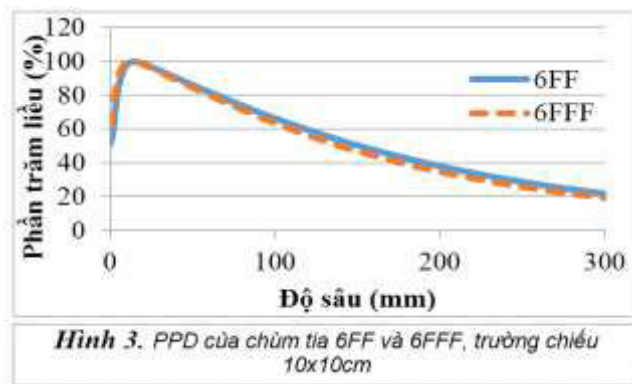
Hình 1. Năng lượng trung bình chùm tia 6FF từ tâm ra biên trường chiếu



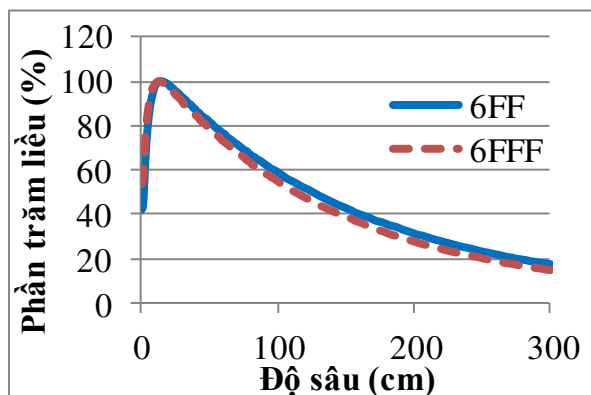
Hình 2. Năng lượng trung bình chùm tia 6FFF từ tâm ra biên trường chiếu

Phần trăm liều theo độ sâu (PDD-Percentage Depth Dose)

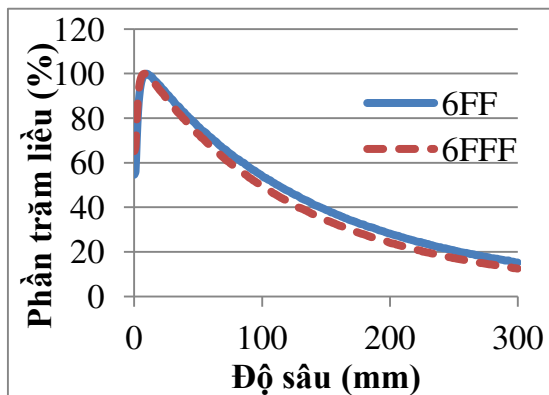
Do chùm tia FFF có phổ năng lượng mềm hơn chùm tia FF nên liều bề mặt cao hơn. Độ sâu đạt liều cực đại nông hơn khoảng 1 mm. Liều suy giảm nhanh hơn theo độ sâu sau điểm liều cực đại (dmax).



Hình 3. PPD của chùm tia 6FF và 6FFF, trường chiếu 10x10cm



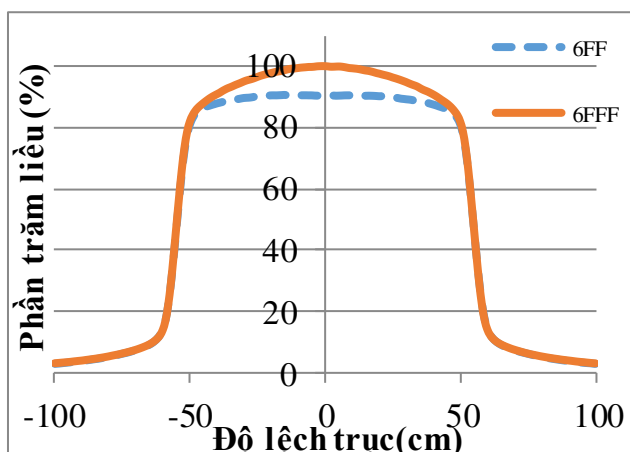
Hình 4. PPD của chùm tia 6FF và 6FFF, trường chiếu 2x2cm



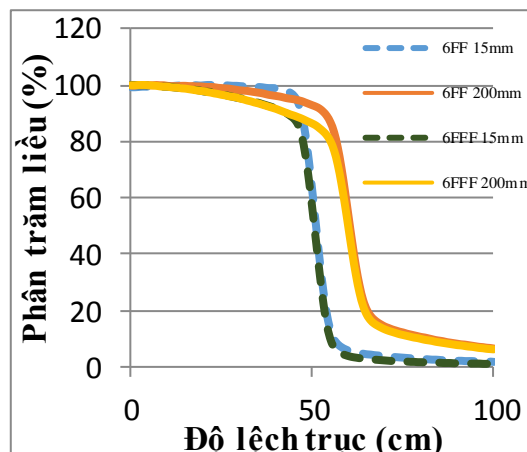
Hình 5. PPD của chùm tia 6FF và 6FFF, cone 5mm

Profile

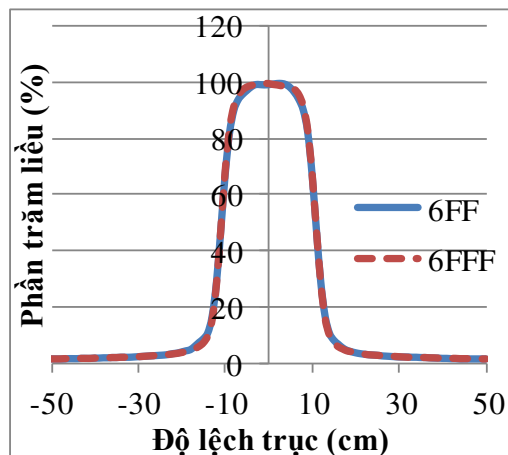
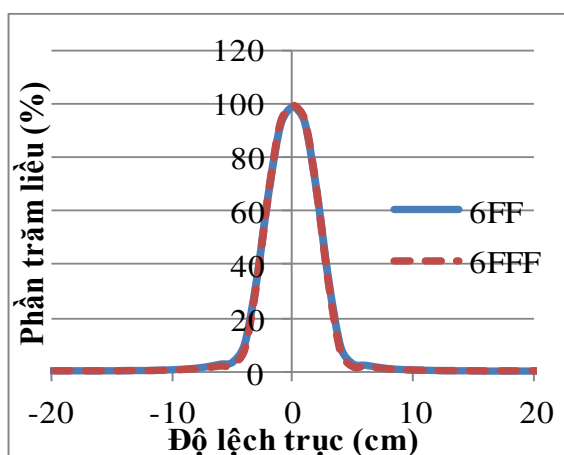
Đặc trưng của profile chùm tia FFF là liều cao ở tâm trường chiếu và thấp dần về hai biên và hình dạng ít phụ thuộc vào độ sâu. Đối với trường chiếu nhỏ, hình dạng profile của chùm tia FF và FFF gần giống nhau.



Hình 6. Profile của chùm tia 6FF và 6FFF, trường chiếu 10x10 cm



Hình 7. Hình dạng profile của chùm tia FFF ít phụ thuộc độ sâu



Hình 8. Profile của chùm tia 6FF và 6FFF, trường chiếu 2x2cm

Vùng bán dạ

Đối với máy gia tốc

TrueBeam, vùng bán dạ của chùm tia FFF dốc hơn vùng bán dạ của chùm tia FF, đặc biệt là đối với các trường chiếu nhỏ. Tuy nhiên, sự khác biệt là không đáng kể.

Liều bên ngoài trường chiếu

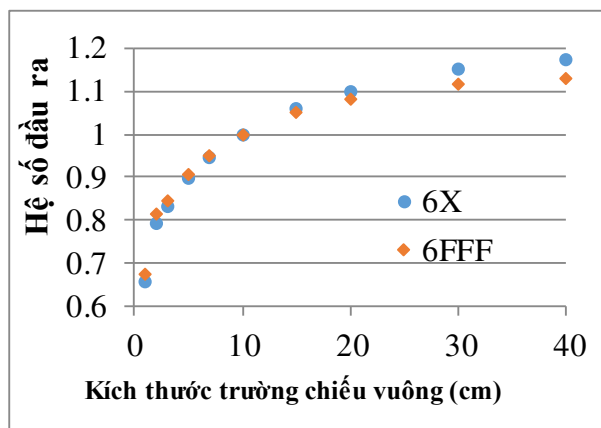
Nhìn chung, đối với máy gia tốc TrueBeam, liều bên ngoài trường chiếu sử dụng chùm tia FFF thấp hơn so với chùm tia FF. Tuy nhiên tán xạ lên bệnh nhân không giảm do phổ năng lượng chùm tia FFF mềm hơn. Liều bên ngoài trường chiếu giảm nhiều nhất đối với trường chiếu nhỏ, trường chiếu điều biến do tán xạ đầu máy giảm đáng kể.

Hệ số đầu ra (Output factor)

Do tán xạ đầu máy giảm nên hệ số đầu ra của chùm tia FFF ít phụ thuộc vào kích thước trường chiếu so với chùm tia FF.

Hệ số truyền qua bộ chuẩn trực đa lá (Multileaf Collimators-MLC)

Hệ số truyền qua MLC của chùm tia FFF thấp hơn chùm tia FF. Rò rỉ ít hơn do phổ năng lượng mềm hơn.



Hình 10. Hệ số đầu ra chùm tia 6FF và 6FFF

Bảng 2. Hệ số truyền qua MLC và DLG (Dosimetric Leaf Gap) của máy TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh

	6FF	6FFF
Hệ số truyền qua MLC	1.27%	1.07%

Hình 9. Profile của chùm tia 6FF và 6FFF, cone 5mm

DLG	0,36 mm	0,26 mm
-----	---------	---------

Chuẩn liều và thu thập dữ liệu chùm tia

Vì chùm tia FFF có phổ năng lượng mềm hơn chùm tia FF, nên hệ số chất lượng chùm tia (k_Q) thay đổi. Theo báo cáo của AAPM, k_Q được sát định theo TG-51 có sự sai khác tối đa là 0.4% giữa chùm tia FFF và chùm FF. k_Q được xác định theo TRS-398 có sự sai khác nằm trong khoảng 0,4% đến 1% nên khi tính toán giá trị k_Q cần cân nhắc trừ đi 0,5% từ giá trị nhận được với chùm tia FF. Hơn nữa, việc đo đạc xác định giá trị k_Q phải được tiến hành bằng đầu dò có điện cực làm bằng vật liệu số Z thấp (shonka, graphite...) hoặc bằng nhôm⁽¹⁾.

Do liều mỗi xung của chùm tia FFF cao nên hệ số tái tổ hợp ion (P_{ion}) tăng. Mặt khác, cần lưu ý tốc độ ghi nhận của đầu dò phải đủ đáp ứng cho chùm tia cường độ cao⁽¹⁾.

Bên cạnh đó, do profile chùm tia có đỉnh ở tâm trường chiếu nên khi chuẩn liều tại tâm trường chiếu cần hiệu chỉnh giá trị ghi nhận được. Trong vùng thể tích của đầu dò Farmer, cường độ phóng xạ khác nhau làm giảm giá trị liều ghi nhận tại tâm trường chiếu. Nên cần bổ sung một hệ số hiệu chỉnh độ phẳng chùm tia khi chuẩn liều. Hệ số này được đo với đầu dò có thể tích nhỏ hơn. Theo báo cáo của AAPM, hệ số hiệu chỉnh độ phẳng chùm tia trên các dòng máy của Varian đối với các mức năng lượng 6FFF, 10FFF khi chuẩn liều bằng đầu dò Farmer là khoảng 0,2%⁽¹⁾. Kết quả đo trên máy TrueBeam tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh là 0,25% (dùng đầu dò diode Razor_IBA hiệu chỉnh cho kết quả chuẩn liều bằng buồng ion hóa farmer FC65-G_IBA).

Đảm bảo chất lượng (QA) cho chùm tia FFF

Đảm bảo chất lượng (QA) là công việc quan trọng, cần thiết trong xạ trị, đặc biệt là đối với các kỹ thuật hiện đại. Việc QA cho chùm tia FFF được tiến hành tương tự đối với chùm tia FF. Bệnh viện Ung Bướu Hồ Chí Minh thực hiện việc đảm bảo chất lượng cho máy gia tốc định kỳ hàng ngày, hàng tuần, hàng tháng, hàng quý, hàng năm theo hướng dẫn Task Group 142⁽¹³⁾.

Vấn đề khác

Bên cạnh những đặc tính đã khảo sát ở những mục trên, nhóm tác giả chưa có điều kiện kiểm tra một số vấn đề khác như liều neutrons trong điều trị

với chùm tia FFF, che chắn an toàn và sinh học bức xạ đối với chùm tia FFF... Báo cáo sử dụng những kết quả của các nghiên cứu khác để sơ lược về các vấn đề này.

Khi năng lượng photon lớn hơn 10MV, có khả năng sinh ra neutron. Theo báo cáo của AAPM, liều neutron tạo ra do chùm tia FFF khoảng 70% liều tạo ra bởi chùm tia FF⁽¹⁾.

Đối với máy của Varian, độ dày che chắn cho tia sơ cấp và thứ cấp đối với chùm tia FFF đều ít hơn 10% - 20% so với chùm tia FF. Do đó khi đảm bảo che chắn an toàn cho chùm tia FF thì cũng đảm bảo cho chùm tia FFF cùng năng lượng⁽¹⁾.

Theo lý thuyết khi suất liều tăng cao, hiệu ứng sinh học tăng, tăng kiểm soát mô bướu đồng thời cũng tăng độc tính mô lành. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng vẫn chưa cho kết quả rõ ràng⁽¹⁾.

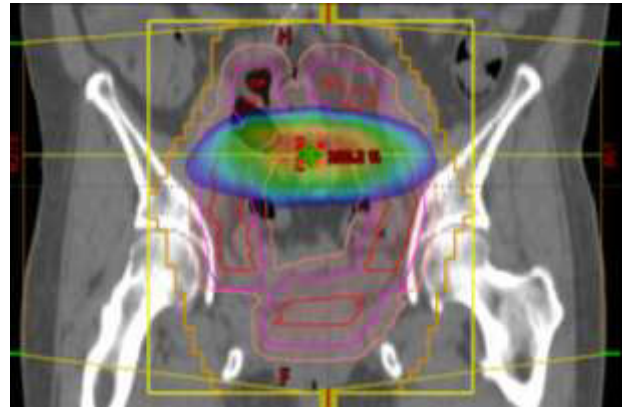
VAI TRÒ, Ý NGHĨA CỦA CÁC CHỤM TIA FFF ĐỐI VỚI CÁC KỸ THUẬT XẠ TRỊ 3D, IMRT, VMAT, SRS

Chùm tia FFF với những đặc tính mới đã được ứng dụng trong điều trị bệnh nhân. Bài báo cáo sẽ tiến hành khảo sát tính phù hợp của chùm tia FFF đối với từng loại kỹ thuật 3D, IMRT, VMAT, SRS. Ứng với từng kỹ thuật, các ca bệnh sẽ được lập hai kế hoạch với chùm tia 6FF và 6FFF (suất liều lớn nhất cho mỗi chùm tia). Qua đó xác nhận ưu điểm và hạn chế của chùm tia FFF đối với từng loại kỹ thuật trên. Các kế hoạch được tối ưu hóa liều với những thông số như nhau, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không dùng điều trị cho bệnh nhân.

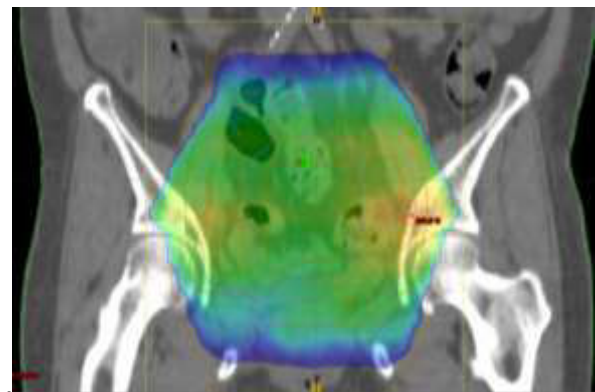
Kỹ thuật xạ trị 3D

Khảo sát các trường hợp trên mặt bệnh phụ khoa, đầu cổ và vú. Các trường hợp đều cho kết quả tương tự nhau. Dưới đây, báo cáo chỉ đưa ra trường hợp bệnh phụ khoa để đánh giá chi tiết

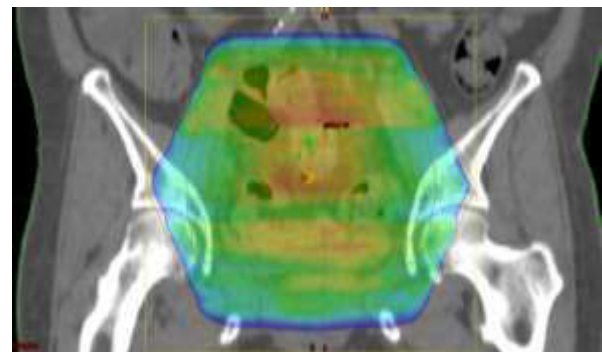
Chùm tia 6FFF cho một phân bố liều không đồng nhất. Liều chỉ tập trung nhiều ở tâm trường chiếu. Với các trường 3D thông thường, không thể tạo phân bố liều phù hợp với thể tích xạ trị lớn. Do đó phải dùng kỹ thuật field in field với rất nhiều trường chiếu nhỏ bổ túc liều cho vùng xa tâm trường chiếu.



Hình 11. Phân bố liều chùm tia 6FFF sử dụng 4 trường chiếu 3D



Hình 12. Phân bố liều chùm tia 6FF sử dụng 4 trường chiếu 3D



Hình 13. Phân bố liều chùm tia 6FFF sử dụng kỹ thuật field in field

Kết quả cho thấy chùm tia FFF áp dụng cho kỹ thuật 3D phức tạp và tốn nhiều thời gian hơn để lập kế hoạch và phát tia điều trị mặc dù suất liều cao. Trong khi đó mức độ kiểm soát bướu và bảo vệ cơ quan lành không có nhiều khác biệt với chùm tia FF.

Với kỹ thuật một tâm cho bệnh nhân vú, việc sử dụng chùm tia FFF hầu như không thể. Do đó,

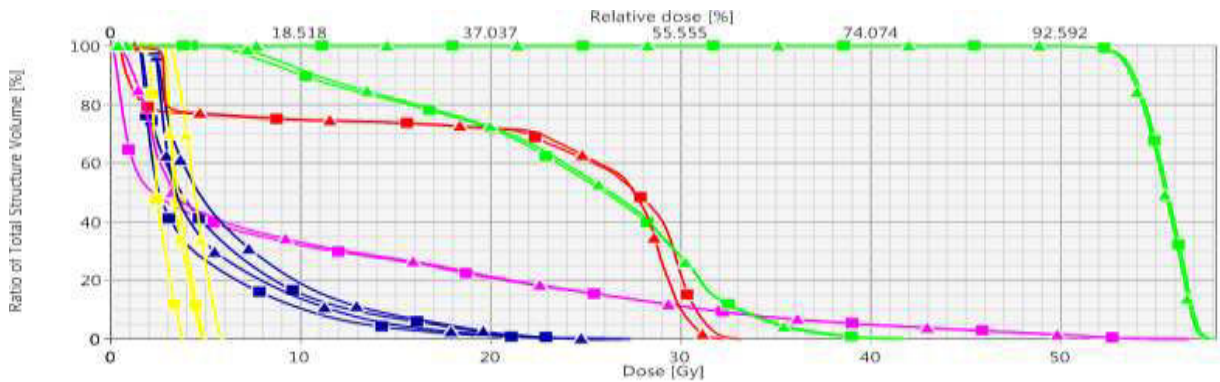
không nên sử dụng chùm tia FFF trong xạ trị kỹ thuật 3D.

Kỹ thuật IMRT và VMAT

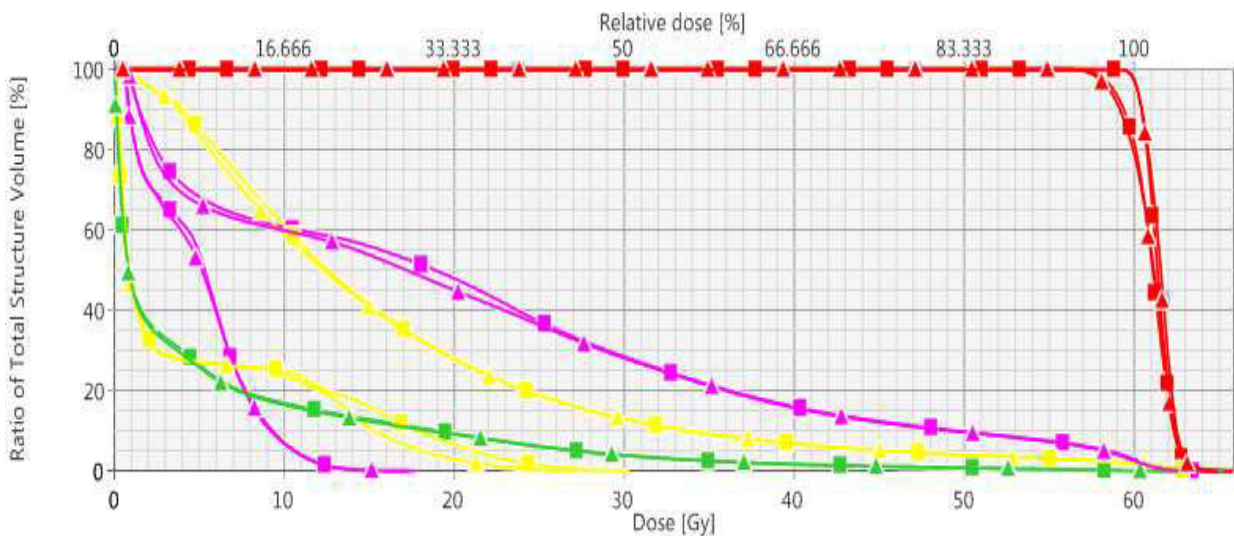
Tương tự như kỹ thuật 3D, báo cáo đã tiến hành khảo sát trên các trường hợp bệnh phụ khoa, đầu cổ, vú và phổi. Dưới đây chỉ dẫn ra một trường hợp bệnh đầu cổ sử dụng kỹ thuật IMRT với liều 54Gy và một trường hợp bệnh phổi sử dụng kỹ thuật VMAT với liều 60Gy.

Nhìn chung các kế hoạch của hai chùm tia cho kết quả khác nhau không đáng kể về phân bố liều. Trong quá trình khảo sát, nhóm tác giả nhận thấy không có sự khác biệt rõ ràng trong việc sử dụng chùm tia FF và FFF cho các kỹ thuật IMRT, VMAT. Các trường hợp khối u nằm ngay tâm trường chiếu

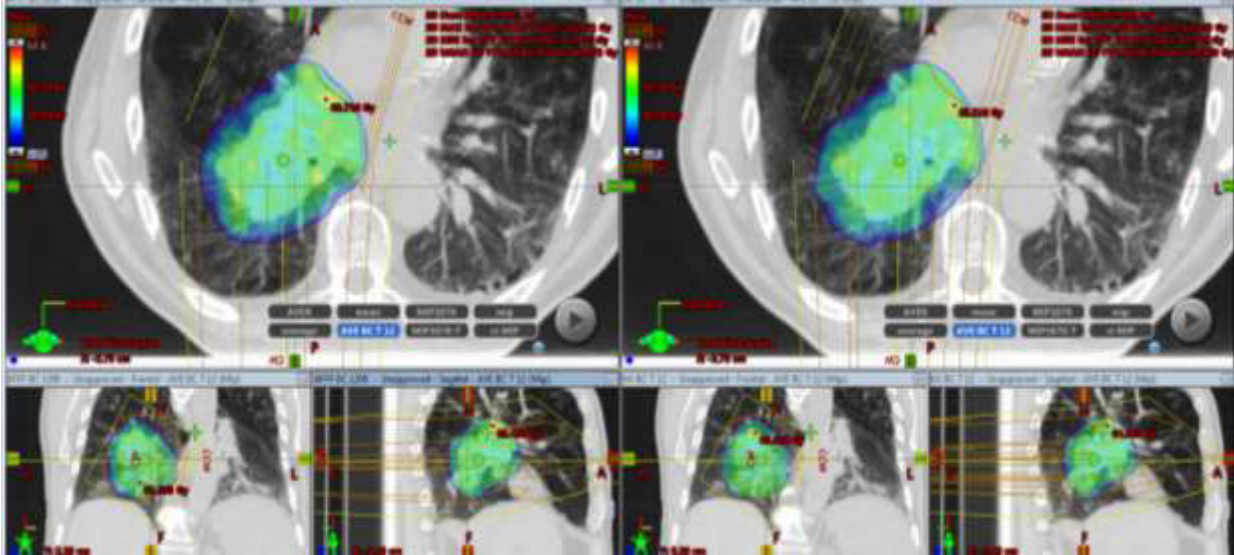
và cơ quan quý ở gần biên trường chiếu, chùm tia FFF cho kết quả bảo vệ cơ quan lành tốt hơn (liều mắt ở ca đầu cổ, liều tủy sống ở ca phổi). Ngược lại, ở ca đầu cổ, tủy sống nằm ngay tâm xạ, kế hoạch FFF cho mức liều cao hơn. Do đó việc lựa chọn chùm tia trong từng trường hợp cần phù hợp. Nhìn chung, các kế hoạch với chùm tia FFF cho liều 5Gy trên mô lành (thể tích cơ thể trừ đi thể tích PTV) thấp hơn chùm tia FF. Hơn nữa, việc suất liều được nâng cao giúp thời gian phát tia xạ trị của chùm tia FFF ít hơn. Mặc dù chênh lệch thời gian phát tia là nhỏ, sự chênh lệch này kỳ vọng sẽ mang lại lợi ích cho xạ trị dưới sự hướng dẫn hình ảnh và xạ trị theo nhịp thở khi thời gian giữa các pha là rất nhỏ.



Hình 14. So sánh DVH của 2 kế hoạch IMRT trong trường hợp bệnh đầu cổ



Hình 15. So sánh DVH của 2 kế hoạch VMAT trong trường hợp bệnh phổi



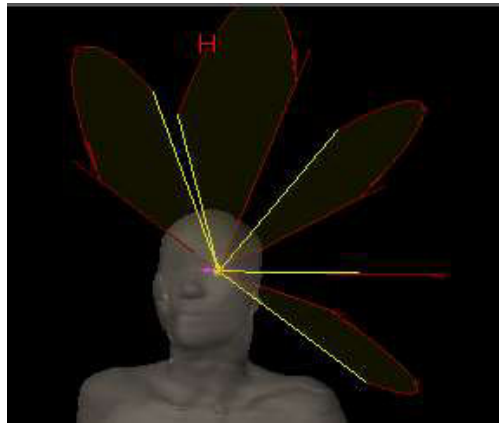
Hình 16. So sánh DVH của 2 kế hoạch VMAT trong trường hợp bệnh phổi

Bảng 3. So sánh kết quả các kế hoạch IMRT cho bệnh đầu cổ và các kế hoạch VMAT cho bệnh phổi

		6FF IMRT	6FFF IMRT	6FF VMAT	6FFF VMAT
PTV	HI	0,081	0,084	0,082	0,089
	CI	0,831	0,821	0,839	0,852
Tủy sống	Dmax (Gy)	33,2	32,2	30,4	27,3
Phổi phải (trừ CTV)	V20Gy (%)			47,8	45,0
	Dmean (Gy)			20,8	20,3
Phổi trái	Dmean (Gy)			5,0	4,9
	V30Gy (%)			12,9	12,8
Tim	Dmean (Gy)			16,3	16,1
		41,4	41,8		
Mắt trái	Dmean (Gy)	6,5	5,7		
Mắt phải	Dmean (Gy)	5,4	4,4		
Thủy tinh thể trái	Dmax (Gy)	6,0	5,0		
Thủy tinh thể phải	Dmax (Gy)	4,9	3,9		
Mô lành (Thể tích cơ thể - PTV)	V5Gy (%)	42,4	40,6	26,3	25,7
	V30Gy (%)	11,1	11,2	3,8	3,9

(Ở Bảng 3, Dmax, Dmean là liều lớn nhất và trung bình mà cơ quan nhận được; V5Gy (%), V20Gy (%), V30Gy (%)) là thể tích cơ quan nhận liều 5Gy, 20Gy, 30Gy; chỉ số đồng nhất (homogeneity index_HI) = (D2% - D98%)/D50%; chỉ số phù hợp mô đích (conformity index_CI) = (V95%_{PTV})²/(V95%_{BODY} x V_{PTV}) (11,12). D2%, D50%, D98% là liều nhận được vào 2%, 50%, 98% thể tích PTV; V95%_{PTV} thể tích PTV được phủ bởi đường liều 95%, V95%_{BODY} thể tích đường liều 95%, V_{PTV} thể tích PTV.)

Kỹ thuật SRS sử dụng cones

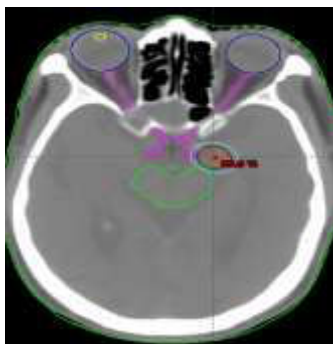


Hình 17. Trường chiếu kế hoạch sử dụng 1 tâm 5 vòng cung

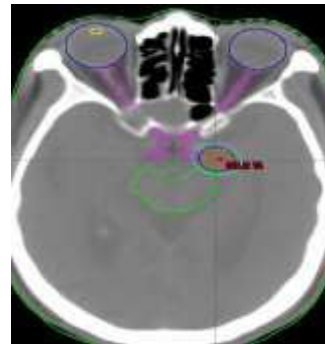
Kỹ thuật SRS thường được chỉ định với phân liều lớn. Do đó số MU lớn, thời gian phát tia dài. Đặc biệt với kỹ thuật sử dụng cones, suất liều không đổi trong quá trình phát tia nên thời gian phát tia phụ thuộc trực tiếp vào suất liều. Vì vậy chùm tia FFF với suất liều cao sẽ phù hợp hơn đối với kỹ thuật này.

Trong báo cáo này, nhóm tác giả tạo hai kế hoạch SRS sử dụng cones đơn giản cho một thể tích nhỏ giả định là khối u ở não trên CT bệnh nhân với độ dày lát cắt 1mm. Các thông số của hai kế hoạch là như nhau. Sử dụng kỹ thuật 1 tâm và 5 vòng cung (1 isocenter, 5 arcs), phân liều 18Gy/1 lần, giá trị tối ưu liều 80%...

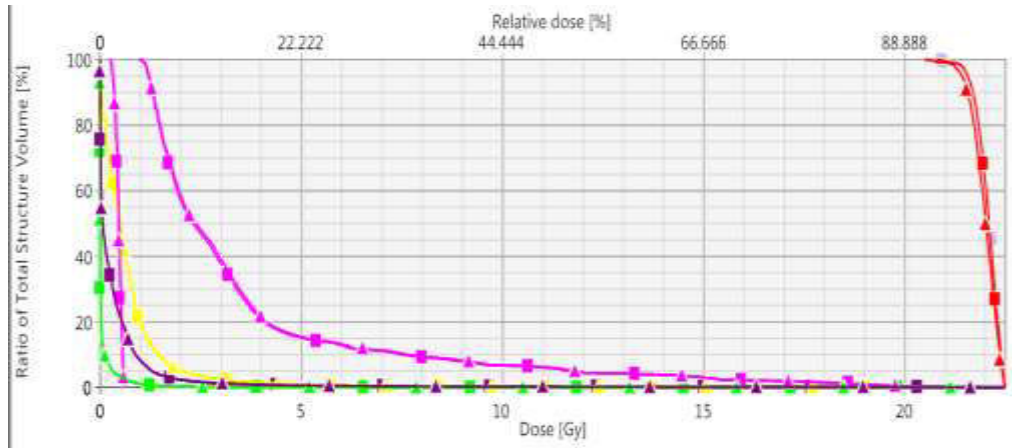
Nhìn chung, sự khác nhau về phân bố liều trên hai kế hoạch không đáng kể. Kế hoạch với chùm tia FFF cho kết quả liều tập trung vào mô đích cao hơn và liều cơ quan lành lân cận thấp hơn.



Hình 18. Phân bố liều trên kế hoạch SRS sử dụng cones với chùm tia 6FF



Hình 19. Phân bố liều trên kế hoạch SRS sử dụng cones với chùm tia 6FFF



Hình 20. So sánh DVH của 2 kế hoạch SRS sử dụng chùm tia 6FF và 6FFF

Structure ID:	PTV_SRS2
Structure ID:	PTV
Type:	PTV
Approval Status:	Unapproved
Volume:	0.6 cm ³
Equivalent Sphere Diameter:	1.04 cm
Dose Statistics	
Min:	92.2 %
Max:	100.0 %
Mean:	97.7 %
Median:	97.8 %
Modal:	99.3 %
Standard Deviation:	1.8 %
Conformity Index:	2.75
Gradient Measure:	0.25 cm
Coverage:	100.0 %
Sampling Coverage:	93.6 %

Hình 21. Thông số liều trên PTV của kế hoạch SRS sử dụng chùm tia 6FF

Structure ID:	PTV_SRS2
Structure ID:	PTV
Type:	PTV
Approval Status:	Unapproved
Volume:	0.6 cm ³
Equivalent Sphere Diameter:	1.04 cm
Dose Statistics	
Min:	92.5 %
Max:	100.0 %
Mean:	98.0 %
Median:	98.2 %
Modal:	98.8 %
Standard Deviation:	1.2 %
Conformity Index:	2.84
Gradient Measure:	0.24 cm
Coverage:	100.0 %
Sampling Coverage:	93.6 %

Hình 22. Thông số liều trên PTV của kế hoạch SRS sử dụng chùm tia 6FFF

KẾT LUẬN

Chùm tia FFF các phổ năng lượng mềm hơn, do đó cho liều bề mặt cao hơn chùm tia FF. Bên cạnh đó cường độ chùm tia FFF tập trung nhiều ở tâm, giảm dần về biên trường chiếu, liều bên ngoài trường chiếu giảm do tán xạ đầu máy giảm. Suất liều tăng cao là một ưu thế của chùm tia FFF trong việc giảm thời gian phát tia xạ trị cho bệnh nhân. Đo liều cho chùm tia FFF cũng có một vài hiệu chỉnh so với chùm tia FF.

Chùm tia FFF không phù hợp với kỹ thuật 3D sử dụng các trường chiếu cơ bản. Đối với kỹ thuật IMRT, VMAT chùm tia FFF cho kết quả phân bố liều không quá nhiều khác biệt so với chùm tia FF. Đối với kỹ thuật SRS sử dụng cones, chùm tia FFF thể hiện ưu thế về thời gian phát tia xạ trị nhờ có suất liều cao.

Cần có thêm nhiều khảo sát tiếp theo mở rộng mẫu và khảo sát trên các ca bệnh xạ trị dưới sự hướng dẫn của hình ảnh, xạ trị theo nhịp thở, SBRT, SRS sử dụng MLC và cones và các kết quả nghiên cứu lâm sàng để đánh giá toàn diện hơn về mặt ứng dụng của chùm tia FFF trong xạ trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ying Xiao, Stephen F. Kry, Richard Popple, Ellen Yorke, Niko Papanikolaou, Sotirios Stathakis, Ping Xia, Saiful Huq, John Bayouth, James Galvin, Fang-Fang Yin. Flattening filter-free accelerators: a report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group.
2. Sponsored by the IAEA and AAPM. Dosimetry of small static fields used in external beam radiotherapy.

3. J E Lye et al. Comparison between the TRS-398 code of practice and the TG-51 dosimetry protocol for flattening filter free beams.
4. Kretschmer M, Sabatino M, Blechschmidt A, Heyden S, Grünberg B, Würschmidt F. The impact of flattening-filter-free beam technology on 3D conformal RT.
5. Joseph Ting, Ph.D. Commissioning of Varian TrueBEAM TrueBEAM With Commissioning of Varian TrueBEAM TrueBEAM With Flattening Filter Free Flattening Filter Free – FFF Design.
6. Jia-Yang Lu¹, Jing Zheng, Wu-Zhe Zhang, Bao-Tian Huang. Flattening Filter-Free Beams in Intensity Modulated Radiotherapy and Volumetric Modulated Arc Therapy for Sinonasal Cancer.
7. Yue Yan, Poonam Yadav, Michael Bassetti, Kaifang Du, Daniel Saenz, Paul Harari, and Bhudatt R. Paliwal. Dosimetric differences in flattened and flattening filter-free beam treatment plans.
8. Vaibhav R Mhatre, Pranav Chadha, Abhaya P Kumar, Kaustav Talapatra. Dosimetric Comparison of 6 MV Flattening Filter Free and 6 MV Stereotactic Radiosurgery Beam Using 4 mm Conical Collimator for Trigeminal Neuralgia Radiosurgery.
9. Spruijt KH, Dahele M, Cuijpers JP, Jeulink M, Rietveld D, Slotman BJ, Verbakel WF. Flattening filter free vs flattened beams for breast irradiation.
10. Annede P, Darreon J, Benkemouche A, Valdenaire S, Tyran M, Kaepelin B, Macagno A, Barrou J, Cagetti LV, Favrel V, Moureau-Zabotto L, Gonzague L, Fau P, Chargari C, Tallet A, Salem N.
11. Tejinder Kataria, Kuldeep Sharma, Vikraman Subramani, K. P. Karrthick, and Shyam S. Bisht. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments.
12. Deva Petrova, Snezana Smickovska, and Emilija Lazarevska. Conformity Index and Homogeneity Index of the Postoperative Whole Breast Radiotherapy.
13. AAPM report. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators.

KHẢO SÁT QUY TRÌNH BẢO ĐẢM CHẤT LƯỢNG MÁY XẠ TRỊ GIA TỐC HÀNG THÁNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGÔ TRUNG NGHĨA¹, NGÔ THANH SƠN²

TÓM TẮT

Mục tiêu:

Khảo sát quy trình kiểm tra chất lượng hàng tháng bốn máy gia tốc Varian theo tiêu chuẩn AAPM-TG 40 và SSRMP No.10 tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, qua đó thống kê và đánh giá kết quả đo, đưa ra đánh giá về chất lượng các máy gia tốc.

Đối tượng và phương pháp:

Dữ liệu về kết quả kiểm tra cơ khí và liều lượng của bốn máy gia tốc Varian: máy 1 CD2300 526, máy 2 CD2300527, máy 3 LE1230 và máy 4 LE1228 sẽ được hồi quy, thống kê từ tháng 04/2016 đến tháng 04/2018. Các tiêu chuẩn về kiểm tra chất lượng máy gia tốc được dựa vào AAPM-TG 40 và SSRMP No 11.

Kết quả:

Các phép kiểm cơ khí nhìn chung khá ổn định với số tháng có sai số vượt giới hạn cho phép là rất nhỏ. Tuy nhiên, riêng máy 4 có mục đồng tâm quay bàn thiếu ổn định nhất trong bốn máy với 5 trên 18 tháng không đạt.

Liều xạ bằng electron thiếu ổn định hơn photon khi có nhiều lần kiểm không đạt, đặc biệt là máy 2: 8 trên 18 tháng ở mức 6 MeV, 7 trên 18 tháng ở mức 9 MeV và 5 trên 18 tháng ở mức 12 MeV không đạt.

Bởi vì xạ trị đòi hỏi độ chính xác cao, vì thế khi bất kỳ một thành phần nào hoạt động không như mong muốn, việc tiến hành sửa chữa phải được tiến hành ngay trước khi tiến hành điều trị.

Kết luận:

Các máy gia tốc tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh hoạt động khá ổn định, đối với thành phần cơ khí, phần lớn các mục kiểm tra đều có kết quả rất tốt, hiếm khi vượt ngưỡng giới hạn. Trong khi đó đối với liều lượng, liều photon ổn định hơn hẳn so với liều electron.

ABSTRACT

Surveying the monthly quality assurance process of the linear accelerators at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital

Target:

Surveying the monthly quality assurance process of four Varian linear accelerators under the standard of AAPM TG 40 and SSRMP No 11 at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital, whereby the statistics and evaluation of the results were investigate to examine the quality of the accelerators.

Objects, methods:

Conducting survey, regressing and counting the result of mechanical and dosimetry checks according to the standard of AAPM TG 40 and SSRMP No 11 in two years from April 2016 to April 2018 of the four Varian linear accelerators: Clinac 1 CD2300 526, Clinac 2 CD2300 527, Clinac 3 LE 1230 and Clinac 4 LE1228.

Results:

Overall, the mechanical checks of all four accelerators had good results with insignificant number of times

¹ KS. Phó Trưởng Khoa Kỹ thuật phóng xạ-Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² Cử nhân vật lý – Đại học Khoa học Tự nhiên TP. HCM

exceeding the allowed threshold. The treatment table rotation of Clinac 4 was the only check having a fair number of failures: 5 out of 18 times.

The electron beam output was less stable than the photon beam output, especially Clinac 2: there was 8 out of 18 times, 7 out of 18 times and 5 out of 18 times exceeding the allowed threshold for electron beam energy 6 MeV, 9 MeV and 15 MeV respectively.

Since radiotherapy demand high accuracy, whenever the result of a test exceeding the allowed threshold, the treatment will be stopped, until the error is corrected.

Conclusion: All four accelerators at Ho Chi Minh City Oncology Hospital had good performance, most of the mechanical checks results seldom exceed the allowed threshold. As for dosimetry checks, the photon beam output was more stable than the electron beam.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, phương pháp xạ trị bằng máy gia tốc tuyến tính được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh ung thư. Kết quả điều trị đạt hiệu quả cao khi liều xạ vào bệnh nhân do máy gia tốc phát đúng với liều được chỉ định, vào đúng vị trí mong muốn. Liều phát ra cao hơn tính toán hoặc sai vị trí tăng khả năng gây các biến chứng không mong muốn. Ngược lại, khi liều thấp hơn lại làm giảm khả năng kiểm soát bướu. Vì thế, đảm bảo chất lượng cho máy gia tốc là một trong những khâu bắt buộc kỹ sư vật lý phải thực hiện thường xuyên nhằm đảm bảo liều xạ vào bệnh nhân là chính xác.

Máy gia tốc là hệ thống thiết bị điện tử và cơ khí, vì thế luôn tồn tại khả năng các thành phần này hoạt động không như mong đợi dẫn đến sai lệch về vị trí cũng như liều lượng. Trong khi đó, lĩnh vực y tế, đặc biệt là xạ trị, đòi hỏi độ chính xác phải cực kỳ cao. Vì thế, việc kiểm tra thường xuyên máy gia tốc là bắt buộc phải thực hiện nhằm đảm bảo chất lượng điều trị.

Nhóm tác giả đã tiến hành khảo sát quy trình đảm bảo chất lượng máy gia tốc hằng tháng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (BVUB TP HCM) theo tiêu chuẩn dựa theo AAPM-TG 40 và SSRMP No 11. Qua đó, nhóm đã tiến hành hội quy, đánh giá kết quả thu được và đưa ra kết quả về chất lượng bốn máy gia tốc.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Bảng 1. Danh mục kiểm tra đảm bảo chất lượng máy gia tốc hằng tháng tại BVUB TP HCM

Loại kiểm tra	Nội dung kiểm tra	Sai số cho phép
Độ ổn định liều lượng	Photon	2%
	Electron	2%
Cơ khí	Thước chỉ khoảng cách quang học	2 mm
	Hệ thống laser	

(ngang, dọc và cao)	
Trường chiếu ánh sáng	
Dòir vị trí bàn điều trị (ngang, dọc và cao)	
Góc quay gantry	1 độ
Góc quay collimator	
Đồng tâm quay gantry	
Đồng tâm quay bàn điều trị	Đường tròn đường kính 2 mm
Đồng tâm quay collimator	
Các kết nối giữa các phụ kiện với đầu máy	Hoạt động

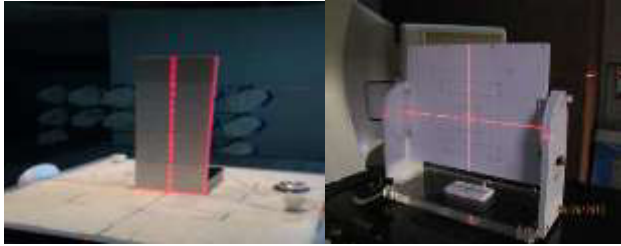
Tiêu chuẩn kiểm tra chất lượng máy xạ trị gia tốc hằng tháng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh được dựa theo AAPM-TG 40 và SSRMP No 10 và được đưa ra ở bảng 1.

Dữ liệu về kết quả kiểm tra cơ khí và liều lượng của bốn máy gia tốc Varian: máy 1 CD2300 526, máy 2 CD2300527, máy 3 LE1230 và máy 4 LE1228 sẽ được hội quy, thống kê từ tháng 04/2016 đến tháng 04/2018. Tổng số tháng thu thập dữ liệu cho từng máy được liệt kê ở bảng 2.

Bảng 2. Số tháng thu thập dữ liệu cho từng máy

	Máy 1	Máy 2	Máy 3	Máy 3
Số tháng	18	18	17	18

Thông thường, để có thể thực hiện các phép kiểm tra cơ khí một cách dễ dàng hơn, một vài thiết bị phụ trợ được sử dụng. Tại bệnh viện Ung Bướu, Iso-Align được dùng là thiết bị chính kiểm tra cơ khí, ngoài ra còn các thiết bị khác như: thước đo khoảng cách, bộ kiểm tra laser, thước thủy. Quy trình thực hiện các phép kiểm này có thể được tham khảo tại SSRMP No 11.



(a) (b)

Hình 1. (a) Thiết bị kiểm tra laser; (b) Iso-Align



(a) (b)

Hình 2. (a) Thước đo khoảng cách;
(b) Thước thủy điện tử

Việc kiểm tra độ ổn định liều lượng được dựa theo TRS 398 phép kiểm này hoặc được thực hiện với phantom rắn và đầu dò ion hóa (máy 3 và máy 4) hoặc bằng thiết bị Daily QA Check 3 (máy 1 và máy 2). Giá trị đo được được so sánh với giá trị chuẩn ở lần chuẩn liều gần nhất trong phantom nước. Tại BVUB, giá trị này là 1 cGy/MU đối với electron ở độ sâu có liều cực đại, và 1 cGy/MU đối với photon ở độ sâu 5cm. Đối với photon, hai mức năng lượng photon sẽ được khảo sát là 6MV (cả bốn máy) và 18MV (chỉ máy 1 và máy 2). Đối với electron sẽ có ba mức năng lượng là 6MeV, 9MeV và 12MeV chỉ có ở máy 1 và máy 2.



Hình 3. Kiểm tra độ ổn định liều bằng phantom rắn



Hình 4. Kiểm tra độ ổn định liều bằng Daily QA check 3

KẾT QUẢ

Kết quả kiểm tra chất lượng máy gia tốc được tóm tắt ở bảng 3. Phần lớn các mục kiểm tra đều có kết quả rất tốt, hiếm khi vượt ngưỡng cho phép. Ở một số phép kiểm tra cơ khí, có nhiều tháng có nguy cơ không đạt khi kết quả đo được ở ngay mức giới hạn cho phép. Có thể kể đến một số mục như: đồng tâm quay bàn, đồng tâm quay collimator, đồng tâm quay gantry, trường chiếu ánh sáng và thước chỉ khoảng cách quang học. Trong khi đó, đồng tâm quay bàn của máy 4 hoạt động thiếu ổn định nhất với 5 trong 18 tháng vượt mức giới hạn cho phép.

Đối với kiểm tra độ ổn định liều lượng, photon là ổn định nhất ở cả bốn máy với rất ít lần vượt ngưỡng cho phép. Ngược lại, chùm tia electron ở máy 2 hoạt động yếu ổn định, cụ thể như sau: 8 lần ở mức 6MeV, 7 lần ở mức 9MeV và 5 lần ở mức 12MeV.

Bảng 3. Tóm tắt kết quả kiểm tra chất lượng của bốn máy gia tốc

Loại kiểm tra	Nội dung kiểm tra		Số tháng chạm mức cho phép/Số tháng vượt mức cho phép			
			Máy 1	Máy 2	Máy 3	Máy 4
Độ ổn định liều lượng	Photon	6 MV	0/0	0/1	0/0	0/2
		18 MV	0/0	0/1	-	-
	Electron	6 MeV	0/1	0/8	-	-
		9 MeV	0/2	0/7	-	-
		12 MeV	0/2	0/5	-	-
Cơ khí	Thước chỉ khoảng cách quang học		0/0	4/0	3/0	2/0
	Hệ thống laser	Ngang	0/0	1/0	1/0	0/0
		Dọc	1/0	1/0	1/0	2/0
		Cao	3/0	0/0	1/1	0/0
	Trường chiếu ánh sáng		5/0	0/1	3/1	3/0
	Dò vị trí bàn điều trị	Ngang	3/0	3/0	1/1	0/0
		Dọc	2/0	2/0	2/1	1/0
		Cao	1/0	1/0	2/0	1/0
		Góc quay gantry		0/0	0/0	0/0
	Góc quay collimator		0/0	0/0	0/0	1/0
Đồng tâm quay gantry		3/1	1/1	3/0	2/1	
Đồng tâm quay bàn		3/0	7/0	4/1	6/5	
Đồng tâm quay collimator		5/0	5/0	3/0	4/0	

BÀN LUẬN

Đối với độ ổn định liều lượng, photon rõ ràng ổn định hơn electron ở cả bốn máy, đặc biệt là máy 2. Điều này có thể được giải thích là do electron bị ảnh hưởng mạnh bởi môi trường xung quanh bởi electron bị tán xạ mạnh ở ngoài không khí.

Đối với các phép kiểm tra cơ khí, số tháng có sai số vượt giới hạn là chiếm khá ít, chỉ có một trường hợp cá biệt là đồng tâm quay bàn ở máy 4. Tuy nhiên, số tháng mà thành phần cơ khí có nguy cơ hoạt động sai (sai số chạm ngưỡng cho phép) lại chiếm khá nhiều, có thể kể đến như: đồng tâm quay bàn, đồng tâm quay collimator, đồng tâm quay gantry, trường chiếu ánh sáng và thước chỉ khoảng cách quang học.

Từ đó có thể thấy trong một hệ thống máy gia tốc luôn luôn tồn tại khả năng một vài thành phần hoạt động không như mong muốn hoặc có nguy cơ hoạt động không mong muốn. Vì thế, việc kiểm tra thường xuyên là bắt buộc nhằm hạn chế thấp nhất các sai số, đặc biệt là trong xạ trị đòi hỏi độ chính xác rất cao.

Một khi phép kiểm bất kỳ nào đó không đạt hoặc chạm ngưỡng sai số cho phép, tiến hành khắc

phục là bắt buộc. Việc tiến hành khắc phục như thế nào tùy thuộc vào phép kiểm không đạt. Thông thường, đối với các hư hỏng về cơ khí, các kỹ sư của hãng sẽ qua kiểm tra, sửa chữa và khắc phục. Nếu hư hỏng không quá phức tạp và dễ điều chỉnh như sai lệch vị trí laser, các kỹ sư của bệnh viện cũng có thể trực tiếp xử lý. Đối với sai lệch về độ ổn định liều lượng, các kỹ sư tại bệnh viện sẽ tiến hành chuẩn lại liều trong phantom nước. Sau đó các kỹ sư tiến hành điều chỉnh ngay tại hệ thống điều khiển máy gia tốc về lại mức chuẩn là 1 cGy/MU.

KẾT LUẬN

Quy trình kiểm tra chất lượng cho máy gia tốc tại bệnh viện ung bướu Tp.HCM hàng tháng luôn luôn được thực hiện đều đặn và dựa theo các tiêu chuẩn như AAPM TG 40 và SSRMP No 11.

Các thành phần cơ khí của cả bốn máy gia tốc hoạt động khá ổn định, liều lượng electron không ổn định bằng photon.

Tuy vậy, khi bất kỳ một thành phần nào hoạt động không như mong muốn, việc tiến hành sửa chữa phải được tiến hành ngay để giảm thiểu các sai số.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. SSRMP (2015), Quality Control of Medical Electron Accelerators No 11.
2. AAPM (1994), Comprehensive QA For Radiation Oncology Report of Task Group No 40 Radiation Therapy Committee.
3. IAEA (2000), Absorbed Dose Determination External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series No. 398, IAEA Vienna.

SỬ DỤNG CASSETTE CR TRONG KIỂM TRA ĐỘ TRÙNG KHÍT CỦA KÍCH THƯỚC TRƯỜNG SÁNG VÀ TRƯỜNG XẠ

NGUYỄN TIỀN QUÂN¹, VŨ ANH DŨNG²

TÓM TẮT

Kiểm tra đảm bảo chất lượng máy gia tốc là khâu quan trọng trong đảm bảo chất lượng xạ trị. Tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh, các quy trình kỹ thuật xây dựng thực hiện kiểm tra đảm bảo chất lượng đối với trường sáng trường xạ, điểm đồng tâm trường xạ sử dụng phim Kodak EDR2. Với sự phát triển công nghệ, X quang kỹ thuật DR và CR đã thay thế hoàn toàn kỹ thuật kinh điển, thiết bị rửa phim và phòng tối không còn sử dụng tại bệnh viện. Vì vậy, chúng tôi tiến hành khảo sát việc sử dụng cassette IP của hãng Fuji cho việc thực hiện kiểm tra sự trùng khít của kích thước trường sáng và trường xạ. Chúng tôi thực hiện qua các bước, bước một, chúng tôi xác định khoảng cách SSD tới bề mặt để thu được độ phóng của thước chia khoảng cách trong hình ảnh có độ dài là 10cm. Bước hai, chúng tôi khảo sát với các độ cao dây chì nhỏ tạo hình ảnh để quan sát trên phần mềm. Cuối cùng, chúng tôi thực hiện đo kiểm tra sự trùng khít của kích thước trường sáng và trường xạ. Kết quả thu được độ lệch giữa trường sáng và trường xạ tại cạnh lớn nhất 1.1mm, độ lệch nhỏ nhất 0.2 mm. Như vậy, việc kiểm tra sự trùng khít của kích thước trường sáng và trường xạ có thể sử dụng cassette CR thực hiện, ngoài ra chúng tôi hướng tới việc kiểm tra điểm đồng tâm.

Từ khóa: QA QC, Fuji IP cassette, cassette CR.

ABSTRACT

Quality Assurance (QA) of the linac is an importance step in radiotherapy. At the Bac Ninh General Hospital, procedures determine light and radiation field coincidence, radiation isocenter using Kodak film EDR2. With the development of X ray technology, DR and CR technology has completely replaced the classic technique, film washers and darkroom is no longer used in the hospital. Therefore, in this study, we investigated the use of Fuji IP cassettes for the verification of the coincidence of light field size and radiation field. We made a step-by-step, the first, we determined the SSD distance to obtain the distance 10 cm of graticule in image. The second, we surveyed with different heights of small lead wire, easy to observe lead marker in the image on the software. Finally, we checked the coincidence of light and radiation field. The results of the distance between the side of light and radiated fields are the maximum 1.1 mm and the minimum 0.2 mm. Conclusion, the inspection of the coincidence of light and radiation can use CR cassette in clinical QA, in addition we aim to test the radiation isocenter.

Key word: QA QC, Fuji IP cassette, cassette CR.

MỞ ĐẦU

Tại bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh, việc sử dụng cassette CR thực hiện chụp kiểm tra trường chiếu xạ trị đã được thực hiện thường quy với việc bổ sung lớp chì dày 1.2mm. Điều này đã góp phần khẳng định vị trí chiếu xạ, trường chiếu đúng so với lập kế hoạch xạ trị, góp phần đảm bảo chất lượng xạ trị^[1].

Ngoài chụp kiểm tra trường chiếu xạ trị, để đảm bảo chất lượng xạ trị còn cần rất nhiều yếu tố bao gồm con người, trang thiết bị, quy trình kỹ thuật theo các hướng dẫn của Hiệp hội Vật lý Y khoa Mỹ

(AAPM) tại các bản báo cáo 46 và 283^[1,2] cũng như các tổ chức khác.

Tại Việt Nam, việc thực hiện chương trình kiểm tra đảm bảo chất lượng tùy từng cơ sở mà thực thi ở các mức độ khác nhau. Với việc Thông tư 15/2017/TT-BKHCHN về việc Ban hành quy chuẩn kỹ thuật quốc gia đối với máy gia tốc tuyến tính dùng trong xạ trị kèm theo hướng dẫn thực hiện có hiệu lực từ 15/12/2018. Việc thực hiện bao gồm nhiều nội dung chuyên môn liên quan trong chương trình đảm bảo chất lượng máy gia tốc tuyến tính. Một nội dung trong tiêu chí là kiểm tra sự trùng khít của kích thước trường sáng và trường xạ. Theo hướng dẫn quy

¹ ThS. Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Bắc Ninh

² KS. Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Bắc Ninh

chuẩn cũng như quy trình kỹ thuật tại bệnh viện, việc thực hiện đánh giá sử dụng phim chuyên dụng Kodak EDR2, thực tế buồng tối tại bệnh viện và một số cơ sở x quang bên ngoài bệnh viện không còn sử dụng. Vì vậy chúng tôi tiến hành khảo sát sử dụng cassette CR thay thế từ kinh nghiệm thu được trong việc sử dụng chụp kiểm tra trường chiếu xạ trị.

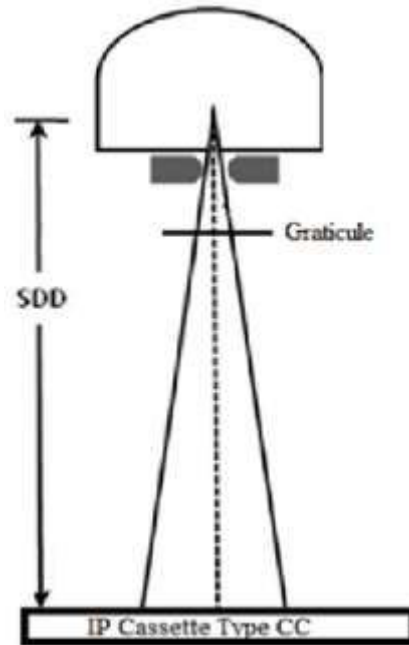
Qua tìm hiểu tài liệu, một số tác giả sử dụng cassette CR chụp kiểm tra trường chiếu như James R. Kerns, Aman Anand thực hiện kiểm tra bằng hai tấm CR trong đó một tấm bỏ lớp vỏ bảo vệ^[4]. Nhóm tác giả khác gồm Peace T, Subramanian B, Ravindran P thực hiện bằng sử dụng dây chì tạo viền trường sáng trên cassette CR^[5]. Ngoài một số tác giả khác còn sử dụng thiết bị chụp kiểm tra trường chiếu điện tử (EPID) hoặc detector mảng từ các nhà sản xuất thiết bị kiểm tra đảm bảo chất lượng^[3,6].

NỘI DUNG

Đối tượng và phương pháp

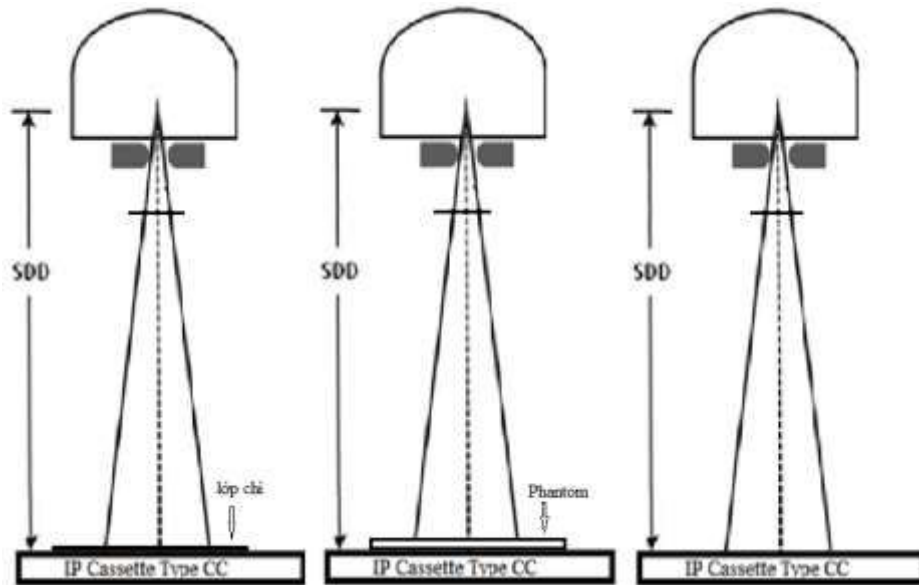
Đối tượng thực hiện kiểm tra là máy gia tốc Precise có mã số máy 153193 hãng Elekta tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh. Mức năng lượng sử dụng trong quá trình thực hiện là Check RG. Chúng tôi sử dụng cassette IP kiểu CC hãng Fuji có mã số A53501226C ST-VI với kích thước chiều dài 43cm, chiều rộng 35.5cm và độ dày 1.5cm cho thực hiện chụp ảnh kiểm tra.

Bước một, chúng tôi thực hiện khảo sát khoảng cách SSD để thu được hình ảnh có kích thước trường sáng trên phim là 10 x 10cm² khi mở trường chiếu 10 x 10cm² trên máy. Với phương pháp cũ sử dụng phim, kích thước trường sáng được coi là trùng với kích thước trường xạ để cho việc khảo sát độ trùng khớp do bề dày phim mỏng. Khi sử dụng cassette IP có bề dày lớn không thể lấy khoảng cách nguồn tới bề mặt SSD = 100cm cho thực hiện kiểm tra vì khoảng cách tạo ảnh kích thước trường sáng không đúng trên ảnh chụp. Vì vậy, cần thực hiện khảo sát này, sơ đồ thực nghiệm như trong hình 1. Trong đó lưới chia khoảng cách (Graticule) được gắn theo thiết kế đầu máy, tại SSD = 100cm, khoảng cách đối với hai dấu chì lớn là 10cm. Cassette IP được đặt tại các khoảng cách 98cm, 100cm, và 102cm. Liều chụp 1 Mu với trường 10 x 10cm² và 1 Mu với trường mở 20 x 20cm², đo kích thước hai dấu chì có khoảng cách 10cm tại SSD = 100cm trên phần mềm FCR View, kết quả thu được lưu và xử lý trên phần mềm excel.



Hình 1. Sơ đồ kiểm tra SSD để tạo ảnh kích thước 10 x 10cm²

Bước hai, chúng tôi hướng tới sử dụng dấu chì để đánh dấu trường sáng lên hình ảnh chụp trường xạ. Vì vậy sau khi thực hiện xác định được khoảng cách từ nguồn đến bề mặt cassette, chúng tôi thực hiện khảo sát với các dây chì có độ cao, 1mm, 2mm, 5mm, 10mm, 15mm, và 20mm đặt trên 1 tấm phantom SP34 hãng IBA dày 1cm hoặc 1 tấm chì dày 1.2mm hoặc không có vật liệu nào đặt trên cassette. Các dây chì được đặt sau cho bóng dây chì chỉ là một điểm trên vết gập của dây. Về mặt lý thuyết, các dây chì có độ cao càng lớn tạo vết sáng trên ảnh chụp càng lớn, nhưng trong thực tế độ cao càng lớn càng khó cố định dây chì để tạo bóng sáng là một điểm do dây chì mềm và có độ nghiêng. Chúng tôi thực hiện bước hai theo sơ đồ thực nghiệm như hình 2. Trong hình 2, chúng tôi có sử dụng Graticule trong thực hiện chụp. Lý do chúng thực hiện khảo sát với tấm phantom vì trong quy trình với phim, phantom được xếp chồng 1cm, 2cm, 3cm... trên phim. Chúng tôi cũng khảo sát với tấm chì vì trong thực tế tại cơ sở, chụp kiểm tra trường chiếu xạ trị có sử dụng tấm chì cho hình ảnh rõ nét hơn^[1]. Liều chụp 1 Mu với trường 10 x 10cm² và 1 Mu với trường mở 20 x 20cm², hình ảnh thu nhận được xử lý trên phần mềm FCR View, đo độ pixel tại các điểm dấu chì.



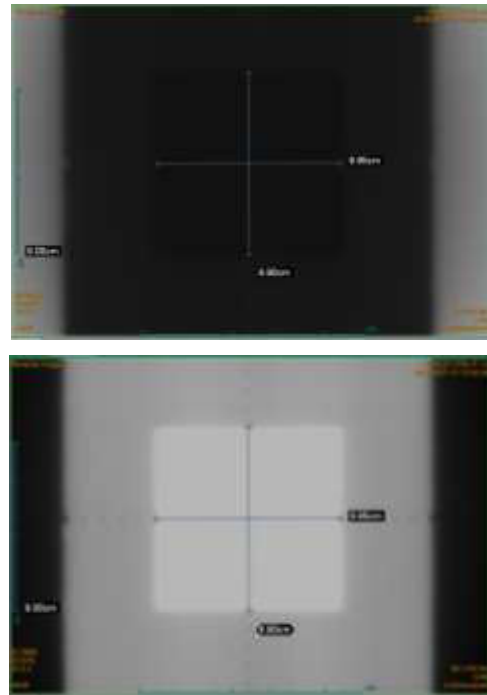
Hình 2. Xác định độ cao dây chì để quan sát trong các trường hợp

Bước 3, sau khi xác định được độ cao dây chì phù hợp, lựa chọn được cách thực hiện chụp kiểm tra phù hợp, chúng tôi thực hiện độ trùng khít trường sáng và trường xạ với trường khảo sát 10x10 cm² như bước hai theo cách phù hợp, trong đó không sử dụng Graticule, kết quả thu nhận được phân tích và xử lý trên phần mềm FCR View. Tiêu chuẩn đánh giá độ trùng khít giữa trường sáng và trường xạ theo khuyến cáo AAPM là $\leq 2\text{mm}$, tại Thông tư 15/2017/TT-BKHCHN $\leq 3\text{mm}$ đối với các trường chiếu có kích thước nhỏ hơn 20 x 20cm². Do việc xác định kích thước trường xạ vẫn còn có phần cảm tính, chúng tôi hướng tới xác định dựa trên sự biến thiên độ pixel tại biên bằng cách sử dụng phần mềm ImageJ. Phần mềm ImageJ là phần mềm xử lý hình ảnh dựa trên nền tảng Java được xây dựng, phát triển do Viện Y tế quốc gia Hoa Kỳ và phòng thí nghiệm dụng cụ quang học và tính toán thuộc đại học Wisconsin. Phần mềm được phát hành theo giấy phép mã nguồn mở và được tải từ địa chỉ <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>.

Kết quả và bàn luận

Qua thực nghiệm, theo bước 1, chúng tôi nghi nhận được kết quả hình ảnh chụp tại các khoảng cách SSD = 98 khác nhau theo bước 1 như hình 3. Với việc quan sát trực tiếp trên phần mềm như trong hình ảnh bên trái của hình 3, chúng tôi rất khó xác định được các dấu chỉ, vì vậy chúng tôi hiệu chỉnh quan sát theo hướng nghịch đảo có thể dễ dàng xác định được các dấu chỉ. Từ hình 3, chúng tôi nhận thấy rằng các dấu chỉ khoảng cách 1cm không quan

sát thấy tại miền chụp với giá trị 2 Mu, tại vùng 1 Mu có thể quan sát dễ dàng.



Hình 3. Tỷ lệ kích thước 10cm thu được trên ảnh chụp tại SSD = 98

Thực hiện tương tự như bước một tại SSD = 100cm và 102cm, chúng tôi thu được kết quả đo khoảng cách được cho trong bảng 1.

Bảng 1. Tỷ lệ độ dài 10cm trên trục X và Y tại SSD = 100cm thể hiện tại SSD khác nhau

SSD	100	102	98
Độ dài trục X	10.14	10.32	9.9
Độ dài trục Y	10.19	10.35	9.95

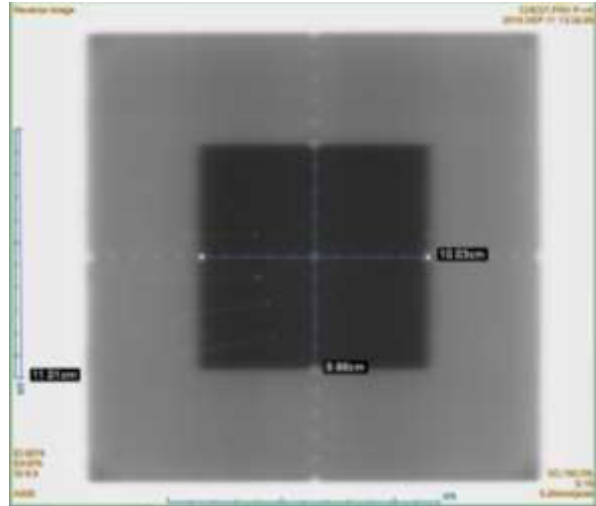
Từ bảng số liệu, chúng tôi xác định được khoảng cách SSD để thu nhận hình ảnh 10cm trên trục tại khoảng cách SSD = 100cm đạt 10cm trên hình ảnh là 98.58 ± 0.44 . Trong thực tế chúng tôi chọn thiết lập tại SSD = 98.6cm.

Tiếp theo, với các thực nghiệm tại bước hai với khoảng cách SSD = 98.6cm, chúng tôi xác định độ cao các dấu chì để dễ quan sát trong các trường hợp khác nhau. Với trường hợp thứ nhất, không bổ sung vật liệu che chắn bổ sung lên tấm cassette, các dấu chì được dán trực tiếp trên mặt cassette, kết quả thu được như hình 4.



Hình 4. Hình ảnh độ cao dấu chì với tình huống không bổ sung lớp che chắn

Từ hình 4 chúng tôi nhận thấy không thể quan sát được các dấu chì có các độ cao từ 1mm đến 20mm tại vùng chụp 2 Mu, tại vùng chụp 1 Mu có thể quan sát được các dây chì có độ dày 1mm. Với trường hợp thứ 2, bổ sung lớp phantom trên cassette, dấu chì được dán trên phantom, kết quả thu được chỉ có 2 vùng đen với cường độ khác nhau, không thể quan sát được các dấu chì. Với trường hợp thứ 3, bổ sung lớp chì dày 1.2mm trên cassette, chúng tôi thu được kết quả như hình 5.



Hình 5. Hình ảnh độ cao các dấu chì có sử dụng chì che chắn trên cassette

Từ hình 5 chúng tôi nhận thấy rằng có thể quan sát thấy dây chì tại các vùng chụp với liều 1 Mu hoặc 2 Mu, có thể quan sát các thấy các độ cao từ 1mm đến 20mm tại vùng biên miền chiếu giữa 1 Mu và 2 Mu và trong vùng 2 Mu. Kết quả tỉ lệ khoảng cách 10cm thu được trên ảnh có sự chênh lệch rất nhỏ (10.03cm và 9.98cm). Qua xử lý số liệu, kết quả độ cao dấu chì tương ứng với giá trị pixel trong trường hợp bổ sung lớp chì che chắn được cho trong bảng 2.

Bảng.2. Giá trị pixel của độ cao dấu chì trong trường hợp bổ sung lớp chì che chắn

Độ cao	2 mm	5 mm	10 mm	15 mm	20 mm
Pixel	710	694	689	660	641

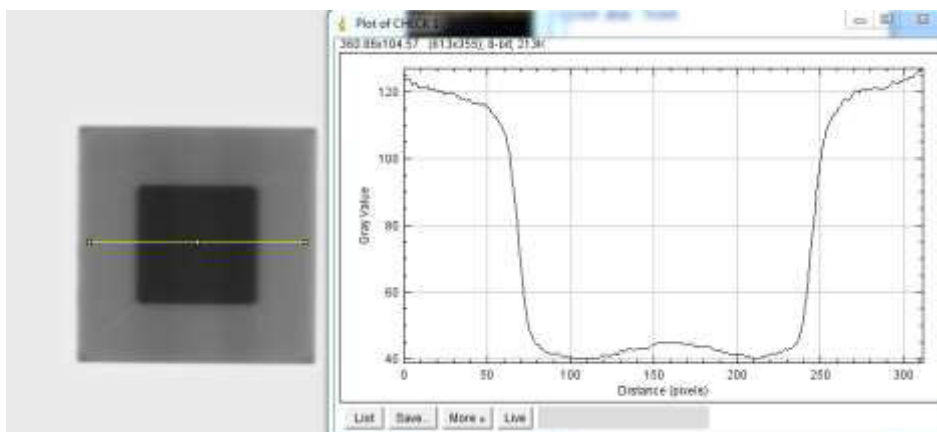
Từ bảng 2, chúng tôi nhận thấy dễ quan sát nhất với độ cao dấu chì 20mm. Vì vậy chúng tôi chọn độ cao này trong thực hiện chụp đánh giá trùng khít của kích thước trường sáng và trường xạ.

Cuối cùng, chúng tôi thực hiện chụp kiểm tra độ trùng khít của kích thước trường sáng và trường xạ, sử dụng dây chì độ cao 20mm, đặt tại góc trường sáng sao cho bóng độ cao dây chì gọn trong một điểm với trường mờ 10 x 10cm² trên lớp chì bổ sung trước tấm cassette. Khoảng cách từ SSD = 98.6cm tại mặt cassette, liều chiếu 1 Mu với trường mờ 10x10cm² và 1 Mu với trường mờ 20 x 20cm². Kết quả thu được hình ảnh như hình 6.



Hình 6. Ảnh chụp kiểm tra trùng khít kích thước trường sáng và trường xạ

Qua xử lý hình ảnh chúng tôi thu được kết quả độ lệch một cạnh giữa trường sáng và trường xạ tại cạnh lớn nhất 1.1mm, độ lệch nhỏ nhất 0.2mm. Độ lệch theo trục X là 1.13mm, độ lệch theo trục Y là 0.5mm. Do việc xác định kích thước có phần mang tính cảm tính cũng như việc xác định trên phim. Chúng tôi có sử dụng phần mềm ImageJ khảo sát thu được kết quả như hình 7. Do ảnh chụp chỉ là ảnh chụp màn hình nên tỉ lệ không đúng so với thực tế, từ hình ảnh xử lý có thể thấy rõ sự biến thiên quan vùng biên là khác nhau, từ đó có thể xác định chính xác hơn kích thước trường xạ bằng đúng cường độ 50% so độ lớn cực đại. Chúng tôi đang tìm cách xuất file dạng Dicom từ phần mềm FCR View, để từ đó có thể xác định chính xác hơn kích thước trường xạ trên phần mềm ImageJ.



Hình 7. Phân bố pixel theo đường thẳng trên ảnh chụp

Ngoài ra chúng tôi cũng khảo sát với xác định điểm đồng tâm trục quay bàn, collimator, có thể xác định dễ dàng với trường mở 20.2x40cm² quay mỗi góc 45⁰, phát liều 1 Mu, kết quả thu được tâm trường xạ và tâm cơ khí cùng nằm trong đường tròn có đường kính 1mm (hình 8). Còn xác định tâm cơ học của cần máy (gantry) và chuyển tâm cơ học lên hình ảnh chúng tôi vẫn đang tìm giải pháp.



Hình 8. Xác định điểm đồng tâm trường xạ khi quay collimator

KẾT LUẬN

Cassette IP sử dụng thuận lợi thay thế cho phim Kodak EDR2 trong quá trình thực hiện kiểm tra và đảm bảo chất lượng máy gia tốc. Việc sử dụng cassette có thuận lợi hơn trong việc lưu trữ và xử lý trực tiếp bằng phần mềm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Nguyễn Tiến Quân, Nguyễn Thị Minh, Nguyễn Văn Hòa, Bùi Quang Duy, Nguyễn Sỹ Càn, Trần Văn Giang(2018), Đánh giá sử dụng cassette IP hãng Fuji trong chụp kiểm tra trường chiếu xạ trị tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh, *Kỹ yếu hội nghị Vật lý Y khoa toàn quốc lần thứ 3*, NXB ĐHQG-HCM.

Tiếng Anh

1. AAPM (1994), Comprehensive QA for radiation oncology Report of AAPM Radiation Therapy

- Committee Task Group 40, Med Phys; 21 (4): 581-618.
2. AAPM (2016), The report of Task Group 100 of the AAPM: Application of risk analysis methods to radiation therapy quality management, Med Phys; 43 (7): 4209–4262.
 3. Christopher F Njeh, Blas Caroprese, Pushkar Desai(2012), A simple quality assurance test tool for the visual verification of light and radiation field congruent using electronic portal images device and computed radiography, Radiat Oncol, 7: 49.
 4. James R. Kerns, Aman Anand (2013), The use of computed radiography plates to determine light and radiation field coincidence, Med Phys, 40(11): 111707.
 5. Peace T, Subramanian B, Ravindran P (2008), An experimental study on using a diagnostic computed radiography system as a quality assurance tool in radiotherapy, Australas Phys Eng Sci Med, 31(3):226-34.
 6. PTW (2013), Product Solutions for LINAC QA Overview.

KHẢO SÁT SUẤT LIỀU VÀ HOẠT ĐỘ PHÒNG XẠ TRƯỚC KHI XUẤT VIỆN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA ĐIỀU TRỊ BẰNG I-131 LIỀU CAO TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN ĐỨC VỊ¹, NGUYỄN HUỖNH KHÁNH AN², PHAN THẾ SUNG³,
VÕ KHẮC NAM⁴, TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH⁵

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là bệnh lý ung thư hệ nội tiết thường gặp nhất^[6]. Theo Globocan 2012, ung thư giáp là loại ung thư đứng hàng thứ 8 ở cả hai giới. Trong đó, hơn 90% ung thư tuyến giáp thuộc loại biệt hóa tốt^[4,6]. Ngày nay, việc điều trị chủ yếu vẫn là phẫu thuật và điều trị bổ túc sau mổ với I-131^[6].

I-131 lần đầu tiên được sử dụng vào năm 1943^[3] để điều trị các bệnh lý tuyến giáp: ung thư tuyến giáp và cường giáp. Qua hơn nửa thế kỷ sử dụng, con người đã có nhiều hiểu biết sâu hơn về I-131 và ứng dụng chúng một cách thành công nhằm điều trị bệnh, đồng thời những hiểu biết này cũng giúp chúng ta ngăn chặn những nguy hại do bức xạ của I-131.

Theo quy định hiện hành trên thế giới áp dụng của IAEA số 63^[5], bệnh nhân điều trị I-131, khi xuất viện, ngưỡng liều của bệnh nhân phải dưới mức 1110MBq^[2] mới được trở về cách ly tại cộng đồng. Dựa vào các tiêu chuẩn về ngưỡng liều phóng xạ quốc tế, từ đầu những năm 1999- 2000, Chính phủ Việt Nam đã ban hành thông tư liên tịch số 2237/1999/TTLT-BKHCNMT-BYT của Bộ Y Tế - Bộ Khoa học Công nghệ về việc Hướng dẫn việc thực hiện an toàn bức xạ trong y tế, ban hành ngày 28/12/1999^[1] và đã được sửa đổi bổ sung nhiều lần, như sau:

Phụ lục 6: Mức hoạt độ phóng xạ cực đại đối với bệnh nhân điều trị được phẩm phóng xạ được xuất viện.

Nuclide phóng xạ	Hoạt độ (MBq)
Iode 131	1100

Quyết định số 5204/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bằng Y học hạt nhân”, ban hành ngày 18/12/2014: Người bệnh xuất viện khi hoạt độ phóng xạ trong cơ thể còn < 30mCi tính theo lý thuyết hoặc suất liều cách người bệnh 1 mét ≤ 50μSv/h hoặc ≤ 5mR/h (Mục Điều trị ung thư tuyến giáp bằng ¹³¹I: 4.4.f Người bệnh xuất viện)^[1]

Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào cho thấy các quy định hiện hành tại Việt Nam có đảm bảo được an toàn bức xạ từ I-131 bởi một trong những nguồn nhiễm phóng xạ I-131 quan trọng nhất chính là từ bệnh nhân, đặc biệt là các bệnh nhân điều trị I-131 liều cao. Dựa vào các yếu tố trên, nhằm khảo sát suất liều phóng xạ của các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa được điều trị với I-131 liều cao chúng tôi thực hiện nghiên cứu khảo sát này.

PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả thực tiễn tại Khoa YHHN trong suốt quá trình điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt với I-131 liều cao trong suốt năm 2017 nên chúng tôi dự tính chọn mẫu nghiên cứu là toàn bộ các bệnh nhân điều trị có chỉ định I-131 liều cao. Tuy nhiên, trong số 841 ca điều trị, chúng tôi quyết định loại 22 bệnh nhân điều trị I-131 với liều dưới 100mCi do các bệnh nhân này đa phần là các bệnh nhân dưới 18 tuổi và không có bệnh nhân nào uống I-131 liều dưới 100mCi phải lưu lại theo dõi sau 48 giờ cách ly tại bệnh viện. Điều này giúp dân số tính thống nhất hơn. Vậy trong nghiên cứu chúng tôi có 819 bệnh nhân.

¹ Kỹ sư Vật lý Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² BS. BSDT Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

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

⁴ ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Y học Hạt nhân, Điều hành Khoa - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁵ TS.BS. Trưởng Khoa Xạ 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM, Trưởng Bộ môn Ung thư - ĐHYD TP.HCM

Sau khi uống I-131 liều cao, bệnh nhân được lưu lại cách ly tại khoa YHHN 48 giờ, khi đã đủ thời gian lưu bệnh, chúng tôi thực hiện đo suất liều để tính ra hoạt độ còn trong người bệnh nhân ở thời điểm hiện tại. Chúng tôi lưu lại thông tin bệnh nhân, đọc và nghiên cứu hồ sơ bệnh án, ghi lại liều I-131, các thông số về suất liều và hoạt độ và xem kết quả xạ hình toàn thân sau điều trị của bệnh nhân sau đó thực hiện thống kê và phân tích sau.

Quy trình đo suất liều bệnh nhân I-131 liều cao trước khi xuất viện

Nhân viên an toàn bức xạ là người kiểm tra hoạt độ phóng xạ còn lại trong người bệnh nhân trước khi xuất viện. Bệnh nhân đứng thẳng tại vạch quy định cách máy đo 1m, hai tay xuôi xuống. Sau khi đeo găng tay, áo chì, khẩu trang đứng sau tấm chì, nhân viên dùng máy đo liều đã được kiểm chuẩn đặt đầu dò detector cách bệnh nhân ở khoảng cách 1m, rà từ đầu xuống tới bàn chân, ghi lại suất liều tại vị trí có suất liều cao nhất.

Chúng tôi tính hoạt độ trong người bệnh nhân ra viện theo công thức sau:

$$A_2 = \frac{A_1 \times D_2}{D_1} [5]$$

Trong đó:

A₁: Hoạt độ liều điều trị (mCi).

A₂: Hoạt độ trong người bệnh nhân khi ra viện (mCi).

D₁: Suất liều đo bệnh nhân ngay sau khi uống thuốc (μSv/h).

D₂: Suất liều đo bệnh nhân chuẩn bị ra viện (μSv/h).

Sau khi tính ra hoạt độ còn lại theo đơn vị mCi, chúng tôi nhân hoạt độ đo được với 37 để ra được hoạt độ I-131 theo đơn vị MBq. Hoạt độ của bệnh nhân phải nhỏ hơn 1110 MBq mới được xuất viện. Nếu hoạt độ hiện tại A₂ tính ra được lớn hơn 1110MBq, bệnh nhân được giữ lại thêm 1 ngày. Sau 24 giờ, lại được tiếp tục thực hiện quá trình trên, chỉ khi nào bệnh nhân có hoạt độ nhỏ hơn 1110MBq mới được xuất viện.

KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Tổng quan

Trong năm 2017, có lượt uống I-131 liều cao (liều cao hơn 30mCi) với các đặc điểm sau:

Bảng 1. Đặc điểm tổng quan

Đặc điểm	Số liệu (n (%))
Nam	177 lượt (21.6)
Nữ	642 lượt (78.4)
Tuổi trung bình	43.8 tuổi (từ 16-68 tuổi)
Liều 100mCi	435 lượt (53.1)
Liều 150mCi	349 lượt (42.6)
Liều 200mCi	35 lượt (4.2)
Lưu lại	09 lượt (1.1)

Như vậy, trong số 819 lượt uống I-131 liều cao (100mCi trở lên) trong năm 2017 có số lượt uống I-131 liều 100mCi là lớn nhất, chiếm hơn một nửa số lượt, còn số lượt uống I-131 liều 200mCi đứng thứ hai, thấp nhất là số lượt uống liều 200mCi. Với số lượt bệnh nhân lưu lại rất thấp, chỉ có 9 lượt chiếm khoảng 1% tổng số lượt điều trị I-131 từ 100mCi.

Các số liệu cụ thể đối với các liều I-131 100mCi, 150mCi, 200mCi

Liều 100mCi

Trong số 435 lượt uống I-131 liều 100mCi, có những bệnh nhân điều trị lần đầu và cũng có những bệnh nhân đã điều trị nhiều đợt, ta có:

Bảng 2. Số liệu của các lượt uống I-131 liều 100mCi

Lần	Số lượt	Suất liều trung bình D2 (μSv/h)	Hoạt độ trung bình còn lại A ₂ (MBq)
1	205	16.9	345.8
2	101	11.5	233.8
3	40	9.7	205.1
4	35	8.4	173.8
5	18	8.1	163.7
6	8	8.5	176.7
7	8	7.6	156.0

Đối với liều 100mCi, chiếm hơn một nửa số lượt uống I-131 liều cao trong năm 2017, các lượt uống lần đầu tiên cao nhất (205 lượt) có suất liều trung bình cao nhất (16.9μSv/h) và hoạt độ trung bình cao nhất (345.8 MBq). Đồng thời với các lượt uống các lần 2, 3, 4, 5, 6, 7 giảm dần tuy có sự tăng nhẹ ở lần 6 tuy nhiên không đáng kể. Điều này cho thấy ở các bệnh nhân uống I-131 liều cao từ lần đầu tiên qua đến lần thứ hai trở đi có sự sụt giảm đáng kể hoạt độ trung bình.

Liều 150mCi

Tương tự, đối với 349 lượt uống I-131 liều 150mCi, ta có bảng sau:

Bảng 3. Số liệu của các lượt uống I-131 liều

Lần	Số lượt	Suất liều trung bình D ₂ (μSv/h)	Hoạt độ trung bình còn lại A ₂ (MBq)
1	58	33.5	687.1
2	65	14.2	293.7
3	43	12.3	256.9
4	39	13.5	278.0
5	46	10.7	224.7
6	33	13.3	279.0
7	19	9.6	195.3

Khi khảo sát số liệu của các lượt uống I-131 liều 150mCi, có số lượt uống thấp hơn liều 100mCi, với số lượt uống lần thứ 2 cao nhất (65 lượt) nhưng với suất liều trung bình cao nhất (33.5μSv/h) và hoạt độ trung bình (687.1MBq) cao nhất ở các bệnh nhân uống lần đầu tiên. Và qua đến các lần uống sau, từ lần 2 trở đi, suất liều và hoạt độ đều giảm rất đáng kể (687.1 MBq →293.7MBq→256.9 MBq...). Tuy cũng có tăng hoạt độ trung bình ở lần 5 nhưng không đáng kể.

Liều 200mCi

Đối với các lượt uống I-131 liều 200mCi, ta có bảng sau:

Bảng 4. Số liệu của các lượt uống I-131 liều 200mCi

Lần	Số lượt	Suất liều trung bình D ₂ (μSv/h)	Hoạt độ trung bình còn lại A ₂ (MBq)
1	1	124	2364.9
2	5	34	675.6

3	6	19.6	378.7
4	9	21.9	448.5
5	5	17.1	335.1
6	3	21.7	467.6
7	2	22.3	451.3

Suất liều và hoạt độ của các bệnh nhân bị lưu lại, không thể xuất viện:

Có tổng cộng 9 lượt điều trị bệnh nhân không thể xuất viện, chiếm 1.07% số lượt điều trị liều cao trong năm 2017. Trong đó:

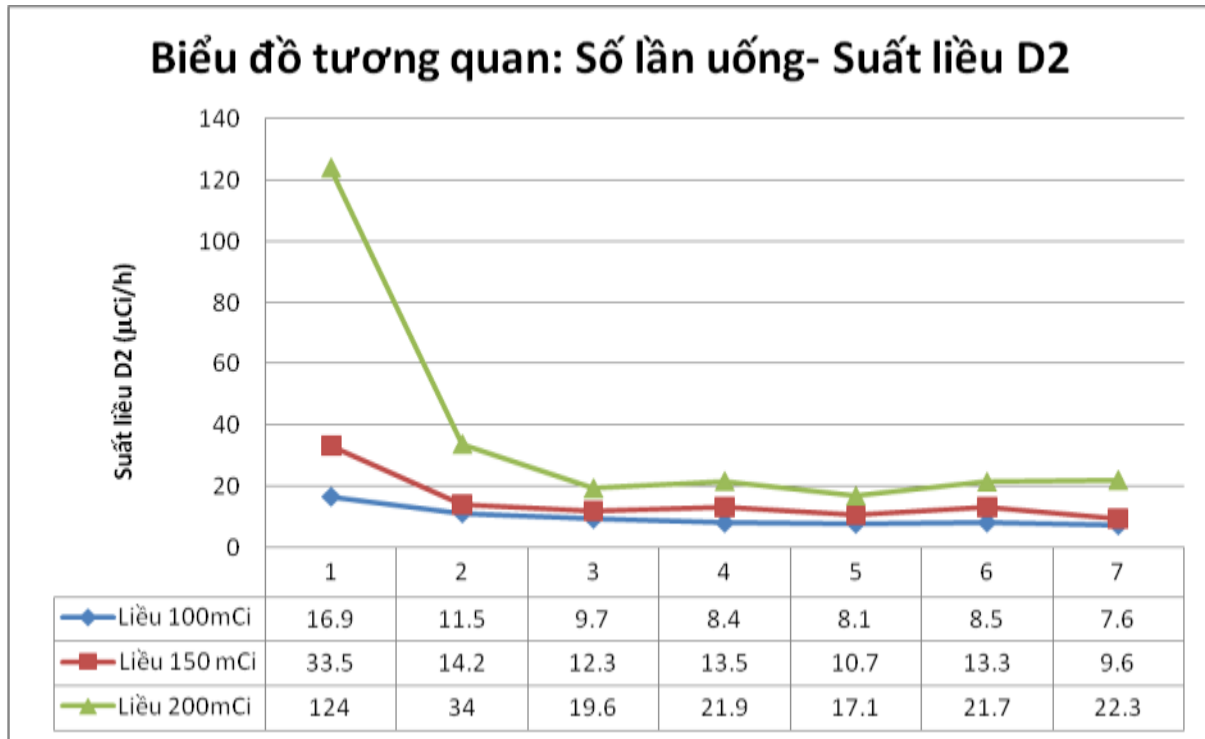
Bảng 5. Số liệu của các lượt uống không thể xuất viện

Liều	Số lượt lưu lại	Suất liều trung bình D ₂ (μSv/h)	Hoạt độ trung bình còn lại A ₂ (MBq)
Liều 100mCi	2	68.5	1384.6
Liều 150mCi	6	94.3	1790.7
Liều 200mCi	1	124	2364.9

Đối với các trường hợp lưu lại không thể xuất viện, có tổng cộng 9 lượt bệnh nhân, trong đó có 6 trường hợp uống liều 150mCi, 1 lượt uống liều 200mCi đặc biệt đã đề cập ở trên, và chỉ có 2 lượt uống liều 100mCi. Trong đó, suất liều và hoạt độ trung bình cao nhất ở liều 200mCi và thấp nhất là liều 100mCi. Từ đó, ta có thể nhận thấy các lượt uống từ 150mCi trở lên có khả năng phải lưu lại cao hơn các liều 100mCi.

Tương quan giữa số lần uống và suất liều D₂ còn lại sau 48 giờ

Đối với suất liều đo được sau khi lưu bệnh nhân lại 48 giờ, ta có mối tương quan với số lần uống I-131 như sau:



Đối với biểu đồ 1, ta nhận thấy suất liều uống lần đầu của các lượt uống I-131 liều cao xếp theo thứ tự là 200mCi lớn nhất đến liều 150mCi và cuối cùng là liều 100mCi. Qua lần uống thứ hai, suất liều các liều sụt giảm, tuy nhiên vẫn giữ theo thứ tự trên. Giảm nhiều nhất phải kể đến liều 200mCi, giảm chỉ còn khoảng một phần ba so với lần đầu tiên (27.4%) và liều 150mCi giảm còn chỉ khoảng chưa đến một nửa (42.3%) so với suất liều trung bình lần đầu tiên. Còn liều 100mCi giảm thấp nhất, còn tới hai phần ba (68.0%) suất liều ban đầu.

Qua các lần từ lần hai trở đi, suất liều về cơ bản cũng có giảm ở các liều, tuy nhiên mức độ giảm không nhiều như với lần thứ hai so với lần đầu. Có sự tăng nhẹ suất liều ở các lần uống thứ sáu của các liều, nhưng không đáng kể, về tổng quát, qua số lần uống càng nhiều, suất liều trung bình của bệnh nhân liều cao từ 100mCi vẫn giảm dần.

Điều này có thể giải thích do qua các đợt uống I-131 trước, tổng lượng tế bào hấp thu I-131 đã bị tiêu diệt bớt dẫn đến các lần uống I-131 sau lượng I-131 được hấp thu vào giảm đi, và một phần từ việc bệnh nhân sau các đợt uống I-131 đầu tiên đã có kinh nghiệm và tuân thủ các hướng dẫn về sinh hoạt khi uống I-131 liều cao nhằm giúp I-131 đào thải nhanh hơn.

Bảng 6. Vị trí hấp thu I-131 và suất liều đo được

Vị trí hấp thu I-131	D2 (µSv/h)	Số ca
Âm tính	9.8	104
Tuyến giáp	13.4	76
Hạch trung thất	11	132
Hạch cổ	20.5	8
Phổi	16	124
Xương	22.7	32
Tuyến giáp-Hạch trung thất	14.8	61
Tuyến giáp-Hạch cổ	18.4	116
Tuyến giáp-Phổi	15.2	56
Tuyến giáp-Xương	19	3
Tuyến giáp-Hạch trung thất-Hạch cổ	31.9	11
Tuyến giáp-Hạch trung thất-Phổi	28.9	6
Tuyến giáp-Hạch cổ -Phổi	20.6	17
Hạch trung thất - Phổi	16.7	2
Hạch trung thất - Xương	47	1

Tương quan giữa vị trí hấp thu I-131 và suất liều đo được.

Khi khảo sát đến tương quan giữa vị trí hấp thu I-131 và suất liều đo được, ta nhận thấy suất liều trung bình D₂ gần như không phụ thuộc vào vị trí hấp thu I-131 trên người bệnh. Tuy nhiên đối với

những ca hấp thụ I-131 vào trung thất và xương suất liều D_2 đo được cao nhất ($47\mu\text{Sv/h}$) tuy nhiên chỉ có 1 trường hợp và cao thứ hai là các lượt uống có hấp thụ vào tuyến giáp và hạch trung thất ($31.9\mu\text{Sv/h}$) và cũng đáng ghi nhận với các lượt uống I-131 có hấp thụ vào phổi, hạch trung thất và tuyến giáp có hoạt độ trung bình là $28.9\mu\text{Sv/h}$ cao thứ 3. Và giữa các vị trí khác dường như sự chênh lệch suất liều không đáng kể lắm từ $11\mu\text{Sv/h}$ đến $22.7\mu\text{Sv/h}$ và với những trường hợp kết quả xạ hình toàn thân âm tính ta có suất liều đo được trung bình D_2 thấp nhất ($9.8\mu\text{Sv/h}$).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu khảo sát trên, chúng tôi nhận thấy suất liều trung bình D_2 và hoạt độ trung bình A_2 giảm dần khi số lần uống tăng dần. Các lượt uống I-131 liều từ 150mCi trở lên có khả năng phải lưu bệnh nhân lại theo dõi cao hơn các lượt uống liều 100mCi . Suất liều đo được D_2 phụ thuộc vào số lần uống thuốc và hoạt độ liều uống nhưng không phụ thuộc rõ ràng vào vị trí di căn trên người bệnh, với vị trí di căn xương, phổi có suất liều cao. Tuy nhiên, do

nghiên cứu này còn thiếu sự đồng nhất giữa số lượt uống các loại liều I-131 nên cần thời gian tổng hợp nhiều hơn để cho ra các kết luận sâu hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nam, C.p.V., THÔNG TƯ LIÊN TỊCH Hướng dẫn việc thực hiện an toàn bức xạ trong y tế. 1999.
2. Beierwaltes, W.H., *Consolidated Guidance About Materials Licenses*.
3. Beierwaltes, W.H. *The history of the use of radioactive iodine*. in *Seminars in nuclear medicine*. 1979. Elsevier.
4. Brady, P.a., *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 2013.
5. IAEA, *Safety Reports Series No. 6 3 Release of Patients After Radionuclide Therapy With contributions from the ICRP*. 2009.
6. NCCN, *NCCN guideline thyroid cancer*. 2017.

KHẢO SÁT QUY TRÌNH LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ CỔ TỬ CUNG BẰNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ NGOÀI KẾT HỢP VỚI XẠ TRỊ ÁP SÁT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGÔ TRUNG NGHĨA¹, ÂU DUY TÂN²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát quy trình lập kế hoạch xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, đánh giá sự tối ưu của quy trình và tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng điều trị. Đồng thời làm rõ tầm quan trọng của việc kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát trong điều trị ung thư cổ tử cung.

Đối tượng, phương pháp: Tiến hành nghiên cứu lý thuyết về ung thư cổ tử cung, về quy trình xạ trị và lập kế hoạch xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, nghiên cứu và đưa ra những dẫn chứng về tầm quan trọng của việc kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát cho bệnh ung thư cổ tử cung.

Tiến hành thực nghiệm so sánh kế hoạch xạ trị ngoài đơn thuần với kế hoạch xạ trị kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát để đánh giá độ tối ưu giữa hai kế hoạch, thống kê hồi cứu 99 ca bệnh (từ tháng 11/2017 – 3/2018) đã được điều trị bằng phác đồ xạ trị kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát để đánh giá chất lượng các kế hoạch đã được lập, rút ra các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng điều trị.

Kết quả: Kế hoạch 1: Xạ trị ngoài bằng kỹ thuật 3D-CRT kết hợp với xạ trị áp sát.

Liều tối đa vào PTV là 50,6Gy, liều tối thiểu vào PTV là 39,0Gy, liều tối đa vào bàng quang là 51,4Gy, liều tối đa vào trực tràng là 49,8Gy. Quan sát biểu đồ DVH, đối chiếu với giới hạn liều vào bàng quang, trực tràng, ta nhận thấy bàng quang, trực tràng đều nằm trong ngưỡng an toàn. Như vậy, xạ trị ngoài hoàn toàn đạt yêu cầu đặt ra về liều vào cơ quan lành.

Các điểm bàng quang, trực tràng đều đạt yêu cầu về liều xạ trị áp sát theo ICRU 38 ($\leq 5,6$ Gy).

Khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát, liều vào bướu lên đến hơn 68 Gy, nhưng vẫn đạt các tiêu chuẩn của ICRU 62, 38; cơ quan lành vẫn được bảo vệ tốt theo tiêu chuẩn.

Kế hoạch 2: Xạ trị ngoài bằng kỹ thuật 3D-CRT đơn thuần

Liều tối đa vào PTV là 102,9%, liều tối thiểu vào PTV là 95%. Dựa theo tiêu chuẩn của ICRU 62: liều vào PTV phải đạt từ 95% đến dưới 107%. Như vậy kế hoạch Đợt 1A hoàn toàn đạt yêu cầu về liều vào bướu. Tuy nhiên, quan sát biểu đồ DVH, ta thấy trực tràng đã nhận liều vượt quá giới hạn liều vào thể tích. Đối chiếu với liều giới hạn đối với trực tràng là $V_{50} < 50\%$, nghĩa là thể tích trực tràng nhận liều 50Gy phải dưới 50%. Ở Đợt 1A, V_{50} của trực tràng đã lên đến 100%, trực tràng đã hoàn toàn bị quá liều, không thể tiếp tục nâng liều vào bướu được nữa do có thể gây biến chứng nghiêm trọng cho trực tràng, vì vậy không cần đánh giá đợt bổ sung.

Thống kê hồi cứu: Tổng liều cực tiểu vào bướu đều đạt trên 68Gy, nghĩa là liều trung bình vào bướu có khả năng đạt từ 70 đến hơn 80Gy, chất lượng kiểm soát bướu được nâng cao rất nhiều so với chỉ xạ trị ngoài đơn thuần.

Tổng liều cực đại vào bàng quang và trực tràng đa số đều nằm dưới ngưỡng tổng liều giới hạn. Như vậy có nghĩa là liều trung bình vào bàng quang, trực tràng khi xạ trị kết hợp đều thấp hơn chuẩn vì ngay cả giá trị cực đại cũng chưa vượt qua chuẩn. Hiệu quả kiểm soát cơ quan lành đạt chất lượng cao. Như vậy có thể đánh giá được kế hoạch điều trị kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh đạt chất lượng cao.

¹ KS. Phó Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² CNVL. Trường Đại Học Khoa học Tự nhiên - ĐHQG-TP.HCM

Kết luận: Quy trình lập kế hoạch xạ trị ngoài, xạ trị áp sát tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh cho ra được những kế hoạch điều trị đạt tiêu chuẩn của ICRU 62, ICRU 38.

Tỷ lệ đạt chuẩn của kế hoạch xạ trị tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh ở mức cao.

Với kế hoạch xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát, liều vào bướu đạt được rất cao, liều tối thiểu vào bướu đã lên đến 68,8Gy nhưng bàng quang và trực tràng vẫn đạt liều dưới ngưỡng xảy ra biến chứng.

Kế hoạch xạ trị ngoài đơn thuần với kỹ thuật 3D-CRT chỉ nâng liều vào bướu lên được tới khoảng 68 - 70Gy (theo lý thuyết), tuy nhiên khi thực nghiệm chỉ mới 60Gy đầu tiên thì trực tràng đã vượt quá liều xảy ra biến chứng, do đó không thể tiếp tục nâng liều vào bướu.

Kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát trong điều trị ung thư cổ tử cung sẽ cho hiệu quả tối ưu hơn chỉ xạ ngoài đơn thuần: liều vào bướu cao, liều vào cơ quan lành đạt chuẩn. Do đó, các cơ sở xạ trị ở Việt Nam không có máy xạ trị áp sát, sau khi xạ trị ngoài cho bệnh nhân nên chuyển bệnh nhân tới các cơ sở có xạ trị áp sát để tiếp tục điều trị.

ABSTRACT

Survey on the treatment planning process of treating cervical cancer by external radiotherapy combined with internal radiotherapy at Ho Chi Minh City - Oncology Hospital

Target: Survey on the treatment planning process by radiation therapy for patients with cervical cancer at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital, evaluating the optimum procedure and understanding the visual factors which affects the quality of treatment. At the same time, the importance of incorporating external radiotherapy and internal radiotherapy in treatment of cervical cancer is highlighted.

Objects, methods: Conducting theoretical research on cervical cancer, radiotherapy procedure and planning process of external radiotherapy in combination with internal radiotherapy for patients with cervical cancer at Ho Chi Minh City Oncology Hospital, study and provide evidence of the importance of incorporating external radiotherapy and internal radiotherapy for cervical cancer.

Experiments was conducted to compare between the external radiotherapy plan and the plan combining external and internal radiotherapy to evaluate the optimum between the two plans. 99 case which was treated with combination of external and internal radiotherapy (from November - 2017 to March - 2018) was studied to assess the quality of the plans and its affected factors.

Results:

- Plan 1: External radiotherapy with 3D-CRT combined with internal radiotherapy.

The maximum dose on PTV was 50.6Gy, the minimum dose on PTV was 39.0Gy, the maximum dose in the bladder was 51.4Gy, the maximum dose on the rectum was 49.8Gy. Observing the DVH histogram, compared to the dose limit on the bladder and rectum, we find that the two organs are within the safety threshold. As such, external radiotherapy completely satisfies the dose requirements in healthy organs.

Bladder and rectal points meet ICRU 38 (≤ 5.6 Gy) requirements.

When combining external radiotherapy and internal radiotherapy, the dose entering the tumor is greater than 68Gy, but still meets the criteria of ICRU 62, 38. Healthy organs are still well protected by standard.

- Plan 2: External radiotherapy with 3D-CRT alone.

The maximum dose on PTV is 102.9%, the minimum dose on PTV is 95%. Based on ICRU 62 standard: PTV dose must be between 95% and 107%. Therefore, stage 1A completely fulfills the dose requirement on tumors. However, observing the DVH histogram, the rectum has received a dose that exceeds the limit on volume. Comparing with the rectal limit dose of V50 is $<50\%$, meaning that the rectal volume receiving 50Gy should be less than 50%. At Stage 1A, rectal V50 is up to 100%, the rectum was completely overdose, and we can not continue to increase the dose in the hump anymore because it can cause serious complications in the rectum, therefore we no need to evaluate additional stage.

•Retrospective statistics: The total minimal dose to the tumor was above 68Gy, meaning that the average dose in the tumor was 70 to 80Gy, and the tumor control quality was much higher than the external radiotherapy alone.

The maximal dose in the bladder and rectum is almost all under the total dose limit. This means that the average dose in the bladder, rectum when radiotherapy combined is lower than the standard because even the maximum value has not exceeded the standard. The effect of controlling organs reaches high quality. Therefore, it is possible to evaluate the plan of treatment with combination of external radiotherapy and internal radiotherapy at Ho Chi Minh City Oncology Hospital resulted in high quality.

Conclusion: *The external and internal radiotherapy planning process at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital, provides treatment plans that meet the standards of ICRU 62, ICRU 38.*

The ratio of meeting standard of radiation treatment at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital is high.

With the combination of external and internal radiotherapy, the dose to the tumor is very high, the minimal dose in the tumor is up to 68.8Gy but the bladder and rectum still reach the dose below the level of complications.

External radiotherapy alone with 3D-CRT only increased the dose to 68-70Gy (theoretically), but when the first 60Gy was performed, the rectum exceeded the dose level of complications, therefore, we can not continue to increase the dose to tumors.

The combination of external radiotherapy and internal radiotherapy in the treatment of cervical cancer will be more effective than the external radiotherapy alone: the dose in the tumor is high, the dose to the healthy organs reach standard. Therefore, radiotherapy facilities in Vietnam which do not have internal radiotherapy machines, after the external radiotherapy for patients should transfer them to internal radiotherapy facilities to continue the treatment process.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là một bệnh nguy hiểm, nằm trong nhóm đầu về các bệnh ung thư thường gặp ở phụ nữ Việt Nam. Tại thành phố Hồ Chí Minh, ung thư cổ tử cung là ung thư thường gặp ở nữ với xuất độ 16,5/100000 năm 2003^[2]. Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh mỗi năm điều trị hơn 1000 ca ung thư cổ tử cung mới^[1].

Xạ trị từ lâu đã là một mô thức quan trọng trong điều trị ung thư cổ tử cung. Cùng với sự tiến bộ của khoa học - kỹ thuật, xạ trị ngày càng có thêm những bước tiến mới về công nghệ và chất lượng điều trị. Nếu trước đây bệnh nhân ung thư cổ tử cung chỉ được xạ trị ngoài bằng kỹ thuật 2D có kế hoạch điều trị dựa vào hình ảnh X quang với nhiều hạn chế về việc đánh giá liều vào bướu, cơ quan lành thì hiện nay, chúng ta đã có thể đánh giá liều của vùng thể tích điều trị với những kế hoạch được lập từ hình ảnh mô phỏng 3D. Nếu trước đây bệnh nhân phải mất nhiều giờ xạ trị áp sát với máy xạ trị suất liều thấp thì hiện nay, bệnh nhân chỉ mất vài phút cho một lần xạ trị áp sát với máy suất liều cao. Để có kết quả điều trị tốt nhất cho bệnh nhân, cho dù là kỹ thuật xạ trị nào thì cũng cần thiết có một quy trình điều trị chuẩn được xem xét và đánh giá tối ưu. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu để khảo sát quy trình lập kế hoạch xạ trị tại các cơ sở xạ trị.

Sự phát triển của kỹ thuật xạ trị ngoài với khả năng điều biến cường độ chùm tia, với sự hướng dẫn của hình ảnh trong lúc xạ đã mang lại nhiều kết

quả vượt trội trong điều trị: tăng liều vào bướu, giảm liều vào cơ quan lành đã mở ra cơ hội cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung: liệu có cần phải làm thủ thuật khó chịu gắn bộ dụng cụ xạ trị áp sát cho mỗi lần xạ, hay đã đến lúc xạ trị ngoài sẽ thay thế hoàn toàn xạ trị áp sát trong điều trị ung thư cổ tử cung?

Trả lời cho câu hỏi: Liệu xạ trị ngoài có thể thay thế được hoàn toàn xạ trị áp sát trong xạ trị ung thư cổ tử cung? Nhóm tác giả sẽ khảo sát quy trình lập kế hoạch xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, đánh giá sự tối ưu của quy trình và tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng điều trị. Đồng thời, sẽ làm rõ tầm quan trọng của việc kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát trong điều trị ung thư cổ tử cung.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP

Tiến hành nghiên cứu lý thuyết về ung thư cổ tử cung, về quy trình xạ trị và lập kế hoạch xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, nghiên cứu và đưa ra những dẫn chứng về tầm quan trọng của việc kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát cho bệnh ung thư cổ tử cung. Nhóm tác giả cũng sẽ tiến hành thực nghiệm so sánh kế hoạch xạ trị ngoài đơn thuần với kế hoạch xạ trị kết hợp để đánh giá độ tối ưu, thống kê 99 ca bệnh đã được điều trị bằng phác đồ xạ trị kết hợp để đánh giá chất lượng các kế hoạch đã được lập, rút ra các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng điều trị.

Kế hoạch 1: Xạ trị ngoài bằng kỹ thuật 3D-CRT kết hợp với xạ trị áp sát

Đợt 1: xạ ngoài toàn vùng chậu 40Gy, phân liều 2Gy, sử dụng 4 trường chiếu A0, P180, L90, R270.

Đợt bổ sung (Boost): Xạ ngoài 10Gy, phân liều 2Gy, dùng 2 trường chiếu A0 và P180, che chì giữa bề ngang 4cm dọc thân bệnh nhân nhằm mục đích xạ đủ liều vào hạch, bảo vệ phần lớn bàng quang, trực tràng.

Tổng cả 2 đợt: Cộng đợt 1 và Boost để đánh giá liều cực đại vào bướu, bàng quang trực tràng.

Xạ trị áp sát: Gồm 3 lần xạ, mỗi lần xạ phân liều 7Gy áp vào điểm A, mỗi lần xạ cách nhau 1 tuần. Bắt đầu xạ trị áp sát khi kết thúc xạ trị ngoài.

Kế hoạch 2: Xạ trị ngoài bằng kỹ thuật 3D-CRT đơn thuần

Đợt 1A: Xạ ngoài toàn vùng chậu 60Gy, phân liều 2Gy, sử dụng 4 trường chiếu A0, P180, L90, R270.

Đợt bổ sung (BoostA): Thu nhỏ PTV, thu nhỏ trường chiếu tập trung liều vào cổ tử cung, tổng liều 8Gy, phân liều 2Gy, sử dụng 4 trường chiếu A0, P180, L90, R270.

KẾT QUẢ

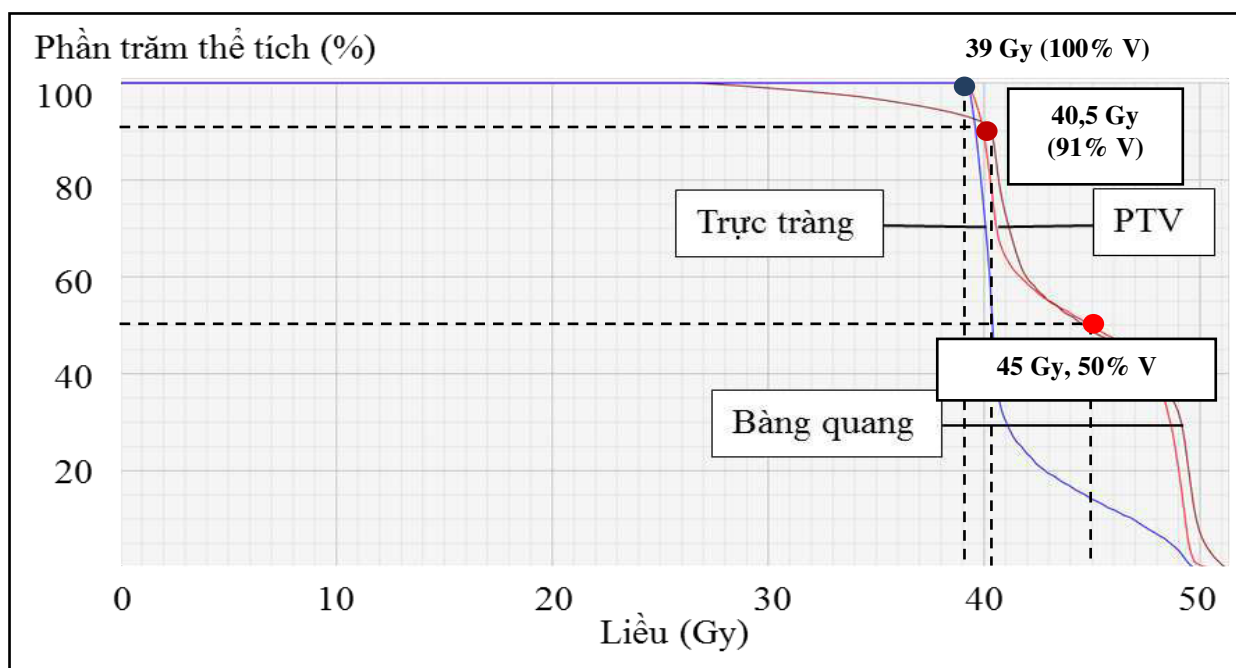
Thực nghiệm lập kế hoạch điều trị

Kế hoạch 1: Xạ trị ngoài bằng kỹ thuật 3D-CRT kết hợp với xạ trị áp sát

Đợt 1: Liều tối đa vào PTV là 102,9%, liều tối thiểu vào PTV là 95%. Dựa theo tiêu chuẩn của ICRU 62: liều vào PTV phải đạt từ 95% đến dưới 107%. Như vậy Đợt 1 hoàn toàn đạt yêu cầu về liều.

Đợt bổ sung (Boost): Do được che chì giữa dọc thân bệnh nhân nên bướu sẽ bị thiếu liều, do đó không đánh giá đợt bổ sung mà đánh giá kế hoạch dựa trên tổng cả 2 đợt.

Tổng cả 2 đợt: Liều tối đa vào PTV là 50,6Gy, liều tối thiểu vào PTV là 39,0Gy, liều tối đa vào bàng quang là 51,4Gy, liều tối đa vào trực tràng là 49,8Gy. Quan sát biểu đồ DVH, đối chiếu với giới hạn liều vào bàng quang, trực tràng, ta nhận thấy bàng quang, trực tràng đều nằm trong ngưỡng an toàn. Như vậy, xạ trị ngoài hoàn toàn đạt yêu cầu đặt ra về liều vào cơ quan lành.



Hình 1. Đồ thị DVH tổng cả 2 đợt xạ ngoài của bệnh nhân X

Bảng 1. Liều vào bướu trong xạ trị áp sát và tổng liều xạ kết hợp xạ trị ngoài - xạ trị áp sát của bệnh nhân X

Lần 1 (Gy)	Lần 2 (Gy)	Lần 3(Gy)	Tổng liều EQD2 xạ áp sát (Gy)	Tổng liều xạ nhỏ nhất khi kết hợp (Gy)
7,0	7,0	7,0	29,8	68,8

Các điểm bàng quang, trực tràng đều đạt yêu cầu về liều xạ trị áp sát theo ICRU 38 ($\leq 5,6$ Gy).

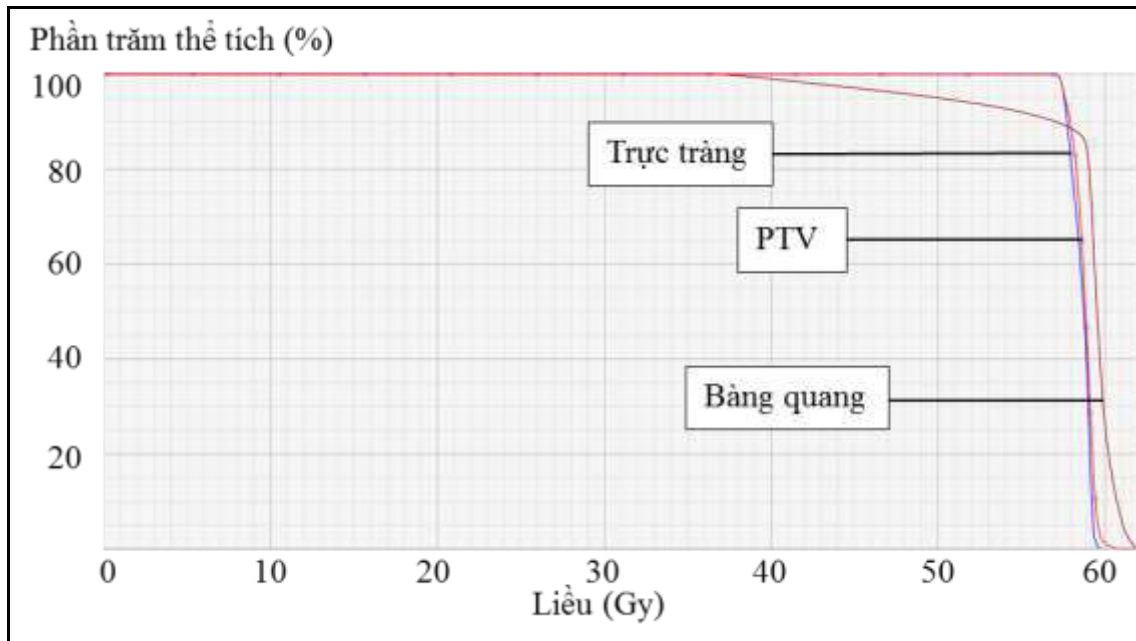
Khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát, liều vào bướu lên đến hơn 68Gy, nhưng vẫn đạt các tiêu chuẩn của ICRU 62, 38; cơ quan lành vẫn được bảo vệ tốt theo tiêu chuẩn.

Bảng 2. Liều vào bàng quang, trực tràng trong xạ trị áp sát và tổng liều lớn nhất khi kết hợp xạ trị ngoài - xạ trị áp sát của bệnh nhân X

	Lần 1 (Gy)	Lần 2 (Gy)	Lần 3 (Gy)	Tổng liều EQD2 xạ áp sát (Gy)	Tổng liều xạ lớn nhất khi kết hợp (Gy)
Bàng quang	5,5	5,4	4,0	13,6	65,0
Trực tràng	4,5	5,5	5,6	14,6	64,4

Kế hoạch 2: Xạ trị ngoài bằng kỹ thuật 3D-CRT đơn thuần

Liều tối đa vào PTV là 102,9%, liều tối thiểu vào PTV là 95%. Dựa theo tiêu chuẩn của ICRU 62: Liều vào PTV phải đạt từ 95% đến dưới 107%. Như vậy kế hoạch Đợt 1A hoàn toàn đạt yêu cầu về liều vào bướu. Tuy nhiên, quan sát biểu đồ DVH, ta thấy trực tràng đã nhận liều vượt quá giới hạn liều vào thể tích. Đối chiếu với liều giới hạn đối với trực tràng là $V_{50} < 50\%$, nghĩa là thể tích trực tràng nhận liều 50Gy phải dưới 50%. Ở Đợt 1A, V_{50} của trực tràng đã lên đến 100%, trực tràng đã hoàn toàn bị quá liều, không thể tiếp tục nâng liều vào bướu được nữa do có thể gây biến chứng nghiêm trọng cho trực tràng, vì vậy không cần đánh giá đợt bổ sung.



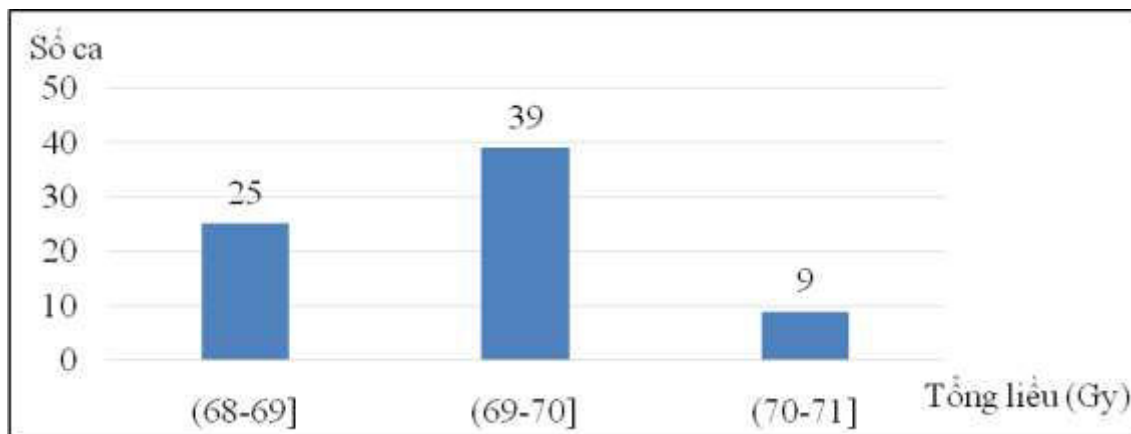
Hình 2. Đồ thị DVH đợt 1A giả lập xạ trị ngoài đơn thuần cho bệnh nhân X

Bảng 3. So sánh hiệu quả điều trị của hai kế hoạch điều trị

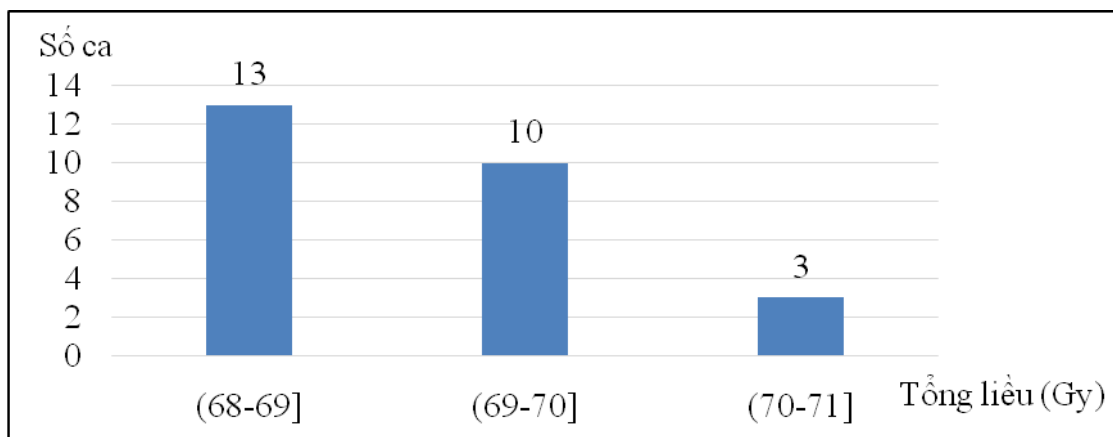
	Tổng liều vào bướu (Gy)	Đạt chuẩn liều vào trực tràng	Đạt chuẩn liều vào bàng quang
Kế hoạch 1	68,8 (nhỏ nhất)	Đạt	Đạt
Kế hoạch 2	60	Không đạt	Có khả năng không đạt

Thống kê hồi cứu

Liều cực tiểu vào bướu ở giai đoạn IIA-IIB tập trung trong khoảng (68-70Gy) với 64 trên tổng số 73 ca, ở giai đoạn IIIA-IIIB tập trung trong khoảng (68-70Gy) với 23 trên tổng số 26 ca.



Hình 3. Phân bố tổng liều cực tiểu vào bướu khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát giai đoạn IIA – IIB

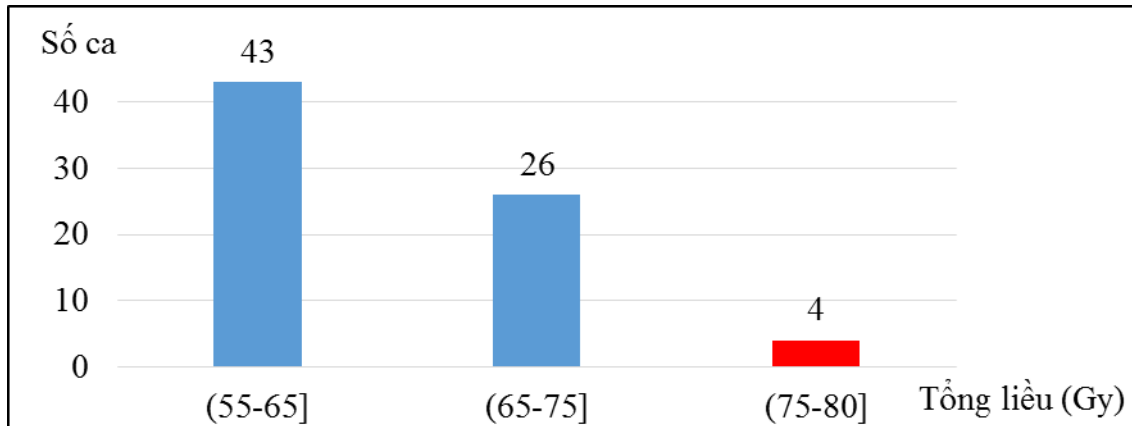


Hình 4. Phân bố tổng liều cực tiểu vào bướu khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát giai đoạn IIIA - IIIB

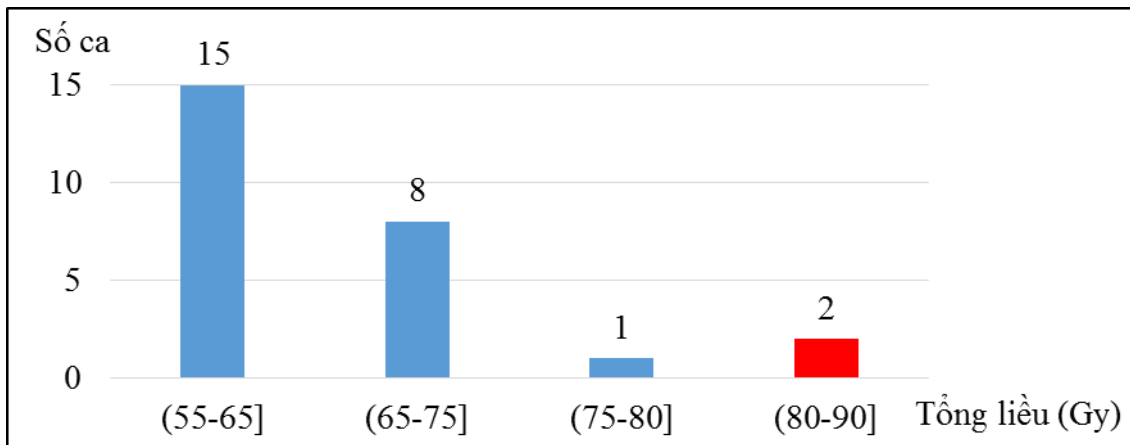
Liều cực đại vào bàng quang ở giai đoạn IIA - IIB: 4 ca trên tổng số 73 ca ở giai đoạn này vượt quá ngưỡng liều cho phép ($\leq 75\text{Gy}$), ở giai đoạn IIIA - IIIB: 2 ca trên tổng số 26 ca ở giai đoạn này vượt quá ngưỡng liều cho phép ($\leq 80\text{Gy}$).

Bảng 4. Thống kê số ca bệnh đạt yêu cầu về tổng liều vào bàng quang khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát

Giai đoạn bệnh	Số ca đạt yêu cầu về liều	Tỷ lệ (%)
IIA- IIB	69/73	94,5
IIIA - IIIB	24/26	92,3



Hình 5. Phân bố tổng liều cực đại vào bàng quang khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát giai đoạn IIA - IIB

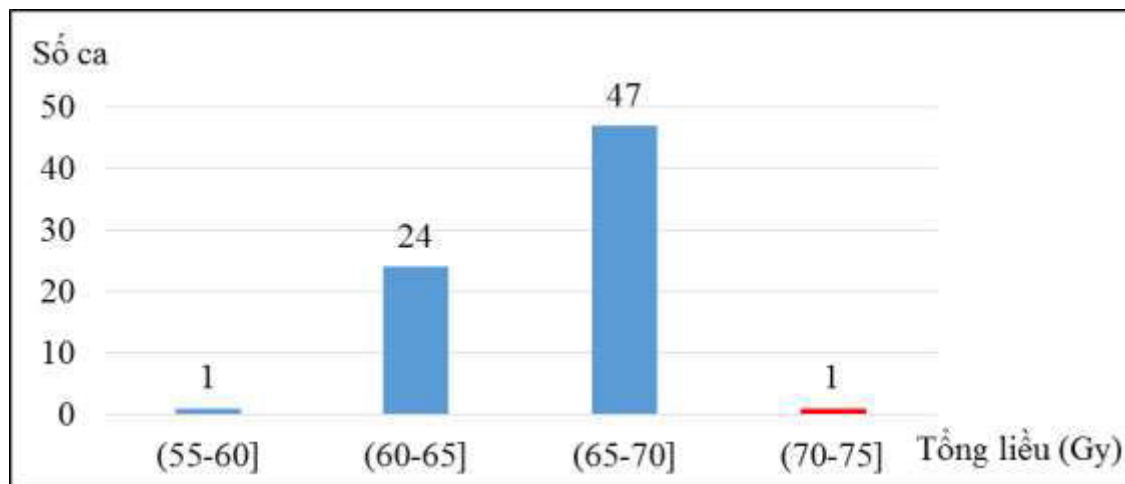


Hình 6. Phân bố tổng liều cực đại vào bàng quang khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát giai đoạn IIIA-IIIIB

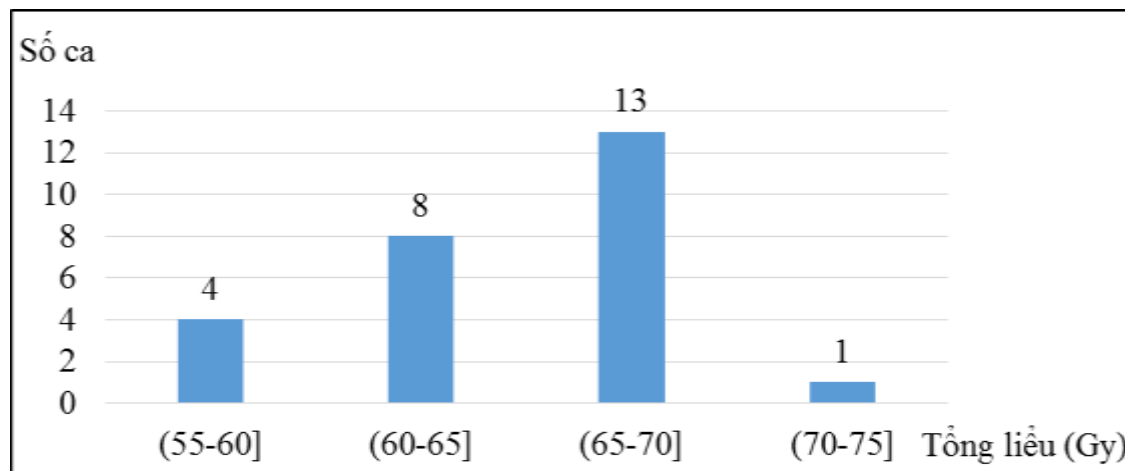
Liều cực đại vào trực tràng ở giai đoạn IIA-IIB: 1 ca trên tổng số 73 ca ở giai đoạn này vượt quá ngưỡng liều cho phép ($\leq 70\text{Gy}$), ở giai đoạn IIIA-IIIIB: 100% các ca ở giai đoạn này đạt yêu cầu về ngưỡng liều cho phép ($\leq 75\text{Gy}$).

Bảng 5. Thống kê số ca bệnh đạt yêu cầu về tổng liều vào trực tràng khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát

Giai đoạn bệnh	Số ca đạt yêu cầu về liều	Tỷ lệ (%)
IIA- IIB	72/73	98,6
IIIA - IIIIB	26/26	100



Hình 7. Phân bố tổng liều cực đại vào trực tràng khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát giai đoạn IIA - IIB



Hình 8. Phân bố tổng liều cực đại vào trực tràng khi kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát giai đoạn IIIA - IIIB

Tổng liều cực tiểu vào bướu đều đạt trên 68Gy, nghĩa là liều trung bình vào bướu có khả năng đạt từ 70 đến hơn 80Gy, chất lượng kiểm soát bướu được nâng cao rất nhiều so với chỉ xạ trị ngoài đơn thuần.

Tổng liều cực đại vào bàng quang và trực tràng đa số đều nằm dưới ngưỡng tổng liều giới hạn. Như vậy có nghĩa là liều trung bình vào bàng quang, trực tràng khi xạ trị kết hợp đều thấp hơn chuẩn vì ngay cả giá trị cực đại cũng chưa vượt qua chuẩn. Hiệu quả kiểm soát cơ quan lành đạt chất lượng cao. Như vậy có thể đánh giá được kế hoạch điều trị kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh đạt chất lượng cao.

BÀN LUẬN

Kỹ thuật đặt bộ áp

Trong quá trình khảo sát, nhóm tác giả nhận thấy một yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến kết quả xạ trị áp sát là kỹ thuật đặt bộ áp. Nếu bộ áp không được đưa vào sâu đúng vị trí mà bị tuột ra phía

ngoài sẽ ảnh hưởng rất lớn đến liều vào bàng quang, trực tràng.

Tác giả đã tiến hành giả lập dời bộ áp trên kế hoạch điều trị của bệnh nhân Y vào sâu thêm 2cm so với thực tế, kết quả thu được khi chưa tối ưu hóa liều lượng trình bày ở bảng 6.

Bảng 6. Liều vào cơ quan lành của bệnh nhân Y trước và sau khi dời bộ áp (chưa tối ưu hóa liều)

Trạng thái bộ áp	Liều điểm (cGy)		
	Bàng quang	Trực tràng 1	Trực tràng 2
Thực tế	1289,1	1257,4	819,8
Giả lập đưa vào sâu thêm 2cm	716,9	850,8	341,1

Dựa vào kết quả thu được, nhóm tác giả nhận thấy khi bộ áp được đặt đúng vị trí, liều vào cơ quan lành giảm rõ rệt: bàng quang giảm 44,4%, trực tràng 1 giảm 32,3%, trực tràng 2 giảm 58,4%. Vì vậy, các ca bệnh đặt bộ áp chưa đúng vị trí cần phải được đặt lại bộ áp trước khi tiến hành lập kế hoạch để liều xạ cho bệnh nhân được tối ưu. Trong trường hợp không thể thay đổi vị trí bộ áp do nguyên nhân từ bệnh nhân thì cần phải theo dõi sát qua những lần xạ trị để có biện pháp xử lý biến chứng nếu xảy ra.

KẾT LUẬN

Quy trình lập kế hoạch xạ trị ngoài, xạ trị áp sát tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh cho ra được những kế hoạch điều trị đạt tiêu chuẩn của ICRU 62, ICRU 38.

Tỷ lệ đạt chuẩn của kế hoạch xạ trị tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh ở mức cao.

Với kế hoạch xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát, liều vào bướu đạt được rất cao, liều tối thiểu vào bướu đã lên đến 68,8Gy nhưng bàng quang và trực tràng vẫn đạt liều dưới ngưỡng xảy ra biến chứng.

Kế hoạch xạ trị ngoài đơn thuần với kỹ thuật 3D-CRT chỉ nâng liều vào bướu lên được tới khoảng 68 - 70Gy (theo lý thuyết), tuy nhiên khi thực nghiệm chỉ mới 60Gy đầu tiên thì trực tràng đã vượt quá liều xảy ra biến chứng, do đó không thể tiếp tục nâng liều vào bướu.

Kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát trong điều trị ung thư cổ tử cung sẽ cho hiệu quả tốt hơn chỉ xạ ngoài đơn thuần: liều vào bướu cao, liều vào cơ quan lành đạt chuẩn. Do đó, các cơ sở xạ trị ở Việt Nam không có máy xạ trị áp sát, sau khi xạ trị ngoài cho bệnh nhân nên chuyển bệnh nhân tới các cơ sở có xạ trị áp sát để tiếp tục điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Anh Phương, Lê Phúc Thịnh, Lưu Văn Minh và cộng sự (2000), “Xạ trị tiền phẫu ung thư cổ tử cung giai đoạn IB – IIA”, Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 2000, 325 -332.
2. Nguyễn Chấn Hùng, Phó Đức Mẫn, Lê Hoàng Minh và cộng sự (2006), “Gánh nặng ung thư tại TP. HCM”, Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 2006, i-vii.
3. Bernadette Cracchiolo, Omar Mahmoud, Sarah Kilic (2015), “Non-brachytherapy alternatives in cervical cancer radiotherapy: Why not?”, Applied radiation oncology, 11-17.
4. IAEA (International Atomic Energy Agency) (2013), Management of cervical cancer: Strategies for Limited-resource centres - A guide for radiation oncologists, IAEA human health reports, IAEA.
5. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) (1985), Report 38, Dose and volume Specification for Report Intracavitary in Gynecological Cancer.
6. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) (1999), Report 62, Prescribing, Recording Photon Beam Therapy.

KHẢO SÁT QUY TRÌNH LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ LƯỠI VÀ SÀN MIỆNG BẰNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ NGOÀI KẾT HỢP VỚI XẠ TRỊ ÁP SÁT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGÔ TRUNG NGHĨA¹, LÊ XUÂN HẬU²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát quy trình lập kế hoạch xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát cho bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, đánh giá sự tối ưu, lợi ích của quy trình kết hợp qua các giá trị liều lượng mà bướu và cơ quan lành nhận được, tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đạt được.

Đối tượng, phương pháp: Đối tượng được tiến hành khảo sát là quy trình lập kế hoạch xạ trị ung thư lưỡi và sàn miệng của 70 bệnh nhân tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Đối với quy trình xạ trị ngoài, quy trình được khảo sát trên những kế hoạch 3D - CRT với phần mềm Eclipse của hãng Varian. Quy trình xạ trị trong được khảo sát trên những kế hoạch có mô phỏng 3D trên phần mềm Oncentra của hãng Nucletron. Các phương pháp thực hiện như thu thập số liệu, thống kê, và thực nghiệm lập kế hoạch tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Kết quả: Liều chỉ định khi chỉ xạ ngoài đơn thuần trong khoảng từ 50 -70Gy, với chỉ định tối đa là 70Gy. Trong khi đó, khi kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát liều chỉ định vào bướu luôn lớn hơn 75Gy, tối đa lên tới 90Gy. Đối với trường hợp xạ trị ngoài đơn thuần, liều cực đại vào tủy sống dưới 45Gy đạt 82% vào thân não dưới 54Gy đạt 100%. Trong khi đó, 100% ca xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát có liều cực đại vào tủy sống dưới 45Gy, vào thân não dưới 54Gy.

Kết luận: Khẳng định việc kết hợp kỹ thuật xạ trị ngoài và xạ trị áp sát đã khắc phục được những nhược điểm xạ trị ngoài đơn thuần, giúp tăng liều lượng vào bướu mà vẫn giữ liều lượng vào các cơ quan lành ở mức an toàn.

ABSTRACT

An analysis on treatment planning for cancer of the tongue and floor of mouth using External Beam Therapy in conjunction with Brachytherapy at Ho Chi Minh City Oncology Hospital

Target: An analysis on treatment planning for cancer of the tongue and floor of mouth using External Beam Therapy in conjunction with Brachytherapy at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. Recording the dose values that the tumor and the organs at risk receive, learn some of the factors that affect the outcome to evaluate the optimal and beneficial effects of the conjunction.

Objects and methods: The subject of the survey was a radiographic treatment plan for tongue and oral cancer of 70 patients at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital. For external radiotherapy, the procedure was explored on 3D-CRT plans with Varian's Eclipse software. The internal radiotherapy procedure was investigated on 3D simulations on Nucletron's Oncentra software. Implementation methods such as data collection, statistics, and hands-on planning at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Result: The dose is indicated when external radiation alone ranges from 50 to 70Gy, with a maximum indication of 70Gy. Meanwhile, when the combination of external radiation and radiotherapy close to the dose specified in the tumor is always greater than 75Gy, the maximum up to 90Gy.

In the case of external radiotherapy, the maximal dose in the spinal cord was less than 45Gy, reaching 82% in the cerebellum below 54Gy, reaching 100%. At the same time, 100% of radiotherapy outside

¹ KS. Phó Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² Kỹ sư Vật lý Y khoa - Công ty TNHH MTV Ngôi sao Y tế

radiotherapy with maximal dose to the spinal cord under 45Gy, into the brain stem below 54Gy.

Conclude: Confirming the conjunction of external radiotherapy and brachytherapy has overcome some of the external side effects of radiation therapy, increasing the dose in the tumor and keeping doses in the organs at risk at a safe level.

Nội dung chính:

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vẫn đang là một bệnh lý có tần suất ngày càng tăng. Theo WHO, hằng năm có 110 000 ca mới mắc tại Việt Nam, tỷ lệ tử vong cao, vấn đề điều trị còn nhiều khó khăn và thách thức^[1]. Ở nam giới, ung thư lưỡi và sàn miệng là một trong mười loại ung thư thường gặp nhất. Các tế bào ung thư tăng lên không kiểm soát, xâm lấn và phá hủy các tổ chức xung quanh. Đồng thời, chúng có thể di căn qua các hạch và các cơ quan khác dẫn đến tử vong.

Xạ trị là một trong những biện pháp hữu hiệu để điều trị ung thư nói chung và ung thư lưỡi và sàn miệng nói riêng. Để việc xạ trị được hiệu quả và chính xác, đảm bảo được những yêu cầu đặt ra về liều lượng cho bướu cũng như ngưỡng an toàn cho cơ quan lành, thì cần có một quy trình lập kế hoạch xạ trị phù hợp.

Đối với bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng thì phương pháp kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát là một trong các phương pháp được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về quy trình kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát tại các cơ sở điều trị. Vì vậy, mục đích của nghiên cứu này là khảo sát quy trình lập kế hoạch xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát cho bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, đánh giá sự tối ưu, lợi ích của quy trình kết hợp qua các giá trị liều lượng mà bướu và cơ quan lành nhận được, tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đạt được.

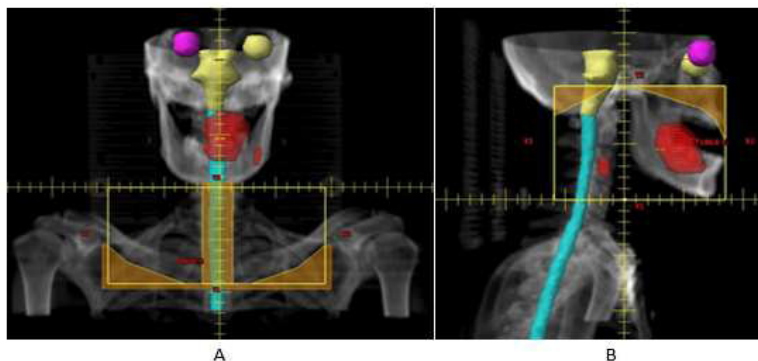
Nhóm tác giả đã được tiến hành dựa trên việc nghiên cứu lý thuyết về ung thư lưỡi và sàn miệng, quy trình xạ trị và đặc biệt chú trọng lập

kế hoạch xạ trị ngoài và xạ trị áp sát trong ung thư lưỡi và sàn miệng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh; đề tài cũng tiến hành khảo sát trên 70 bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng, qua đó đánh giá mức độ đáp ứng về liều lượng của bướu và cơ quan lành, thảo luận về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả.

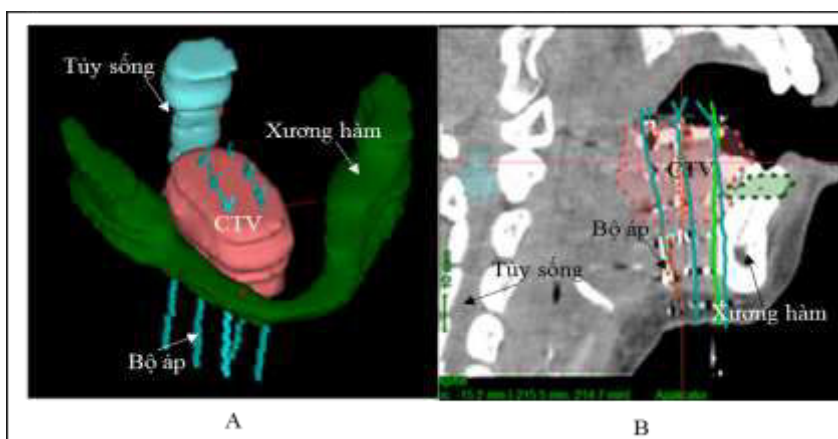
ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP, TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ

Đối tượng nghiên cứu

Quy trình xạ trị ngoài trong xạ trị ung thư lưỡi, sàn miệng	Quy trình xạ trị áp sát trong xạ trị ung thư lưỡi, sàn miệng
Bước 1: Cố định bệnh nhân	Bước 1: Chuẩn bị bệnh nhân
Bước 2: Chụp CT mô phỏng	Bước 2: Chụp CT mô phỏng
Bước 3: Lập kế hoạch điều trị	Bước 3: Lập kế hoạch điều trị
- Xác định thể tích điều trị và cơ quan lành	- Xác định thể tích điều trị và cơ quan lành
- Chỉ định tổng liều, phân liều và số phân liều	- Tái tạo bộ áp
- Thiết kế trường chiếu	- Xác định phân bố nguồn
- Che chắn cơ quan lành	- Tính toán liều
- Lựa chọn thuật toán và tính liều	- Tối ưu liều
- Điều chỉnh liều	- Đánh giá và chấp nhận kế hoạch
- Đánh giá kế hoạch xạ trị	
Bước 4: Kiểm tra kế hoạch xạ trị	Bước 4: Tiến hành xạ trị
Bước 5: Thực thi kế hoạch xạ trị	Bước 5: Tháo dụng cụ điều trị và chuyển bệnh nhân
Bước 6: Theo dõi	



Hình 1. Các trường chiếu photon trong kế hoạch xạ trị ngoài ung thư lưỡi đợt 1
(A): Trường chiếu thẳng cổ trên đòn (B): Trường chiếu bên



Hình 2. Hình ảnh bộ áp được tái tạo 3D và 1 lát cắt CT trong xạ trị áp sát
(A): Hình ảnh bộ áp được tái tạo 3D, (B): Hình ảnh bộ áp trong 1 lát CT

Nghiên cứu được thực hiện trên 70 bệnh nhân ung thư lưỡi trong đó có 20 bệnh nhân được chỉ định kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát^[2].

- Các khối bướu T1-2 ở bệnh nhân không đủ điều kiện để phẫu thuật cùng với nguy cơ di căn cao ở hạch.
- Với các khối bướu T3-4 hoặc N+ mà yêu cầu phẫu thuật sẽ làm mất chức năng hoặc thẩm mỹ của lưỡi.
- Khối bướu ở vị trí đủ điều kiện để xạ trị.

Một bệnh nhân được chỉ định điều trị bằng phác đồ kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát sẽ trải qua cả hai quy trình xạ trị. Sau khi hoàn thành quy trình xạ trị ngoài được 1-2 tuần, bệnh nhân bắt đầu được tiến hành xạ trị áp sát để bù liều.

Phương pháp nghiên cứu

Lập kế hoạch: tiến hành lập kế hoạch cũng như quan sát thực tiễn quy trình lập kế hoạch xạ trị ngoài và xạ trị áp sát tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Thu thập số liệu: tiến hành thu thập những số liệu về bệnh nhân (tuổi tác, giới tính, giai đoạn bệnh,...), về liều lượng vào bướu (liều cực tiểu, liều cực đại, liều trung bình,...), liều vào các cơ quan lành (thần não, tủy, xương hàm,...)

Xử lý số liệu: những số liệu sau khi thu thập sẽ được xử lý để tính ra phần trăm theo liều chỉ định, vẽ các phân bố để khảo sát, chuyển đổi liều và cộng tổng liều để so sánh và nhận xét.

Tiêu chuẩn đánh giá

Kế hoạch đạt là kế hoạch thỏa mãn yêu cầu về liều. Đối với xạ trị ngoài, liều nhận được trên PTV thỏa mãn tiêu chuẩn ICRU 50^[3]. Đối với xạ trị áp sát,

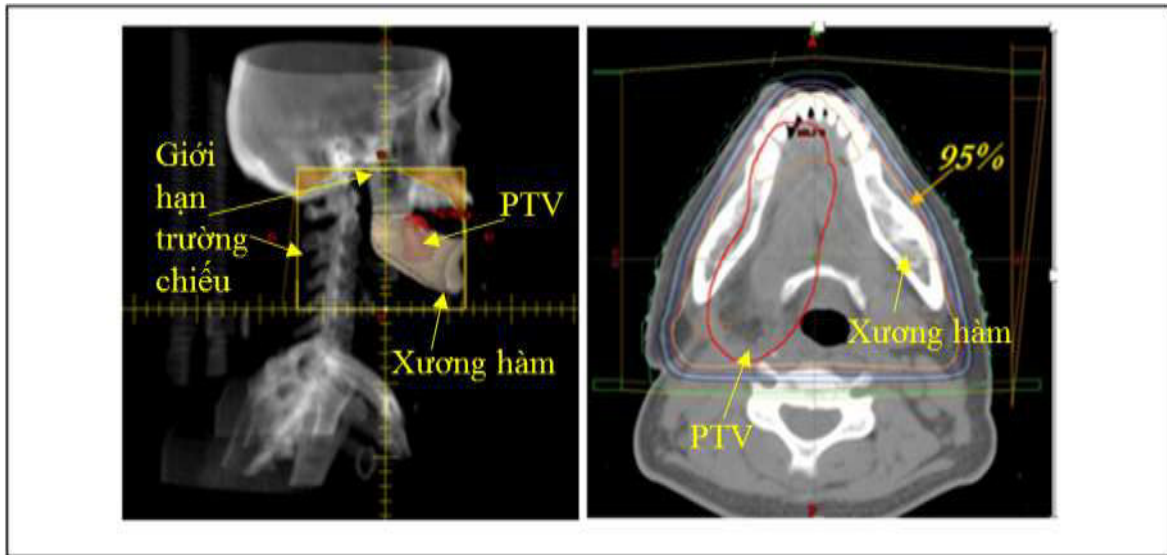
liều vào CTV thỏa mãn các yêu cầu của ICRU 58 và Radiotherapy and Oncology 122 (2017) 248–254.

KẾT QUẢ

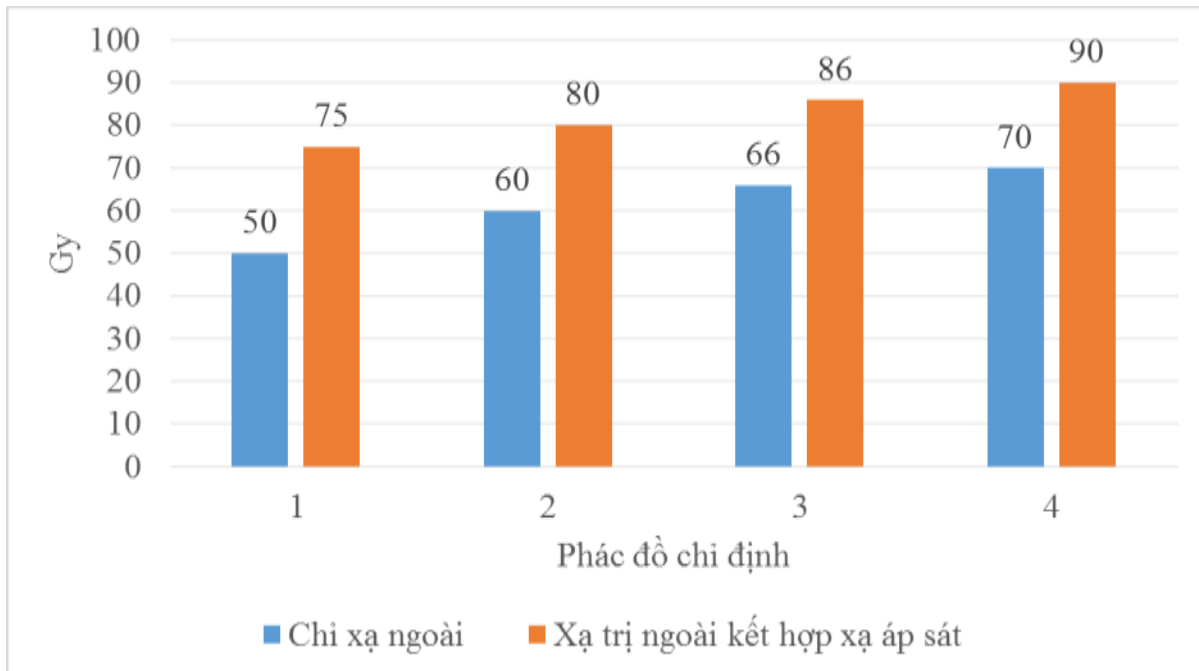
Liều chỉ định theo các phác đồ quy đổi ra liều tương đương phân liều 2Gy

Liều chỉ định khi chỉ xạ ngoài đơn thuần trong khoảng từ 50 -70Gy, với chỉ định tối đa là 70Gy vì

xương hàm chỉ có thể nhận tối đa 70Gy hoặc 75Gy cho 1cm³. Trong khi đó xương hàm lại nằm hoàn toàn trong trường chiếu và được bao phủ bởi đường 95% liều chỉ định như mô tả ở hình 3. Trong khi đó, khi kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát liều chỉ định vào bướu lớn hơn 75Gy, tối đa lên tới 90Gy.



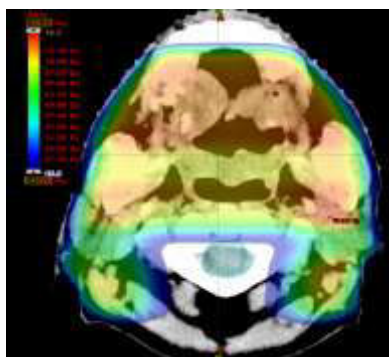
Hình 3. Xương hàm nằm hoàn toàn trong trường chiếu và được bao phủ bởi đường 95% liều chỉ định



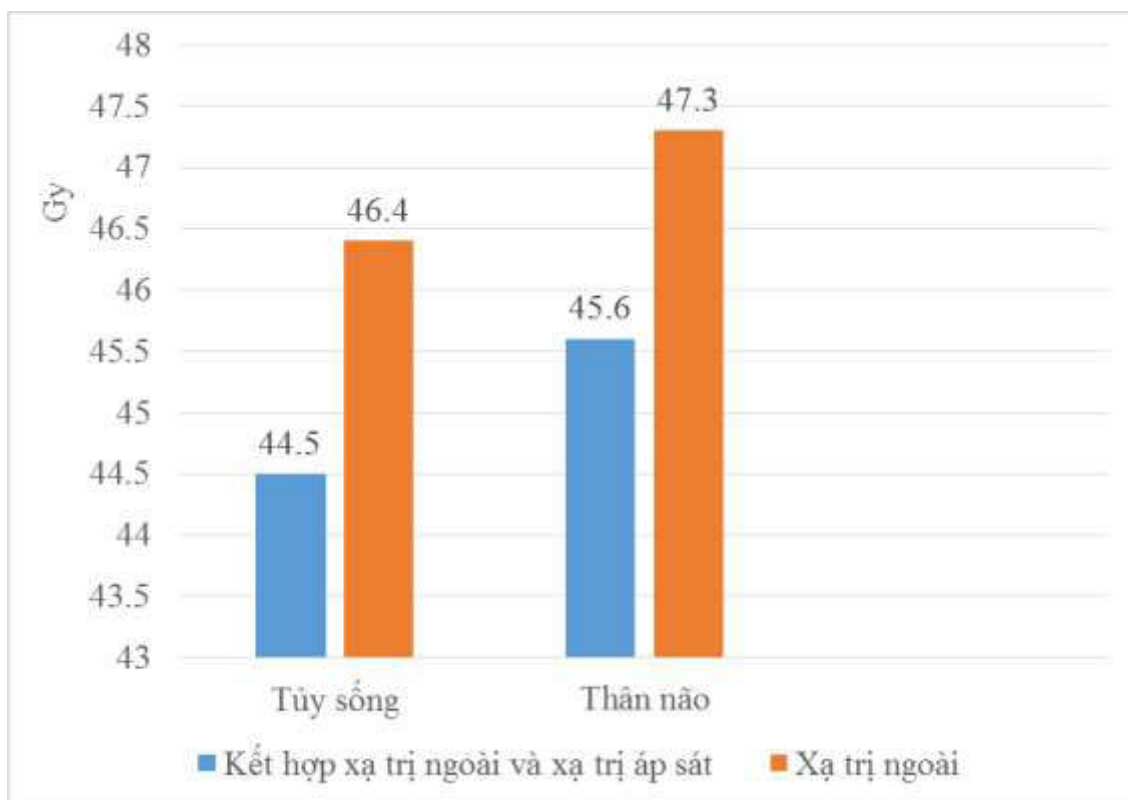
Hình 4. Liều chỉ định của phác đồ xạ trị ngoài và xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát

Liều cực đại vào tủy sống và thân não

Hình 5 cho thấy phân bố liều trên 45Gy ở một lát ảnh CT trong trường hợp xấu nhất. Hình ảnh cho thấy phần thể tích tủy sống nhận liều trên 45Gy là rất nhỏ, hoàn toàn không thể gây viêm tủy cắt ngang.



Hình 5. Phân bố liều trên 45Gy của kế hoạch xạ trị ngoài



Hình 6. Liều cực đại vào tủy sống, thân não của kế hoạch xạ trị ngoài và kết hợp xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát

So sánh liều ngưỡng cho tủy sống và thân não của kế hoạch xạ trị ngoài và xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát, kết quả thu được liều cực đại vào tủy sống và thân não ở trường hợp lớn nhất của nhóm xạ trị

ngoài kết hợp xạ trị áp sát nhỏ hơn so với nhóm chỉ xạ trị ngoài.

Đối với trường hợp xạ trị ngoài đơn thuần, liều cực đại vào tủy sống dưới 45Gy đạt 82% vào thân não dưới 54Gy đạt 100%. Trong khi đó, 100% ca xạ

trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát có liều cực đại vào tủy sống dưới 45Gy, vào thân não dưới 54Gy.

KẾT LUẬN

Kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát đối với bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng nhằm mục đích tăng kiểm soát bướu tại chỗ cũng như bảo vệ được cơ quan lành, giảm biến chứng, tăng chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Kỹ thuật xạ trị ngoài với việc sử dụng linh hoạt các chùm photon, electron với các mức năng lượng cũng như độ rộng trường chiếu khác nhau cho phép xạ trị ở nhiều độ sâu, nhiều vùng khác nhau, dễ dàng tiếp cận các hạch di căn hoặc có nghi ngờ. Xạ trị áp sát được dùng như một cách để tăng liều khu trú vào bướu 1-2 tuần sau khi đã hoàn thành xạ ngoài. Điều đó không những giúp kiểm soát khối bướu tốt hơn mà còn giúp giảm thời gian điều trị. Một hệ quả tất yếu khi thực hiện một liệu pháp có thời gian điều trị ngắn là chi phí chữa trị giảm, không tạo nhiều áp lực về thời gian cho nhân viên điều trị, đồng nghĩa với việc có thêm nhiều bệnh nhân có cơ hội được chữa trị hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (2017), Hướng dẫn điều trị các bệnh ung thư thường gặp tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh tập 2, Thành phố Hồ Chí Minh.
2. György Kovács, Rafael Martinez-Monge, Ashwini Budrukkar et al of the GEC-ESTRO Head & Neck Working Group (2017), "GEC-ESTRO ACROP recommendations for head & neck brachytherapy in squamous cell carcinomas: 1st update - Improvement by cross sectional imaging based treatment planning and stepping source technology", Radiotherapy and Oncology 122(2) pp. 248-254.
3. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) (1993),
4. Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, USA.

XẠ TRỊ KỸ THUẬT CAO TRONG BỆNH LÝ UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU

LÊ ANH PHƯƠNG¹, NGUYỄN HỮU THỌ², NGUYỄN MINH NHỰT³, ĐẶNG VĂN KHOA⁴

ABSTRACT

Cancer Hospital Ho Chi Minh is specialized hospital class I under the Department of Health City. Ho Chi Minh with the task of medical examination and treatment of cancer patients for the people with treatments such as surgery, chemotherapy and radiation.

The hospital has five accelerators, two high Brachytherapy (HDR) machines, and the most recently approved by the City People's Committee and Department of Health, the hospital has invested two radiotherapy machines The latest generation (TrueBeam-Varian), the hospital will apply advanced technologies in radiation therapy such as IMRT, VMAT, SBRT and SRS.

With a view to modern treatment methods, bringing many benefits and efficiency to cancer patients, in parallel with investing in the two newest accelerator radiotherapy systems, the Board of Directors of the hospital has also Appointing a team of doctors and technicians to participate in the training course of modern radiotherapy techniques in America 7/2018.

MỞ ĐẦU

Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh là bệnh viện chuyên khoa hạng I trực thuộc Sở Y Tế TP. Hồ Chí Minh với nhiệm vụ khám, chữa bệnh chuyên ngành ung bướu cho nhân dân với các phương pháp điều trị như phẫu thuật, hóa trị và xạ trị.

Bệnh viện hiện có 05 máy gia tốc, 02 máy xạ trị áp sát suất liều cao, và gần đây nhất được sự chấp thuận của Ủy ban Nhân dân thành phố và Sở Y tế, bệnh viện đã đầu tư 02 hệ thống máy xạ trị gia tốc thế hệ mới nhất (TrueBeam-Varian), bệnh viện sẽ áp dụng các kỹ thuật cao trong xạ trị như IMRT, VMAT, SBRT và SRS.

Nhằm hướng đến những phương pháp điều trị hiện đại, đem lại nhiều lợi ích, hiệu quả cho bệnh nhân ung thư, song song với đầu tư 02 hệ thống máy xạ trị gia tốc thế hệ mới nhất, Ban Giám Đốc bệnh viện cũng đã cử đội ngũ bác sĩ, kỹ thuật viên tham gia đợt bồi dưỡng đào tạo kỹ thuật điều trị xạ trị hiện đại tại Mỹ 7/2018.

THÀNH PHẦN KỸ THUẬT THAM GIA VÀO QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN

Thành phần ê kíp bao gồm nhiều chuyên ngành khác nhau: Bác sĩ xạ trị, Kỹ sư vật lý y khoa, Kỹ thuật viên xạ trị.

Các thành viên trong ê kíp phải có chuyên môn tốt, phối hợp từng chi tiết đúng quy trình nhằm đưa ra được chỉ định điều trị, kiểm soát thiết bị, lập kế hoạch tính toán liều điều trị, điều trị và theo dõi bệnh nhân.

Bác sĩ xạ trị: Hội chẩn chỉ định điều trị, vẽ các thể tích điều trị và thông qua kế hoạch điều trị, giám sát chụp CT mô phỏng, tiến hành điều trị bệnh nhân, theo dõi kết quả điều trị bệnh nhân và tác dụng phụ.

Kỹ sư vật lý y khoa: Lập kế hoạch điều trị, đảm bảo chất lượng, độ chính xác của kế hoạch; độ an toàn về kỹ thuật của bệnh nhân trong toàn bộ quá trình điều trị, giám sát về mặt kỹ thuật khi tiến hành điều trị.

Kỹ thuật viên xạ trị: Sử dụng các dụng cụ cố định, đặt bệnh nhân đúng tư thế điều trị, chụp CT mô phỏng, kiểm tra độ chính xác vị trí bệnh nhân và tiến hành phát tia trong quá trình điều trị.

¹ BSCCKII. Trưởng Khoa Xạ 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² ĐĐCKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Xạ 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ CNĐĐ. Khoa Xạ 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ ĐĐ. Khoa Xạ 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Xạ trị là biện pháp điều trị hiệu quả những bệnh lý ung thư. Từ năm 2010, kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích xung tròn - VMAT được coi là kỹ thuật chuẩn điều trị bệnh lý ung thư tại các trung tâm lớn trên thế giới. Các Trung tâm Xạ trị đã bắt đầu ứng dụng kỹ thuật VMAT - với tên thương mại RapidArc vào lâm sàng từ tháng 12/2014, với những kết quả bước đầu rất đáng khích lệ. Nghiên cứu được thực hiện nhằm: Đánh giá kinh nghiệm bước đầu về quy trình lập kế hoạch xạ trị, đáp ứng điều trị sớm, tác dụng phụ cấp trên một số bệnh nhân ung thư đầu cổ được hóa xạ trị bằng kỹ thuật VMAT.

Khái niệm xạ trị điều biến liều

Là kỹ thuật xạ trị tiên tiến sử dụng máy gia tốc tuyến tính để đưa liều bức xạ chính xác tới khối u hoặc thể tích cần điều trị. Kỹ thuật này sử dụng phần mềm lập kế hoạch ngược (inversed planning) chia các trường chiếu ra nhiều chùm tia nhỏ (beamlet) và điều biến, kiểm soát cường độ của các chùm tia nhỏ này để đảm bảo phân bố liều chính xác theo yêu cầu của thể tích điều trị.

Ưu điểm vượt trội của xạ trị điều biến liều so với kỹ thuật xạ trị thường quy là nó cho phép nâng liều cao tại khối u trong khi hạn chế liều chiếu vào mô lành xung quanh và khả năng kê liều đồng thời vào nhiều thể tích điều trị. Do đó, kỹ thuật này giúp tăng khả năng tiêu diệt khối u đồng thời làm giảm tác dụng phụ của xạ trị, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên do có sự chênh lệch về liều rất lớn giữa thể tích điều trị và mô lành xung quanh đòi hỏi sự chính xác trong quá trình điều trị nên cần sự kết hợp với xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh.

Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh là việc sử dụng hình ảnh hai chiều (X-quang kỹ thuật số kV hoặc MV) hoặc 3 chiều (cone-beam CT) chụp trước và/hoặc trong quá trình xạ trị đối chiếu với hình ảnh khi mô phỏng lập kế hoạch để đảm bảo vị trí bệnh nhân khi điều trị thực tế đúng chính xác như khi mô phỏng lập kế hoạch. Mục tiêu của xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh nhằm cải thiện độ chính xác của việc thiết lập các trường chiếu xạ, giảm biên can cộng từ thể tích khối u lâm sàng (CTV) sang thể tích lập kế hoạch điều trị (PTV) và do đó làm giảm số lượng mô lành bị chiếu xạ trong điều trị. Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh là yếu tố thiết yếu giúp điều trị chính xác khi tiến hành các kỹ thuật xạ trị tiên tiến như xạ trị điều biến liều.

Quy trình điều trị xạ trị điều biến liều dưới hướng dẫn hình ảnh

1. Hội chẩn xác định phác đồ điều trị.
2. Cố định bệnh nhân, chụp CT mô phỏng. Hình ảnh CT mô phỏng của bệnh nhân được chuyển về hệ thống máy tính lập kế hoạch.

3. Bác sỹ vẽ thể tích điều trị và các cơ quan lành trên hình ảnh CT mô phỏng, có thể tham khảo hình ảnh MRI hoặc PET/CT khi cần thiết.

4. Kỹ sư vật lý và bác sỹ cùng trao đổi và lập kế hoạch điều trị cho bệnh nhân. Số lượng trường chiếu, góc chiếu, tốc độ di chuyển MLC được máy tính tự động tối ưu hóa bằng kỹ thuật lập kế hoạch ngược (inversed planning).

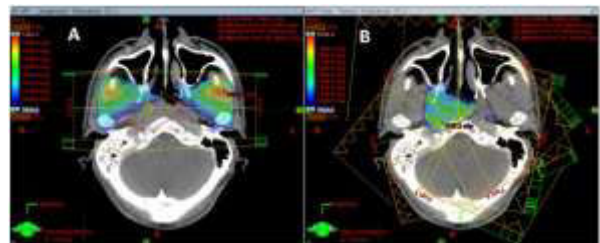
5. Kỹ sư vật lý kiểm chuẩn kế hoạch trước điều trị.

6. Thiết lập vị trí bệnh nhân trên bàn điều trị.

7. Chụp XQ kỹ thuật số kiểm tra trước mỗi lần phát tia điều trị (xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh). Đối chiếu hình ảnh XQ kỹ thuật số thu được (electronic portal image - EPI) của bệnh nhân trước điều trị với hình ảnh tái tạo kỹ thuật số của kế hoạch điều trị (digital reconstructed radiograph - DRR) để đảm bảo vị trí của bệnh nhân khi điều trị chính xác như vị trí khi mô phỏng lập kế hoạch với sai số cho phép < 3mm với các khối u vùng đầu cổ và < 5mm đối với các khối u vùng ngực-bụng-chậu.

8. Phát tia điều trị bệnh nhân. Trong khi phát tia điều trị, kỹ thuật viên sẽ theo dõi bệnh nhân qua camera và các thông số điều trị trên màn hình máy tính

Trong quá trình điều trị, bệnh nhân không cảm thấy đau đớn hay bất kỳ khó chịu gì. Thời gian mỗi buổi xạ trị điều biến liều từ 15 - 20 phút.



Chỉ thị màu (dose colour wash) trong xạ trị ung hình ảnh phân bố liều xạ theo thư vòm: (A) xạ trị thường quy 2 trường chiếu bên phân bố liều xạ cao hơn ở mô lành so với PTV (đường màu đỏ); (B) xạ trị điều biến liều 7 trường chiếu phân bố liều xạ tập trung ở PTV, mô lành xung quanh nhận liều xạ không đáng kể.

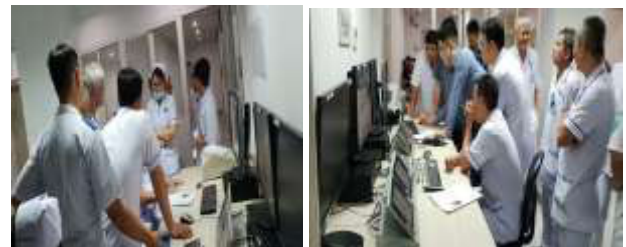
Khu vực điều trị 02 Máy Truebeam



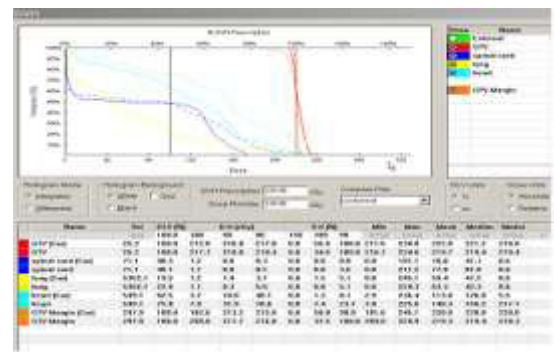
Khu vực Phòng máy xạ



Khu vực điều khiển 2 máy Truebeam



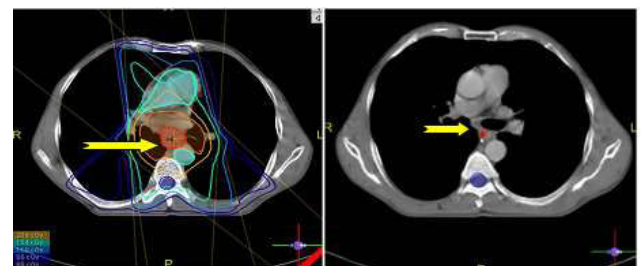
Khu vực người bệnh chờ xạ



Hình ảnh minh họa xạ trị điều biến liều IMRT bệnh nhân ung thư thực quản

Một số hình ảnh tập huấn cùng chuyên gia Hãng Varian

Chuyên gia Varian tập huấn các dụng cụ cố định cho ê kíp tham gia sử dụng: máy CT mô phỏng 3D, 4D và 2 máy TrueBeam.



Hình ảnh khối u điều trị và sau điều trị trước

MỘT SỐ THIẾT BỊ TRONG LÚC MÔ PHỎNG VÀ ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN TRONG XẠ TRỊ KỸ THUẬT CAO



RS/SRT Immobilization



Customizable Head Support



SType-S™ Patient Positioning System



Head & Neck Vac-Lok™ Cushions



Standard Perforation Thermoplastics



Overhead Arm Positioner



Pediatric Masks



C-Qual™ Breastboard



Breast Support Thermoplastic



Một số thiết bị cố định khi mô phỏng và xạ trị vùng chậu



Breast & Thorax Vac-Lok™ Cushions



Hip & Pelvic Vac-Lok™ Cushions



Body Pro-Lok™



Vac-Lok™ Cushions

Rails-Only Integration



Image patient with preferred IGRT method

QUY TRÌNH MÔ PHÒNG CÓ CẢN QUANG

CT scan mô phỏng

Mô phỏng có tiêm thuốc đối quang iodine contrast gồm 2 thì không thuốc và ngấm thuốc. Hình ảnh fusion của 2 thì này dùng cho việc contouring, tuy nhiên khi lập kế hoạch xạ trị và xạ trị thì thực hiện trên CT không có cản quang.

Phương tiện

Máy chụp CT 16 dãy bơm thuốc cản quang (CT scan mô phỏng 4D).

Máy bơm điện.

Vật tư y tế

Bơm tiêm 10, 20ml + kim tiêm.

Bơm tiêm của máy bơm điện.

Thuốc đối quang iodine tan trong nước.

Dung dịch sát khuẩn da, bông gạc sát khuẩn.

Nước cất/ nước muối sinh lý.

Hộp thuốc và dụng cụ chống sốc và cấp cứu tai biến thuốc đối quang (theo protocol chống sốc do thuốc đối quang của khoa Chẩn đoán Hình ảnh).

Chống chỉ định chụp với thuốc đối quang:

Tiểu đường đang điều trị với metformin hoặc uống các thuốc có chứa metformin: Ngưng thuốc vào ngày chụp CT và 2 ngày sau khi chụp CT.

Dị ứng với thuốc cản quang: Uống prednisolone 12h và 2h trước khi chụp CT. Theo hướng dẫn của American College of Radiology: 50mg prednisone vào 13 tiếng, 7 tiếng và 1 tiếng trước khi chụp và diphenhydramine 1 tiếng trước khi tiêm thuốc đối quang.

Tiền căn hen suyễn, đặc biệt mới có cơn gần đây: Uống prednisolone 12h và 2h trước khi chụp CT.

Tăng creatinin máu: Có thể cần truyền nước trước khi chụp CT.

Bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo: Đảm bảo lần chạy thận tiếp theo trong vòng 24h sau khi chụp CT.

Suy thận do chụp IVC: Nguyên nhân gây suy thận thường gặp thứ 3 trong BV. Chẩn đoán khi creatinin huyết tương tăng 25% sau khi chụp CT đối quang 2-7 ngày. Chụp cản quang động mạch (thường dùng trong chụp CT tim mạch) có nguy cơ suy thận cao hơn IVC.

- Một số nguy cơ: tiểu đường, lớn tuổi, bệnh thận mãn, sử dụng thuốc có metformin, tăng huyết áp, bệnh lý thận do hóa trị gần đây. Nếu bệnh nhân

tuổi <60, và không có các yếu tố nguy cơ trên thì có thể chụp CT có thuốc đối quang mà không cần kiểm tra creatinin.

Fusion hình ảnh MRI và PET CT

MRI: Nếu được chụp cùng với tư thế gối và mặt nạ của lúc mô phỏng, thuận lợi cho việc fusion.

Mô mỡ nhìn rõ trên T1 và mô nước nhìn rõ ở thì T2 (dịch của nhãn cầu và dịch não tủy nhìn rõ T2).

Thường dùng kỹ thuật rigid registration: Đăng nhập hình ảnh MRI vào CT mô phỏng sau đó trộn hình (Fusion) sao cho MRI hợp nhất với CT mô phỏng, chỉ di chuyển hình ảnh và xoay hình ảnh fusion.

PET CT: Thường là PET-CT lúc chẩn đoán do đó rất khác biệt về tư thế với CT mô phỏng, phải dùng kỹ thuật chuyển dạng (deformable registration).

Có thể kết hợp cả đăng nhập rigid và chuyển dạng hình ảnh deformable (multi-modal image fusion).

Thời gian thực hiện của bước 2 và 3: 1-2 ngày.

QUY TRÌNH LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ

Kỹ sư y vật lý thiết lập trường chiếu, góc quay, collimator và thực hiện việc tối ưu hóa độ phân giải, liều xạ.

Bác sĩ điều trị và kỹ sư y vật lý bàn bạc để chọn phương án xạ trị tối ưu.

Bác sĩ duyệt lại kế hoạch xạ trị trước khi thực hiện xạ trị trên bệnh nhân.

Ung thư vùng đầu cổ

Dose constraints vào thể tích đích: 100% thể tích đích đạt liều $\geq 95\%$.

Dose constraints vào cơ quan quý: (tham khảo phụ lục 1) và tham khảo QUANTEC⁵.

Ung thư vùng chậu

VMAT: 1-2 cung đủ, quay coli 30°.

Constrains áp dụng theo bảng: xạ 50 Gy và 60-70 Gy sẽ có constrains khác nhau.

Tiêu chí đánh giá: đạt constrains; đạt CI, HI.

QUY TRÌNH XẠ TRỊ VMAT

Mục đích

Kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích (VMAT) là xạ trị phát tia hình cung tròn và trong quá trình phát tia máy xạ có sự điều biến sự di chuyển của MLC, tốc độ quay của đầu máy và suất liều. Kỹ thuật VMAT được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân nhằm:

Điều biến độ phân giải của liều xạ (Modulate Resolution) vào thể tích đích.

Rút ngắn thời gian điều trị, trong đó BN thoải mái hơn với phương tiện cố định tốt hơn; giảm sai số do những cử động của người bệnh trong quá trình phát tia xạ (intra-fractional motion); đồng thời do máy xạ trị có tính tự động hóa cao nên các thao tác hầu hết được thực hiện tự động dưới sự giám sát của bác sĩ và kỹ thuật viên xạ trị, do đó tiết kiệm thời gian và gia tăng độ chính xác.

Phạm vi áp dụng

Điều trị các bệnh ung thư có chỉ định xạ trị bằng kỹ thuật VMAT sử dụng máy gia tốc TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Thuật ngữ

VMAT (Volume Giải thích từ Modulated Arc Therapy): Kỹ thuật xạ trị điều biến liều thể tích.

Contouring: Vẽ thể tích mô đích và thể tích cơ quan lành.

QA (Quality Assurance): Đảm bảo chất lượng.

CBCT (Cone Beam CT): Chụp ảnh 3 chiều để đối chiếu với hình ảnh khi mô phỏng lập kế hoạch để đảm bảo vị trí bệnh nhân khi điều trị thực tế đúng chính xác như khi mô phỏng lập kế hoạch.

Nội dung quy trình xạ trị VMAT

Chỉ định xạ

Căn cứ trên biên bản hội chẩn, xác định tổng liều, phân liều và kỹ thuật sử dụng.

Thực hiện: Bác sĩ xạ trị.

Cố định bệnh nhân

Xác nhận yêu cầu làm cố định và các thông tin cá nhân trên hồ sơ với bệnh nhân. Tiếp theo, chuẩn bị bệnh nhân và đặt bệnh nhân nằm lên bàn phẳng. Ổn định tâm lý bệnh nhân và dặn dò bệnh nhân hạn chế cử động. Sau đó, tiến hành làm cố định cho bệnh nhân theo “Quy trình cố định bệnh nhân”.

Thực hiện: Bác sĩ xạ trị, Kỹ sư vật lý, Kỹ thuật viên, Điều dưỡng.

Mô phỏng

Sau khi làm cố định, bệnh nhân được chụp CT với 2 chế độ là không tiêm thuốc cản quang và có tiêm thuốc cản quang. Tùy theo chỉ định xạ, việc mô phỏng được thực hiện cho từng vùng điều trị như đầu cổ, não, bụng chậu theo “Quy trình mô phỏng”.

Thực hiện: Bác sĩ xạ trị, Kỹ sư vật lý, Kỹ thuật viên xạ trị, Điều dưỡng.

Contouring

Hình CT được tải về hệ thống lập kế hoạch (TPS-Treatment Planning System) sau khi chụp CT bệnh nhân. Sau đó, bác sĩ vẽ thể tích mô đích và kỹ sư vẽ các cơ quan lành tương ứng với từng vùng xạ trị như đầu cổ, não, bụng chậu theo “Quy trình contouring”.

Tiếp theo, bác sĩ và kỹ sư kiểm tra lại các cơ quan đã vẽ.

Thực hiện: Bác sĩ xạ trị, Kỹ sư vật lý.

Lập kế hoạch

Với các cơ quan đã được vẽ trên hình CT, kỹ sư vật lý thiết lập trường chiếu, góc quay, collimator và thực hiện việc tối ưu hóa kế hoạch với các dose constrain đối với từng loại ung thư theo “Quy trình lập kế hoạch”.

Bác sĩ điều trị và kỹ sư vật lý bàn bạc để chọn kế hoạch xạ trị tối ưu và phê duyệt kế hoạch.

Thực hiện: Bác sĩ xạ trị, Kỹ sư vật lý.

Đảm bảo chất lượng (QA):

Kỹ sư vật lý đo liều kiểm tra kế hoạch nhằm đảm bảo chất lượng kế hoạch xạ trị (QA kế hoạch) trước khi thực hiện xạ trị cho bệnh nhân. Công việc QA kế hoạch gồm xuất file QA, bố trí thiết bị và đo đạc. Sau đó, phê duyệt kết quả QA kế hoạch. (Máy xạ được QA theo định kỳ hàng ngày, hàng tháng, hàng năm).

Thực hiện: Kỹ sư vật lý.

Đặt bệnh:

Sau khi bác sĩ xạ trị và kỹ sư vật lý duyệt lại kế hoạch xạ trị bao gồm liều xạ và thể tích xạ trị; liều xạ cho các cơ quan quý lân cận và kết quả QA kế hoạch, kế hoạch được chuyển đến hệ thống máy xạ. Tiếp theo, bác sĩ xạ trị cùng với vận hành viên tiến hành đặt bệnh trong phòng máy xạ theo kế hoạch đã duyệt.

Thực hiện: Bác sĩ xạ trị; Vận hành viên.

Kiểm tra trường chiếu

Thực hiện chụp ảnh nhằm kiểm tra độ chính xác của việc đặt bệnh trước khi xạ cho bệnh nhân. Việc chụp ảnh được với các chế độ chụp khác nhau (kV, MV, CBCT) và tần suất chụp khác nhau được thực hiện theo “Quy trình kiểm tra trường chiếu”.

Thực hiện: Bác sĩ; Kỹ sư vật lý; Vận hành viên.

Phát tia

Sau khi chụp ảnh kiểm tra trường chiếu, bác sĩ xạ trị cùng với kỹ sư vật lý tiến hành đánh giá kết quả hình ảnh thu nhận được. Nếu sai lệch nằm trong

giới hạn cho phép, vận hành viên thực hiện phát tia (chiếu xạ cho bệnh nhân). Nếu sai lệch không nằm trong giới hạn cho phép, bác sĩ xạ trị và vận hành viên thực hiện đặt bệnh lại theo giá trị sai lệch đã xác định.

Thực hiện: Bác sĩ xạ trị; Kỹ sư vật lý; Vận hành viên.

Theo dõi bệnh nhân

Vận hành viên theo dõi bệnh nhân trong quá trình đang phát tia. Nếu có bất thường, vận hành viên xem xét xử lý và thông báo cho bác sĩ xạ trị hoặc điều dưỡng để phối hợp xử lý nếu cần thiết.

Trong quá trình xạ trị, bác sĩ điều trị theo dõi bệnh nhân mỗi tuần, đánh giá tác dụng phụ của điều trị, các triệu chứng kèm theo, đánh giá sự đáp ứng của điều trị và thay đổi kế hoạch điều trị nếu cần. Nếu có thu nhỏ hoặc mô phỏng lại, thực hiện lập lại quy trình trên theo các bước như đã mô tả.

QUY TRÌNH CỐ ĐỊNH BỆNH NHÂN

Tiếp nhận yêu cầu làm cố định, nắm rõ tên, tuổi, và vùng điều trị cần cố định của bệnh nhân.

Gọi bệnh nhân vào phòng cố định, xác nhận các thông tin cá nhân trên hồ sơ với bệnh nhân trước khi làm cố định.

Đặt bệnh nhân nằm lên bàn phẳng, sấp hoặc ngửa, 2 chân duỗi thẳng, 2 tay xuôi theo thân người, hoặc giơ lên cao qua khỏi đầu, hoặc để 2 tay trước ngực. Tiếp đến, ổn định tâm lý bệnh nhân và dặn dò bệnh nhân hạn chế cử động.

Dùng laser dọc của phòng để canh đường giữa cơ thể bệnh nhân. Đường này chia cơ thể thành 2 nửa đối xứng và đi qua các mốc giải phẫu trên da.

Dùng 2 laser còn lại (ngang và bên) để hỗ trợ việc xăm dấu lên da bệnh nhân nếu cần, nhằm xác định tâm isocenter.

Lựa chọn dụng cụ cố định phù hợp với vùng cần điều trị của bệnh nhân (mặt nạ, túi hút chân không, các loại gối đỡ, các bệ gắn dụng cụ cố định tương ứng).

Tiến hành làm cố định cho bệnh nhân: Với mặt nạ, sau khi làm nóng dẻo bằng nồi hấp, đắp mặt nạ lên vùng cần cố định rồi dùng tay vuốt và ép sát mặt nạ sao cho các diện tích tiếp xúc ôm vừa khít vùng cơ thể (khoảng 8.5 phút mặt nạ được định hình và đổi màu). Với gối hút chân không, sau khi bệnh nhân được đặt nằm lên gối, dùng máy hút chân không hút hết khí trong gối để gối ôm sát phần cơ thể bệnh nhân cần cố định. Với các gối đỡ, đặt tay, chân, đầu, cổ bệnh nhân khớp vào các vị trí khuyết trên gối.

Tháo gỡ dụng cụ cố định, dán nhãn thông tin (tên, tuổi, ngày làm cố định cho bệnh nhân) lên dụng cụ đã làm xong, lưu giữ, và ghi vào sổ theo dõi.

❖ Lưu ý: Trong suốt quá trình xạ trị, sử dụng đúng dụng cụ cố định đã làm cho bệnh nhân. Nếu xảy ra tình trạng thay đổi thể trạng khiến dụng cụ không còn ôm sát phần cơ thể của bệnh nhân, cần xin chỉ định của bác sĩ và tiến hành làm cố định lại.

QUY TRÌNH KIỂM TRA TRƯỜNG CHIẾU

Sau khi kế hoạch xạ trị được phê duyệt, kỹ sư tạo kế hoạch QA để kiểm tra kế hoạch trước khi xạ trị cho bệnh nhân. Kiểm tra trường chiếu bao gồm chụp ảnh kV, chụp ảnh MV và chụp CBCT. Việc thực hiện kiểm tra được thực hiện tùy theo trường hợp.

Ung thư vùng đầu cổ

a. Target localization

Vị trí bước thay đổi mỗi ngày (inter-fractional motion hoặc static motion) → dời bàn để điều chỉnh sai số (random error).

Bản thân bước cũng thay đổi trong quá trình xạ (intra-fractional hay dynamic motion).

b. Với máy True Beam

MV detector (EPIDs)

Hình ảnh 2D chụp từ đầu máy xạ.

Chất lượng hình ảnh kém.

Có thể phát hiện sai sót do trường chiếu, MLC, tâm trường chiếu.

kV detector

Cho hình ảnh chất lượng tốt hơn mV

Đánh giá vị trí bn theo 3 chiều.

CBCT (kV)

Hình ảnh 3D.

Chỉ cần 1 lần quay.

Sử dụng kV hoặc mV.

Bị nhiễu, cho hình ảnh kém hơn fan-beam tiêu chuẩn.

c. Protocol thực hiện kiểm tra trường chiếu

CBCT mỗi lần xạ: BS check online lần 1 sau đó kiểm tra offline hằng ngày.

Nếu có sai số: Ghi nhận, hiệu chỉnh và xạ.

Sai số $\geq 5\text{mm}$, kiểm tra lại đặt bệnh, chụp hình lại:

- Mặt nạ có đúng ko?
- Vị trí tóc.

- Bác? hàm giả?
- Đảm bảo sai lệch của tủy sống <1mm.
- Báo cáo với BS nếu vẫn sai lệch >5mm sau 2 lần kiểm tra CBCT.
- Có thể phải mô phỏng và lập kế hoạch xạ trị lại.

Sau 3 lần xạ đầu tiên

Tính sai số trung bình, tính sai số hệ thống của cả 3 trục, hiệu chỉnh lại, cải thiện lại cho chính xác đặt bệnh.

CBCT lần xạ thứ 4, BS xem lại offline

Quy trình tương tự như trên.

Ung thư vùng chậu

Cone Beam CT ráp khung xương mỗi ngày nếu dùng lưới cố định.

Cone Beam CT và OSMS mỗi ngày nếu dùng vaclog.

KẾT LUẬN

Qua việc trang bị đầu tư 2 hệ thống thiết bị xạ trị hiện đại, Bệnh viện thực hiện được kỹ thuật xạ trị hiện đại trong bệnh lý ung thư như IMRT(xạ trị điều biến liều), VMAT (xạ trị điều biến liều thể tích) đến SBRT(xạ trị định vị), SRS (xạ phẫu), những kỹ thuật này sẽ góp phần nâng cao chất lượng, đảm bảo hiệu quả điều trị và an toàn cho bệnh nhân ung thư, đồng thời rút ngắn thời gian xạ trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai.
2. Đơn vị xạ trị - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.
3. Tài liệu hãng VARIAN.

KHẢO SÁT QUY TRÌNH KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG (QC) HÀNG NGÀY MÁY SPECT TẠI KHOA Y HỌC HẠT NHÂN

NGUYỄN TRƯỜNG GIANG¹, HUỖNH DƯƠNG²

GIỚI THIỆU

Sau khi được lắp đặt SPECT và trước khi được đưa vào sử dụng trên lâm sàng, thiết bị YHHN phải trải qua quá trình kiểm định chất lượng một cách cẩn thận. Mục đích của quá trình là để đảm bảo rằng thiết bị sẽ được vận hành theo đúng với yêu cầu kỹ thuật. Từ đó sẽ giúp cho việc giải thích kết quả các loại xạ hình được chính xác, cũng như biết được các yếu tố làm giảm chất lượng hình ảnh và yếu tố gây nhiễu ảnh. Mỗi thiết bị sẽ có một quy trình riêng để thực hiện kiểm tra theo sự hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Tất cả kết quả kiểm tra phải được ghi lại và theo dõi sự thay đổi.

- Được thực hiện từ lúc được lắp đặt cho tới lúc ngưng sử dụng thiết bị.

Quy trình QC tại khoa YHHN bao gồm việc kiểm tra các mục sau

Đo phóng xạ của phòng (Background)

Đỉnh năng lượng (Energy Peak)

Tính đồng nhất (Uniformity)

QUY TRÌNH THỰC HIỆN

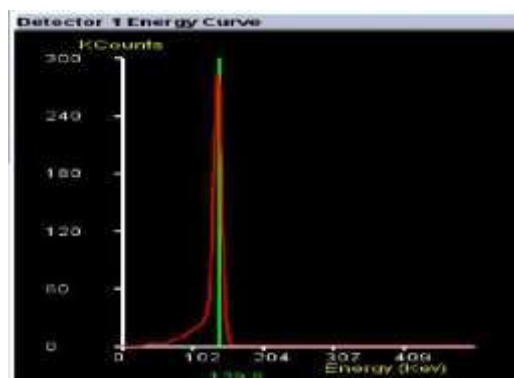
Độ phóng xạ của phòng

Đo số đếm của phòng trong phòng xạ hình nhằm phát hiện nguồn bức xạ do dây dính hoặc các nguồn xạ không được che chắn kỹ. Việc đo này có thể được thực hiện khi đầu dò có lắp hoặc không lắp collimator.

Đỉnh năng lượng

Được thực hiện để đảm bảo đầu dò đếm những photon có nguồn năng lượng chính xác theo yêu cầu.

Hình ảnh thể hiện kết quả đo đỉnh năng lượng của Tc-99m.



Tính đồng nhất

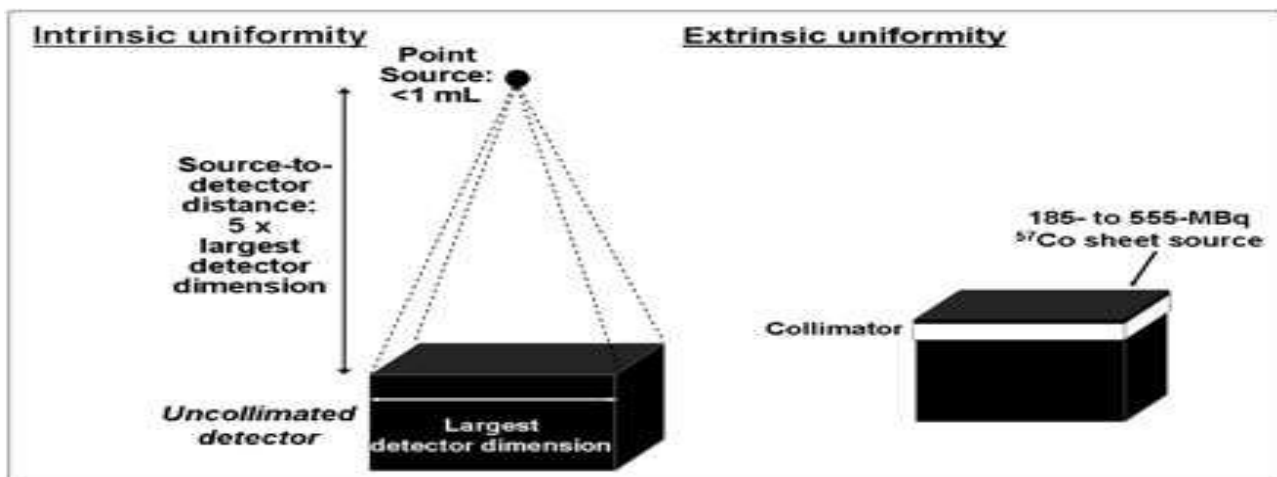
Là một bài kiểm tra được thực hiện để xem sự đáp ứng của gamma camera là đồng nhất trên toàn bộ bề mặt của đầu dò. Có thể thực hiện bằng cách đo lường bên trong (intrinsic) hoặc đo lường bên ngoài (extrinsic).

Bảng so sánh giữa hai phương pháp kiểm tra

Intrinsic	Extrinsic
Không sử dụng collimator	Sử dụng collimator Low Energy – High Resolution (LEHR)
Sử dụng nguồn điểm Tc-99m	Sử dụng flood source Tc-99m hoặc Co-57
Nguồn được đặt cách 4-5 lần FOV của thiết bị tính từ tâm của đầu dò	Đặt nguồn trực tiếp lên bề mặt của collimator
Hoạt độ nguồn phóng xạ : 0,5-1mCi	Hoạt độ nguồn phóng xạ : 5-15mCi

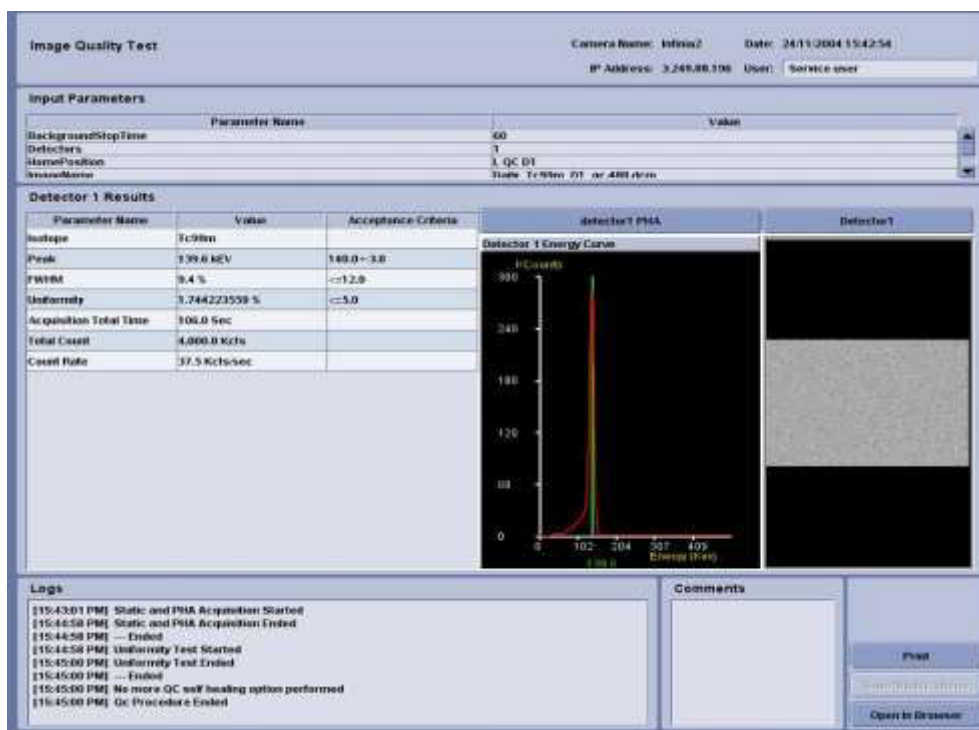
¹ Cử nhân Khoa Y học Hạt nhân – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² KTV Khoa Y học Hạt nhân – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM



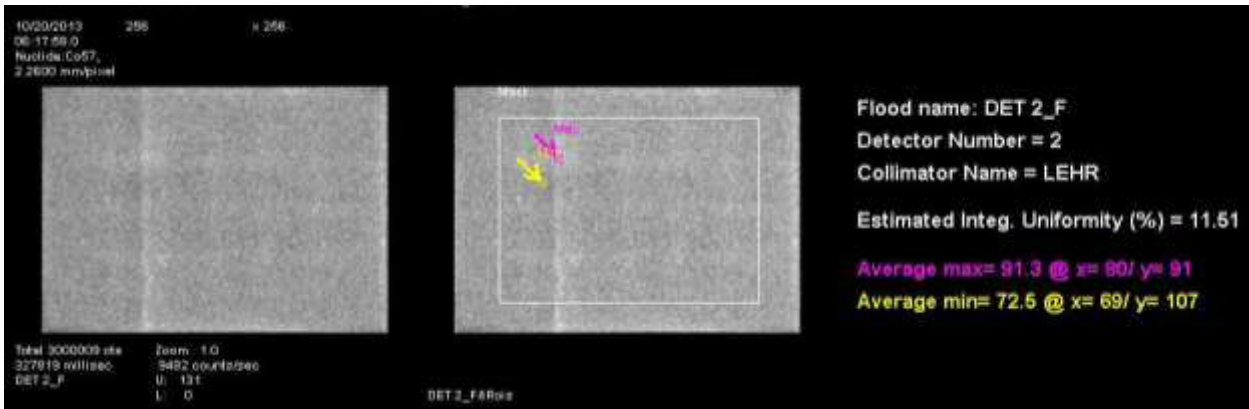
Cách đo Extrinsic Uniformity không phải tốn thời gian tháo lắp collimator trước mỗi lần đo đồng thời quan sát và kiểm tra được sự hư hại của collimator sau khi xem kết quả kiểm tra Uniformity. Tuy nhiên nguồn Co-57 có thời gian bán rã 271 ngày, sau một thời gian sử dụng sẽ không còn đủ hoạt độ theo yêu cầu của nhà sản xuất. Trong khi đó cách đo Intrinsic Uniformity tận dụng nguồn phóng xạ Tc-99m được sử dụng hàng ngày.

Bảng thể hiện kết quả QC hàng ngày của máy SPECT (bao gồm cả kiểm tra phong, đỉnh năng lượng và sự đồng nhất)

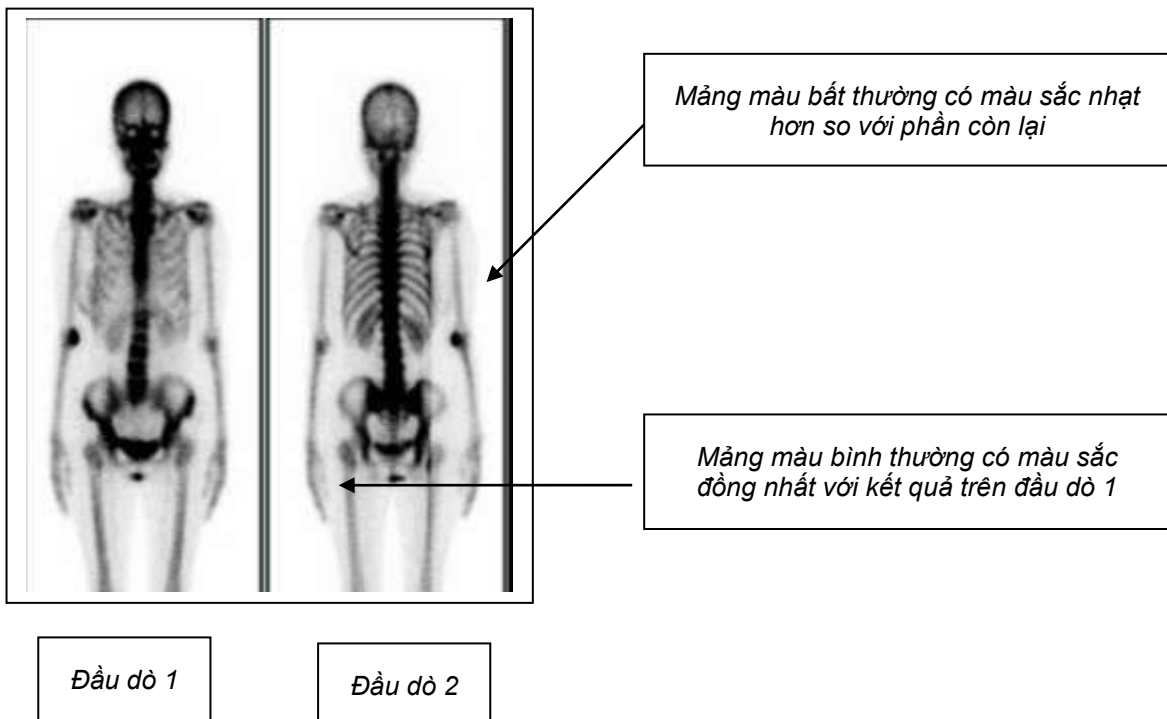


KẾT QUẢ

Ngày 20/10/2013, kết quả Uniformity của đầu dò 2 trên máy SPECT Millennium thể hiện sự bất thường: Qua quan sát thấy 2 mảng có màu sắc khác biệt rõ rệt trên bảng đo sự đồng nhất. Chỉ số Uniformity đo được là 11,51%, cao hơn rất nhiều so với chỉ số yêu cầu là 5%.



Kết quả ghi hình kiểm tra trên bệnh nhân cũng thể hiện 2 mảng màu có đậm độ khác nhau một cách bất thường.



Thông qua việc kiểm tra chi tiết hơn của nhân viên hãng sản xuất, phát hiện 1 bo mạch của đầu dò 2 đã bị lỗi. Sau khi bo mạch được thay thế, kết quả đo trên đầu dò 2 đã trở về bình thường

KẾT LUẬN

Việc phát hiện sớm các hỏng hóc trên đầu dò của máy Spect thể hiện vai trò quan trọng của việc thực hiện QC hàng ngày. Nó giúp phát hiện các lỗi gây chất lượng hình ảnh kém, cũng như các yếu tố gây nhiễu ảnh. Từ đó giúp cho việc giải thích kết quả các loại xạ hình được chính xác. Do đó sự hướng dẫn và theo dõi việc thực hiện QC cho các nhân viên vận hành là vô cùng cần thiết tại khoa YHHN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sách hướng dẫn sử dụng máy SPECT GE Infinia và Millennium
2. "Quality control of Nuclear Medicine instrumentation and protocol standardization" của EANM.
3. "Essentials of Nuclear Medicine imaging" của Fred a Mettler và Milton J Guiberteau.

SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP TÁI TẠO LIỀU TRONG ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG KẾ HOẠCH VMAT TRÊN HỆ THỐNG XẠ TRỊ TRUEBEAM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHAN QUỐC UY¹, NGUYỄN TRUNG HIẾU², ĐỒNG VĂN HIẾU ÂN³, VÕ THỊ THU³, ĐÀM QUANG TIẾN³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) là kỹ thuật xạ trị tiên tiến có điều biến suất liều, tốc độ quay gantry và MLC giúp việc điều trị phù hợp mô đích một cách hiệu quả. Với kỹ thuật phức tạp này, yêu cầu độ chính xác cao và việc đảm bảo chất lượng kế hoạch VMAT trước xạ trị đóng vai trò quan trọng. Kế hoạch điều trị thường được đánh giá một cách tổng thể, nhưng kết quả liều nhận được đối với từng cơ quan riêng lẻ vẫn chưa được quan tâm.

Mục tiêu nghiên cứu: Kiểm tra, đánh giá kế hoạch điều trị VMAT tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, có sử dụng phương pháp tái tạo liều để đánh giá trên từng cơ quan cụ thể.

Đối tượng và phương pháp: Phân tích số liệu của các bệnh nhân điều trị kế hoạch VMAT trên 2 thuật toán AAA (Anisotropic Analytical Algorithm) và AXB (Acuros XB) từ tháng 10/2018 đến nay trên hệ thống TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Các kế hoạch VMAT được lập trên hệ thống lập kế hoạch điều trị Eclipse 13.6, sau đó tiến hành QA kế hoạch trên hệ thống TrueBeam sử dụng thiết bị ArcCHECK với phần mềm SNC Patient. Tái tạo liều, phân tích DVH trên toàn bộ cơ thể và trên từng cơ quan trong phần mềm 3DVH.

Kết quả: Áp dụng phương pháp đánh giá "Gamma Index" theo tiêu chí 3%/ 3mm cho các kế hoạch điều trị VMAT trên phần mềm 3DVH được chấp nhận với tỷ lệ đạt là $\geq 99\%$ đối với thuật toán AAA; $\geq 98\%$ đối với thuật toán AXB. Ngoài ra, tiêu chí 2%/ 2 mm cũng được sử dụng để đánh giá kế hoạch một cách khắt khe hơn với tỷ lệ đạt là $\geq 95\%$ đối với thuật toán AAA và $\geq 92\%$ đối với thuật toán Acuros XB^[3].

Theo tiêu chí đánh giá gamma toàn cục (Global 3%/ 3mm, thuật toán tính liều AAA) là $\geq 99\%$ và sự chênh lệch về liều lượng của từng cơ quan dao động trong khoảng $\pm 4\%$ đối với liều cực đại, khoảng $\pm 1,5\%$ đối với liều trung bình và khoảng $\pm 2,5\%$ đối với liều tối thiểu.

Kết luận: Nghiên cứu này chỉ ra rằng, việc phân tích theo tiêu chí Gamma trên từng cơ quan cụ thể góp phần tăng độ tin cậy trong đánh giá chất lượng kế hoạch điều trị VMAT tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Việc áp dụng thuật toán AAA trên vùng đầu cổ và vùng chậu có tỷ lệ đạt cao hơn so với thuật toán AXB.

Từ khóa: Đảm bảo chất lượng, VMAT, ArcCHECK, Gamma, 3DVH.

ABSTRACT

Background: VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) is an advanced radiotherapy technique where dose rate, gantry speed and MLC position are modulated to ensure effective radiotherapy treatment. High precision and accuracy as well as quality assurance for VMAT plan before treatment delivery play a vital role. The treatment plan is generally evaluated. However, dose irradiated on individual organs has not been studied thoroughly.

Aim: Perform quality assurance and evaluation VMAT plans at HCM OH with 3DVH to investigate dose for individual organs.

¹ KS. Phó Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² KS. Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ Học viên tại K. KTPX của BVUB TP.HCM_Công ty TNHH Thương mại Đầu tư Vinh Khang

Methods: VMAT plans are optimized with 2 algorithms namely AAA (Anisotropic Analytical Algorithm) and AXB (Acuros XB) from October 2018 up to present time. The plans are delivered using TrueBeam linear accelerators at the hospital.

All VMAT plans in this report are optimized on Eclipse planning system and performed QA on the TrueBeam accelerators using ArcCHECK together with SNC Patient software. Dose reconstruction and analyzing DVH are performed using 3DVH software.

Results: Parameters used for evaluation is 3%/ 3mm Gamma Index for all VMAT plans using 3DVH software where pass rate is 99% for plans using AAA algorithm, 98% for plans using AXB algorithm. Parameters such as 2%/ 2mm is also used for more stringent plan evaluation where a passing rate of 95% is allowed for plans using AAA algorithm and 92% pass rate for plans using AXB algorithm.

Using the 3%/ 3mm with pass rate over 99% for AAA algorithm, dose discrepancy for organs at risk ranges about ± 5% for maximum dose, about ± 1.5% for mean dose and about ± 2.5% for minimum dose.

Conclusions: This research indicates that analysis using Gamma Index on individual organ increases the reliability in quality assurance for VMAT plans at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Optimization using AAA algorithm for Head and Neck patients as well as Cervical patients have higher passing rate than using AXB algorithm.

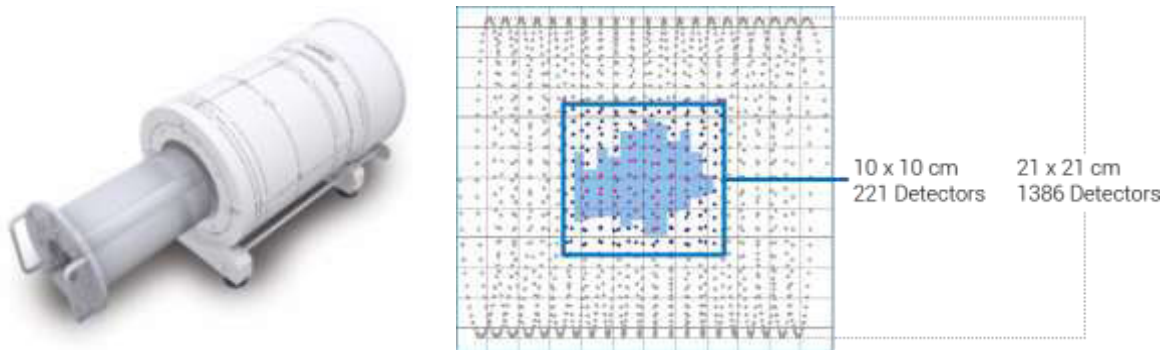
Keywords: Quality assurance, VMAT, ArcCHECK, Gamma, 3DVH.

GIỚI THIỆU

VMAT là kỹ thuật điều trị bệnh nhân tại một hoặc nhiều arc, đồng thời có điều biến về suất liều, tốc độ quay gantry và vị trí MLC, giúp tăng liều tối đa vào khối u, giảm thiểu liều vào mô lành và rút ngắn thời gian điều trị^[4]. Đây là một kỹ thuật điều trị tiên tiến, phức tạp với sự thay đổi đột ngột gradient liều, do đó việc QA kế hoạch VMAT trước khi tiến hành xạ trị là một trong những yêu cầu cấp thiết và quan

trọng. Bài nghiên cứu này sử dụng thiết bị và phần mềm của hãng sản xuất Sun Nuclear, gồm thiết bị ArcCHECK để ghi nhận giá trị liều đo được thực tế và phần mềm 3DVH để tái tạo liều xạ.

ArcCHECK là một mảng đầu dò diode 3D có cấu trúc hình lăng trụ với 1386 diode được sắp xếp theo dạng xoắn ốc giúp giảm thiểu sai số đối với các kế hoạch xạ trị IMRT/VMAT^[1].



Hình 1. Thiết bị ArcCHECK có sử dụng bộ ghép

Phân tích theo tiêu chí Gamma là so sánh cả về độ chênh lệch liều xạ và khoảng cách không gian giữa kế hoạch và phép đo thực tế^[2].

$$\gamma(\vec{r}_r) = \min \left\{ \sqrt{\frac{r^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta d^2} + \frac{\delta^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta D^2}} \right\} \quad (1.1)$$

Trong đó:

$\delta(\vec{r}_e, \vec{r}_r)$: Phần trăm chênh lệch giữa liều đo và liều tính toán.

$r(\vec{r}_e, \vec{r}_r)$: Khoảng cách giới hạn giữa liều đo và liều tính toán.

Δd : Ngưỡng khoảng cách giới hạn.

ΔD : Ngưỡng liều chênh lệch.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiến hành phân tích 10 kế hoạch VMAT của bệnh nhân vùng đầu cổ và vùng bụng chậu từ tháng 10/2018 đến nay trên hệ thống xạ trị TRUEBEAM tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Các kế hoạch được lập trên phần mềm lập kế hoạch điều trị Eclipse 13.6, sử dụng hai thuật toán tính liều AAA và Acuros XB với mức năng lượng 6MV.

Các kế hoạch xạ trị đã được sự đồng thuận giữa các Bác sĩ và Kỹ sư vật lý, sẽ được tiến hành QA trên hệ thống TrueBeam sử dụng thiết bị ArcCHECK với phần mềm SNC Patient. Tái tạo liều, phân tích DVH trên toàn bộ cơ thể và trên từng cơ quan trong phần mềm 3DVH.

Dữ liệu yêu cầu

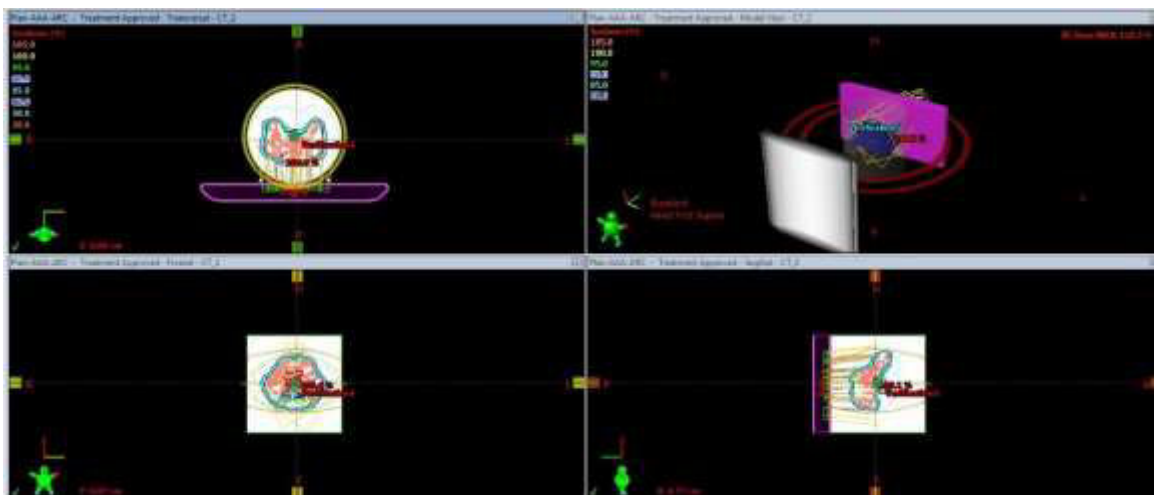
Bộ ảnh CT (Computed Tomography - Ảnh chụp cắt lớp) của ArcCHECK (có bộ ghép đặt trong khoang thiết bị) với bề dày lát cắt 1mm.

Dữ liệu liên quan đến bệnh nhân, bao gồm: Bộ ảnh CT, tập tin RT Dose, tập tin RT Structure, tập tin RT Plan.

Phương pháp thực hiện

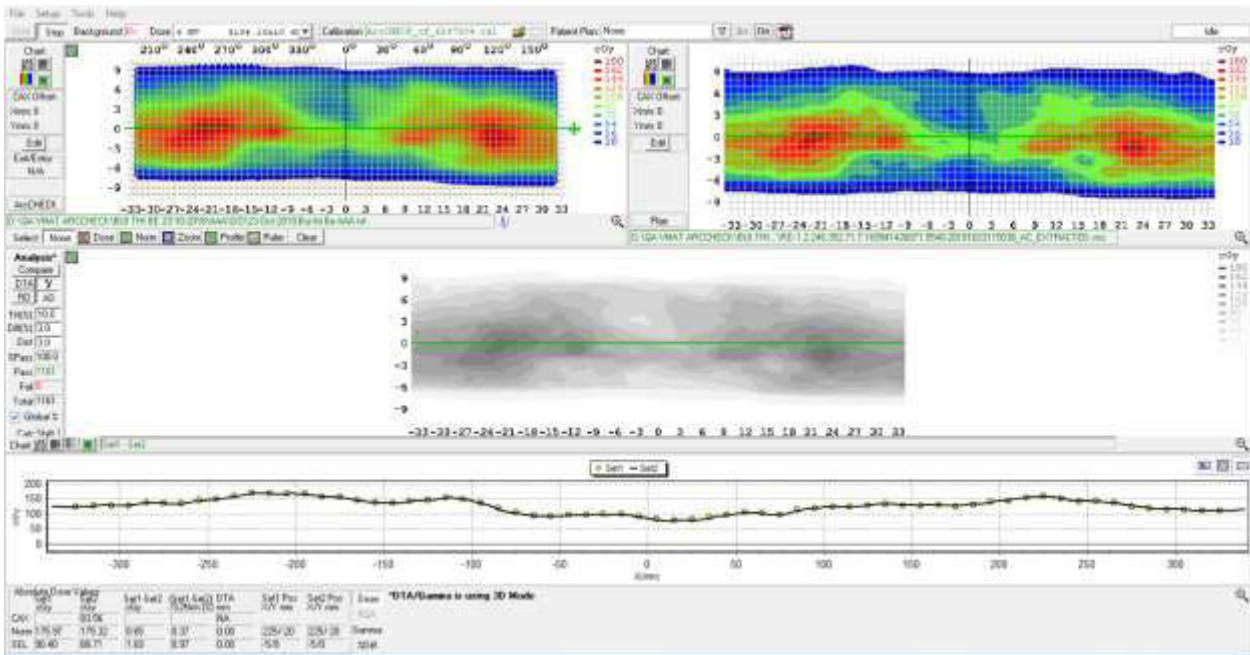
Chuyển ảnh CT của ArcCHECK vào TPS (Treatment Planning System – Hệ thống lập kế hoạch điều trị) với vai trò như một phantom.

Chuyển kế hoạch bệnh nhân vào ArcCHECK (Hình 2).



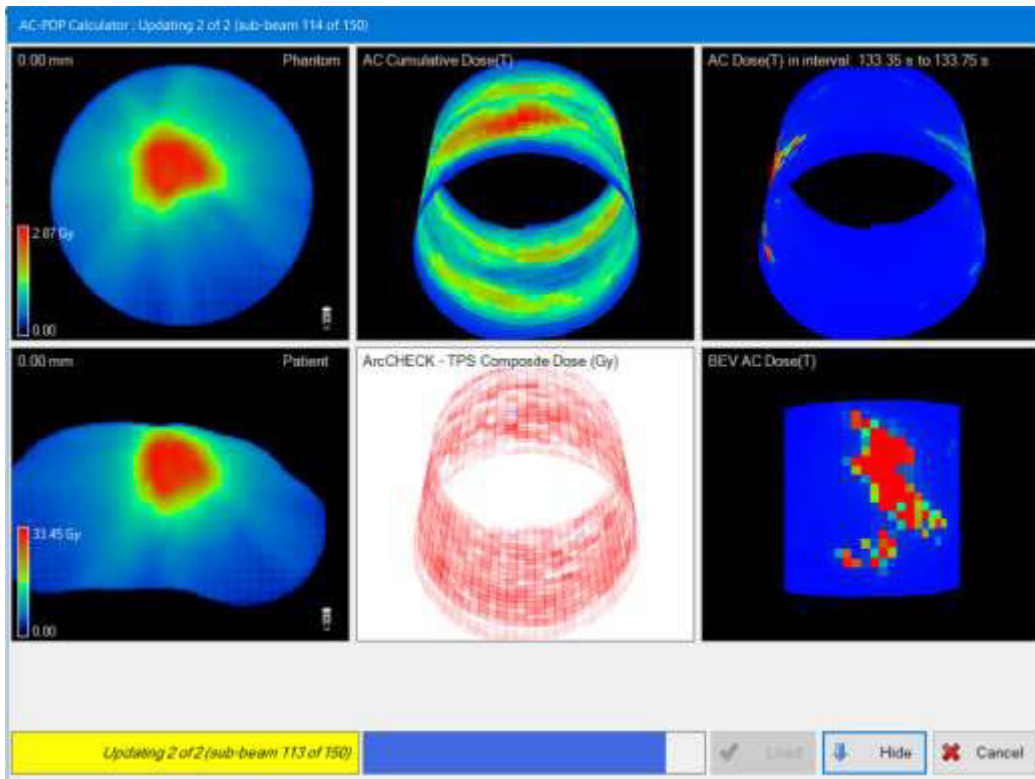
Hình 2. Giao diện trên TPS khi chuyển kế hoạch VMAT vào ảnh CT ArcCHECK.

Tiến hành xạ kế hoạch điều trị bệnh nhân lên thiết bị ArcCHECK bằng chế độ QA và ghi nhận giá trị đo trên phần mềm SNC Patient sao cho protocol giữa bệnh nhân và trên ArcCHECK là tương tự nhau.



Hình 3. So sánh phân bố liều giữa kế hoạch và đo đạc

Sử dụng phần mềm 3DVH tái tạo liều lượng để đánh giá tỉ lệ đạt theo tiêu chí Gamma và đồ thị biểu diễn sự tương quan giữa liều xạ - thể tích trên từng cơ quan cụ thể của bệnh nhân.



Hình 4. Tái tạo liều trên phần mềm 3DVH.

KẾT QUẢ

Sau quá trình phân tích và đánh giá trên một số bệnh nhân điều trị bằng kỹ thuật VMAT ghi nhận được kết quả như sau:

Bảng 1. Tỷ lệ đạt theo tiêu chí Gamma trên toàn bộ cơ thể

	Gamma Passing Rate (%)			
	(2%/2mm)		(3%/3mm)	
	AAA	Acuros	AAA	Acuros
Patient 1	98,4	94,9	99,9	99,1
Patient 2	98,0	94,8	99,8	98,9
Patient 3	98,6	95,1	99,9	99,2
Patient 4	96,4	92,9	99,5	98,5
Patient 5	95,4	92,1	99,5	98,2
Patient 6	98,0	94,6	99,3	98,4
Patient 7	95,5	92,1	99,5	98,3

Áp dụng phương pháp đánh giá “Gamma Index” theo tiêu chí 3%/ 3mm cho các kế hoạch điều trị VMAT trên phần mềm 3DVH được chấp nhận với tỷ lệ đạt là $\geq 99\%$ đối với thuật toán AAA; $\geq 98\%$ đối với thuật toán Acuros XB. Ngoài ra, tiêu chí 2%/ 2 mm được sử dụng để đánh giá kế hoạch một cách khắt khe hơn với tỷ lệ đạt là $\geq 95\%$ đối với thuật toán AAA và $\geq 92\%$ đối với thuật toán Acuros XB.

Kết quả phân tích cụ thể trên bệnh nhân Patient 1, điều trị vùng chậu bằng kỹ thuật điều trị VMAT, sử dụng mức năng lượng 6 MV trên hệ thống máy TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

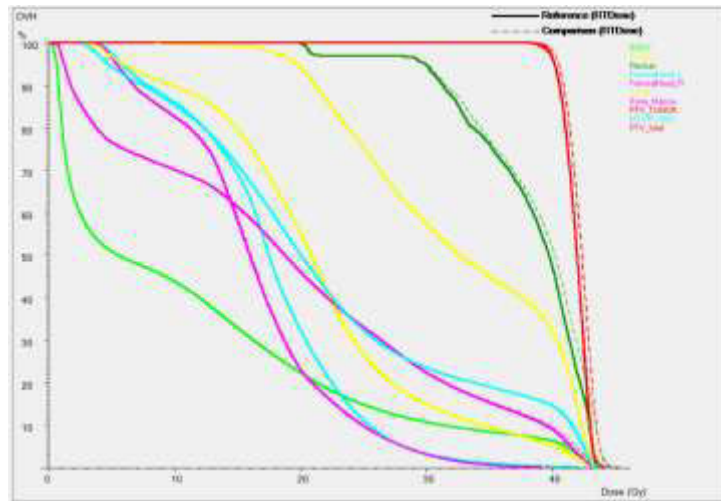
Color	ROI Name	Volume (cc)	Quick Stat	Unit	Reference	Comparison	Diff (Abs / %)
	BODY	20168.770	Min	Gy	0.050	0.050	0.000 Gy / 0.000%
	BODY	20168.770	Mean	Gy	11.423	11.484	0.060 Gy / 0.529%
	BODY	20168.770	Max	Gy	44.051	45.246	1.195 Gy / 2.713%
	Bladder	274.6094	Min	Gy	8.235	7.937	-0.298 Gy / -3.619%
	Bladder	274.6094	Mean	Gy	32.357	32.678	0.321 Gy / 0.992%
	Bladder	274.6094	Max	Gy	44.051	45.246	1.195 Gy / 2.713%
	Rectum	35.1875	Min	Gy	19.806	19.307	-0.499 Gy / -2.518%
	Rectum	35.1875	Mean	Gy	37.913	38.354	0.441 Gy / 1.164%
	Rectum	35.1875	Max	Gy	44.049	44.954	0.905 Gy / 2.054%
	FemoralHead_L	76.375	Min	Gy	3.820	3.820	0.000 Gy / 0.000%
	FemoralHead_L	76.375	Mean	Gy	17.394	17.437	0.043 Gy / 0.249%
	FemoralHead_L	76.375	Max	Gy	41.868	42.667	0.799 Gy / 1.909%
	FemoralHead_R	82.09375	Min	Gy	3.582	3.582	0.000 Gy / 0.000%
	FemoralHead_R	82.09375	Mean	Gy	16.133	16.220	0.087 Gy / 0.537%
	FemoralHead_R	82.09375	Max	Gy	39.009	39.632	0.623 Gy / 1.598%
	Bowel	637.500	Min	Gy	2.540	2.540	0.000 Gy / 0.000%
	Bowel	637.500	Mean	Gy	21.233	21.389	0.155 Gy / 0.732%
	Bowel	637.500	Max	Gy	43.580	45.005	1.425 Gy / 3.269%
	Bone_Marrow	1623.359	Min	Gy	0.329	0.329	0.000 Gy / 0.000%
	Bone_Marrow	1623.359	Mean	Gy	18.977	19.041	0.063 Gy / 0.334%
	Bone_Marrow	1623.359	Max	Gy	43.695	44.448	0.753 Gy / 1.723%
	PTV_total	1243.188	Min	Gy	36.898	37.382	0.483 Gy / 1.310%
	PTV_total	1243.188	Mean	Gy	41.734	42.110	0.376 Gy / 0.901%
	PTV_total	1243.188	Max	Gy	44.051	45.246	1.195 Gy / 2.713%

Hình 5. Chênh lệch về liều khi sử dụng thuật toán AAA.

Kết quả sự chênh lệch về liều lượng trên giao diện phần mềm 3DVH khi áp dụng thuật toán tính liều AAA được trình bày trong hình 5.

- Liều tối thiểu (Min): khoảng $\pm 3,6\%$. Sự chênh lệch đáng kể tại bàng quang là $- 3,6\%$ và trực tràng là $- 2,5\%$, tại PTV_total là $1,3\%$.
- Liều trung bình (Mean): khoảng từ $0,3\%$ đến $1,3\%$. Sự chênh lệch đáng kể tại trực tràng là $1,3\%$, tại PTV_total là $0,9\%$.
- Liều cực đại (Max): Khoảng từ $1,6\%$ đến $3,3\%$. Sự chênh lệch đáng kể tại vùng ruột là $3,3\%$, tại bàng quang là $2,7\%$, tại trực tràng $2,1\%$ và tại PTV_total là $2,7\%$.

Ngoài ra, ta cũng nhận thấy hầu như các giá trị liều cực đại ghi nhận được tại các vùng quan tâm khi đo đạc thực nghiệm (Max - Comparison) đều cao hơn so với liều tính toán trên kế hoạch điều trị (Max - Reference). Đồng thời độ chênh lệch về liều ở các giá trị liều cực đại cũng cao hơn ở các giá trị liều trung bình và liều cực tiểu.



Hình 6. Đồ thị DVH liều kế hoạch và liều đo được.

Đồ thị phân bố DVH giữa liều lượng trong kế hoạch điều trị và liều đo được thực tế thể hiện trong hình 6.

Bảng 2. Phần trăm tỷ lệ đạt theo tiêu chí Gamma và chênh lệch liều tính theo thuật toán AAA

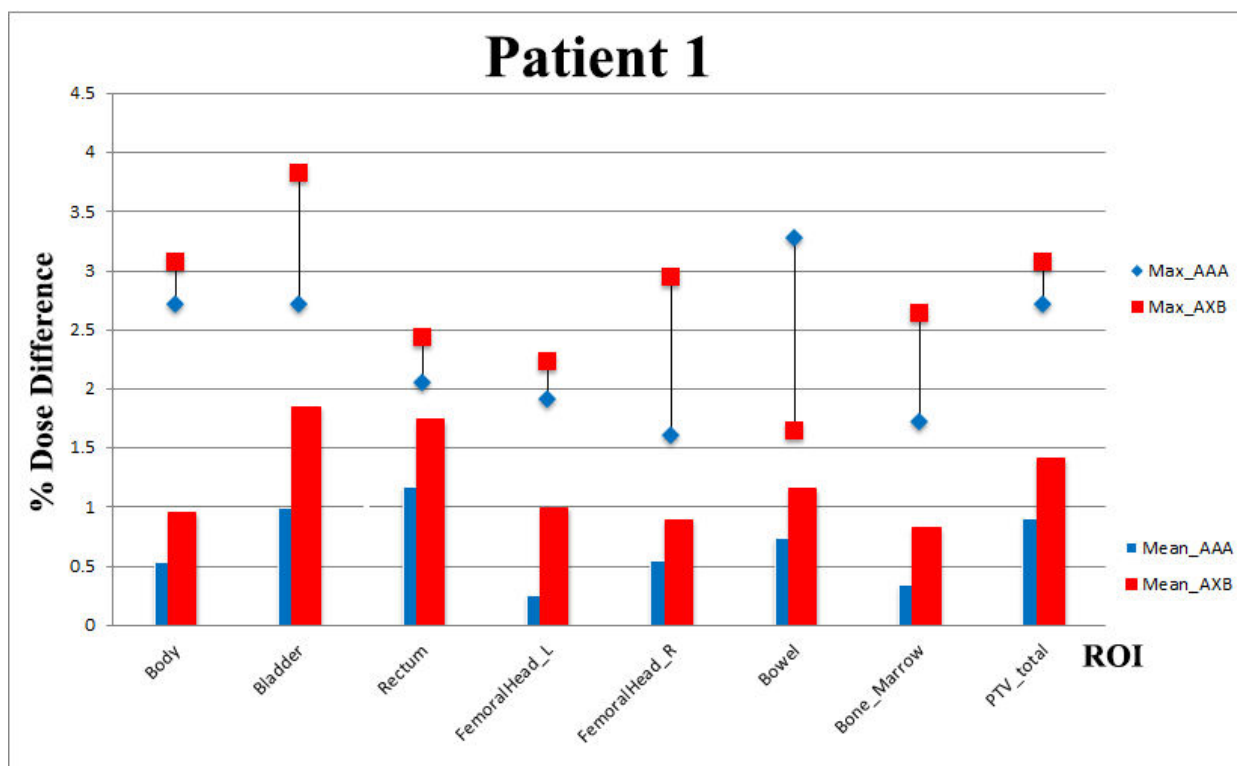
ROI Name	γ - Passing Rate (3%/ 3mm)	γ - Passing Rate (2%/ 2mm)	%DD Min	%DD Mean	%DD Max
Body	99,9	98,4	0,000	0,529	2,713
Bladder	99,4	94,9	-3,619	0,992	2,713
Rectum	100,0	98,6	2,518	1,164	2,054
FemoralHead_L	100,0	100,0	0,000	0,249	1,909
FemoralHead_R	100,0	100,0	0,000	0,537	1,598
Bowel	100,0	98,8	0,000	0,732	3,269
Bone_Marrow	0,0	99,4	0,000	0,334	1,723
PTV	99,8	95,9	1,310	0,901	2,713

Tỷ lệ đạt theo tiêu chí Gamma và phần trăm chênh lệch về liều lượng khi áp dụng thuật toán tính liều AAA được thể hiện trong bảng 2. Qua đó, nhận thấy kết quả kế hoạch đạt theo tiêu chí 3%/ 3mm và 2%/ 2mm đều nằm trong phạm vi cho phép. Ngoài ra, phần trăm chênh lệch về liều cũng có sự sai biệt từ khoảng $- 3,6\%$ đến $1,3\%$ đối với liều cực tiểu, từ khoảng $0,2\%$ đến $1,2\%$ đối với liều trung bình và từ khoảng $1,5\%$ đến $3,2\%$ cho liều cực đại.

Bảng 3. Phần trăm tỷ lệ đạt theo tiêu chí Gamma và chênh lệch liều tính theo thuật toán AXB

ROI Name	γ - Passing Rate (3%/3 mm)	γ - Passing Rate (2%/ 2mm)	%DD Min	%DD Mean	%DD Max
Body	99,1	94,9	0,000	0,947	3,070
Bladder	95,2	84,7	-2,011	1,847	3,827
Rectum	98,2	94,5	-0,003	1,735	2,431
FemoralHead_L	99,9	98,9	0,000	0,992	2,224
FemoralHead_R	100,0	100,0	0,000	0,891	2,943
Bowel	99,9	97,7	0,000	1,156	1,642
Bone_Marrow	99,7	97,7	0,000	0,820	2,643
PTV	96,3	84,2	1,898	1,410	3,070

Bảng 3 thể hiện phần trăm chênh lệch về liều lượng và tỷ lệ đạt theo tiêu chí Gamma trong trường hợp áp dụng thuật toán tính liều AXB. Từ các kết quả trong bảng cho thấy phần trăm chênh lệch về liều cũng có sự sai biệt từ khoảng -2,0% đến 1,8% đối với liều cực tiểu, từ khoảng 0,8% đến 1,8% đối với liều trung bình và từ khoảng 1,6% đến 3,8% cho liều cực đại. Bên cạnh đó, tỷ lệ đạt của kế hoạch theo tiêu chí lần lượt 3%/ 3mm và 2%/ 2mm có sự chênh lệch đáng kể ở một số vùng: bàng quang 95,2% và 84,7%, PTV 96,3% và 84,2%.



Hình 7. Đồ thị so sánh về sự chênh lệch liều cực đại và liều trung bình giữa thuật toán AAA và AXB

Sự chênh lệch liều cực đại và liều trung bình giữa thuật toán tính liều AAA và AXB được trình bày trong đồ thị Hình 7. Nhận thấy, hầu hết giá trị liều trung bình và liều cực đại của thuật toán AAA cao hơn thuật toán AXB tại các vùng quan tâm.

Áp dụng phương pháp đánh giá “Gamma Index” theo tiêu chí 3%/ 3mm cho các kế hoạch điều trị VMAT trên phần mềm 3DVH được chấp nhận với tỷ lệ đạt là $\geq 99\%$ đối với thuật toán AAA. Còn đối với tiêu chí 2%/ 2mm được sử dụng để đánh giá kế hoạch một cách khắt khe hơn với tỷ lệ đạt là $\geq 89\%$, ngoại trừ tuyến giáp tỷ lệ đạt là khoảng 78%.

Kết quả phân tích cụ thể trên bệnh nhân Patient 3, điều trị vùng đầu cổ bằng kỹ thuật điều trị VMAT, sử dụng mức năng lượng 6MV trên hệ thống máy TrueBeam tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Color	ROI Name	Volume (cc)	Quick Stat	Unit	Reference	Comparison	Diff (Abs / %)
	BODY	10242.730	Min	Gy	0.074	0.074	0.000 Gy / 0.000%
	BODY	10242.730	Mean	Gy	19.189	19.431	0.241 Gy / 1.257%
	BODY	10242.730	Max	Gy	75.058	77.127	2.069 Gy / 2.757%
	Bones	1411.331	Min	Gy	0.185	0.185	0.000 Gy / 0.000%
	Bones	1411.331	Mean	Gy	21.439	21.713	0.275 Gy / 1.281%
	Bones	1411.331	Max	Gy	73.419	75.270	1.851 Gy / 2.521%
	Brain	892.0875	Min	Gy	0.903	0.903	0.000 Gy / 0.000%
	Brain	892.0875	Mean	Gy	10.201	10.233	0.032 Gy / 0.315%
	Brain	892.0875	Max	Gy	61.129	61.129	0.000 Gy / 0.000%
	Brainstem	23.41875	Min	Gy	10.601	10.601	0.000 Gy / 0.000%
	Brainstem	23.41875	Mean	Gy	26.843	26.802	-0.041 Gy / -0.152%
	Brainstem	23.41875	Max	Gy	41.718	41.718	0.000 Gy / 0.000%
	Chiasm	0.4785	Min	Gy	5.229	5.229	0.000 Gy / 0.000%
	Chiasm	0.4785	Mean	Gy	5.602	5.602	0.000 Gy / 0.000%
	Chiasm	0.4785	Max	Gy	6.105	6.105	0.000 Gy / 0.000%
	Cochlea_L	2.414583	Min	Gy	24.002	24.003	0.000 Gy / 0.000%
	Cochlea_L	2.414583	Mean	Gy	37.199	37.199	0.000 Gy / 0.000%
	Cochlea_L	2.414583	Max	Gy	52.311	52.311	0.000 Gy / 0.000%
	Cochlea_R	1.758333	Min	Gy	20.896	20.896	0.000 Gy / 0.000%
	Cochlea_R	1.758333	Mean	Gy	40.226	40.226	0.000 Gy / 0.000%
	Cochlea_R	1.758333	Max	Gy	55.645	55.645	0.000 Gy / 0.000%
	Eye_L	8.427083	Min	Gy	1.512	1.512	0.000 Gy / 0.000%
	Eye_L	8.427083	Mean	Gy	3.562	3.562	0.000 Gy / 0.000%
	Eye_L	8.427083	Max	Gy	5.270	5.270	0.000 Gy / 0.000%
	Eye_R	8.970833	Min	Gy	1.590	1.590	0.000 Gy / 0.000%
	Eye_R	8.970833	Mean	Gy	3.905	3.905	0.000 Gy / 0.000%
	Eye_R	8.970833	Max	Gy	5.366	5.366	0.000 Gy / 0.000%
	Lens_L	0.34575	Min	Gy	1.617	1.617	0.000 Gy / 0.000%
	Lens_L	0.34575	Mean	Gy	2.984	2.984	0.000 Gy / 0.000%
	Lens_L	0.34575	Max	Gy	3.829	3.829	0.000 Gy / 0.000%
	Lens_R	0.3604167	Min	Gy	3.639	3.639	0.000 Gy / 0.000%
	Lens_R	0.3604167	Mean	Gy	3.901	3.901	0.000 Gy / 0.000%
	Lens_R	0.3604167	Max	Gy	4.149	4.149	0.000 Gy / 0.000%
	Lung_L	419.5688	Min	Gy	0.665	0.665	0.000 Gy / 0.000%
	Lung_L	419.5688	Mean	Gy	8.107	8.202	0.095 Gy / 1.171%
	Lung_L	419.5688	Max	Gy	54.029	54.882	0.854 Gy / 1.580%
	Lung_R	525.0187	Min	Gy	0.645	0.645	0.000 Gy / 0.000%
	Lung_R	525.0187	Mean	Gy	6.127	6.234	0.108 Gy / 1.759%
	Lung_R	525.0187	Max	Gy	51.062	51.667	0.605 Gy / 1.185%
	PTV-60	653.925	Min	Gy	53.915	54.839	0.924 Gy / 1.713%
	PTV-60	653.925	Mean	Gy	68.871	67.573	0.702 Gy / 1.050%
	PTV-60	653.925	Max	Gy	75.058	77.127	2.069 Gy / 2.757%
	PTV-66	320.7938	Min	Gy	63.498	63.125	-0.373 Gy / -0.588%
	PTV-66	320.7938	Mean	Gy	70.298	70.748	0.450 Gy / 0.640%
	PTV-66	320.7938	Max	Gy	75.058	77.127	2.069 Gy / 2.757%
	PTV-70	169.4625	Min	Gy	68.855	68.567	-0.288 Gy / -0.419%
	PTV-70	169.4625	Mean	Gy	71.259	71.603	0.344 Gy / 0.483%
	PTV-70	169.4625	Max	Gy	72.945	75.393	2.448 Gy / 3.356%

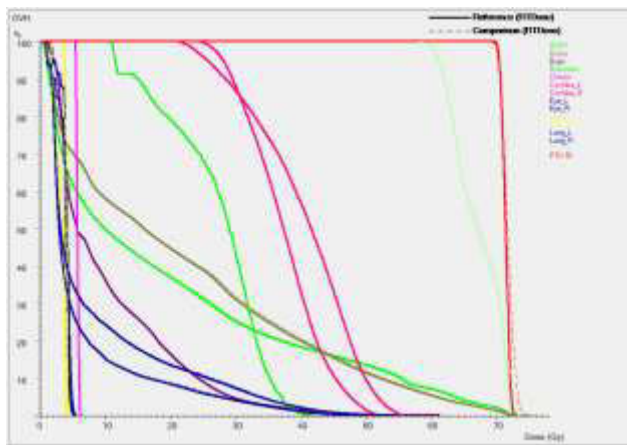
Hình 8. Chênh lệch về liều khi sử dụng thuật toán AAA

Kết quả sự chênh lệch về liều lượng trên giao diện phần mềm 3DVH khi áp dụng thuật toán tính liều AAA được trình bày trong Hình 8.

- Liều tối thiểu (Min): Khoảng -0,5% đến 1,9%. Sự chênh lệch liều tại tuyến giáp là 1,9%.
- Liều trung bình (Mean): Từ khoảng -0,1% đến 2,3%. Sự chênh lệch cao nhất xảy ra ở tuyến giáp là 2,3%.

- Liều cực đại (Max): Khoảng từ 0% đến 3,3%. Sự chênh lệch đáng kể tại vùng PTV-70 là 3,3%.

Ngoài ra, phần lớn liều cực đại ghi nhận được trong thực nghiệm đo liều (Max-Comparison) luôn có giá trị cao hơn kế hoạch điều trị (Max-Reference) ở các vùng quan tâm luôn có giá trị cao hơn. Đồng thời độ chênh lệch về liều ở các giá trị liều cực đại cũng cao hơn ở các giá trị liều trung bình và liều cực tiểu.



Hình 9. Đồ thị DVH liều kế hoạch và liều đo được.

Đồ thị phân bố DVH giữa liều lượng trong kế hoạch điều trị và liều đo được thực tế thể hiện trong Hình 9.

Bảng 4. Phần trăm tỷ lệ đạt theo tiêu chí Gamma và chênh lệch liều tính theo thuật toán AAA.

ROI Name	γ - Passing Rate (3%/ 3mm)	γ -Passing Rate (2%/ 2mm)	%DD Min	%DD Mean	%DD Max
Body	99,4	94,3	0,000	1,257	2,757
Bones	99,7	96,8	0,000	1,281	2,521
Brain	100,0	100,0	0,000	0,315	0,000
Brainstem	100,0	100,0	0,000	-0,152	0,000
Chiasm			0,000	0,000	0,000
Cochlea_L			0,000	0,000	0,000
Cochlea_R			0,000	0,000	0,000
Eye_L			0,000	0,000	0,000
Eye_R			0,000	0,000	0,000
Lens_L			0,000	0,000	0,000
Lens_R			0,000	0,000	0,000
Lung_L	100,0	99,5	0,000	1,171	1,580
Lung_R	100,0	99,1	0,000	1,759	1,185
PTV-60	99,0	89,9	1,713	1,050	2,757
PTV-66	99,3	93,9	-0,588	0,640	2,757
PTV-70	99,7	95,8	-0,419	0,483	3,356
Thyroid	96,6	78,3	1,944	2,346	2,544

Bảng 4 thể hiện phần trăm chênh lệch về liều lượng và tỷ lệ đạt theo tiêu chí Gamma trong trường hợp áp dụng thuật toán tính liều AAA. Từ các kết quả trong bảng cho thấy có sự sai lệch về liều cực tiểu từ khoảng -0,5% đến 1,9% , nhưng với liều trung bình thì sự chênh lệch từ khoảng -0,1% đến 2,3% và từ khoảng 0% đến 3,3% cho liều cực đại. Trong đó, một số cơ quan như: mắt, thủy tinh thể không có sự chênh lệch giữa liều kế hoạch và liều đo đạc.

KẾT LUẬN

Phân tích các trường hợp bệnh nhân cho thấy kết quả đánh giá kế hoạch VMAT tổng thể đều được chấp nhận với tỉ lệ đạt cao, tuy nhiên việc phân tích trên từng cơ quan cụ thể giúp đánh giá chất lượng kế hoạch một cách chính xác và khách quan hơn. Qua đó, giúp việc điều chỉnh kế hoạch tại các vùng quan tâm trở nên dễ dàng theo mong muốn và mang lại hiệu quả điều trị cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Anh

1. Sun Nuclear, "ArcCHECK Reference Guide", 2009-2014.
2. D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy, "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions," Med. Phys. 25 (5), 656-661 (1998).
3. TG-119 IMRT Commissioning Tests Instructions for Planning, Measurement, and Analysis Version 10/21/2009.

Website

4. <https://www.varian.com/oncology/treatment-techniques/external-beam-radiation/vmat>.

KẾT QUẢ SỐNG THÊM 3 NĂM VÀ ĐỘC TÍNH CỦA XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN THỂ TÍCH CUNG TRÒN (VMAT) KẾT HỢP TĂNG LIỀU TÍCH HỢP CÙNG THÌ (SIB) ĐIỀU TRỊ TRIỆT CĂN UNG THƯ ĐẦU CỔ TIẾN TRIỂN TẠI BỆNH VIỆN VINMEC TIMES CITY

ĐOÀN TRUNG HIỆP¹, NGUYỄN MẠNH HÀ², TRẦN BÁ BÁCH³, NGUYỄN ĐÌNH LONG³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sống thêm 3 năm và độc tính của hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy) trong điều trị triệt căn một số ung thư đầu-cổ, bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City.

Phương pháp: Phân tích hồi cứu 16 bệnh nhân ung thư đầu-cổ có chỉ định điều trị triệt căn từ 11/2014 đến 10/2018 tại bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City. Các bệnh nhân đều được hóa xạ trị đồng thời triệt căn bằng kỹ thuật VMAT tăng liều tích hợp (SIB: Simultaneous Integrated Boost) trong 35 phân liều với tổng tương ứng 70Gy (PTV_70), 63Gy (PTV_63) và 56Gy (PTV_56). Đối với các cơ quan nguy cấp, liều trung bình (D_{mean}), V_{50Gy} được phân tích. Độc tính được đánh giá theo RTOG, đánh giá đáp ứng sử dụng RECIST v1.1, ước lượng sống thêm bằng phương pháp Kaplan Meier.

Kết quả: 16 bệnh nhân chủ yếu là nam, ung thư vòm họng thể không biệt hóa chiếm đa số. Đáp ứng điều trị đạt 81.8% đạt đáp ứng hoàn toàn, 18.8% đạt đáp ứng một phần. Độc tính độ 3 chỉ gặp trên 2 BN viêm da, niêm mạc chiếm 12.6%. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng tại thời điểm 3 năm đều đạt 87,5%.

Kết luận: Hóa xạ trị đồng thời sử dụng VMAT cho kết quả điều trị ấn tượng, tác dụng phụ cấp và muộn ở mức rất thấp và an toàn. VMAT nên được coi là điều trị chuẩn cho ung thư tiến triển vùng đầu cổ.

Từ khóa: Ung thư đầu-cổ, xạ trị điều biến thể tích cung tròn, tăng liều tích hợp, tác dụng phụ xạ trị.

Three years survival outcomes and toxicity profile of Volumetric-Modulated Arc Therapy for loco-regionally advanced head and neck carcinoma at Vinmec Times City International Hospital

Object: Evaluate the three-year survival outcomes and toxicity profile of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) in combination with chemotherapy for loco-regionally advanced head and neck cancer at Vinmec Times City International Hospital.

Methods: Sixteen eligible patients with clinical stage II-IVB head and neck carcinoma treated from November 2014 to October 2018 were retrospectively analyzed. Patients were treated with VMAT-SIB in 35 fractions for a total dose of 70Gy (PTV_70), 63Gy (PTV_63) and 56Gy (PTV_56), respectively. For organs at risk, the mean dose, V_{50Gy} were analysed. For targets, D_{mean} , $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, and other dose volume parameters were inspected appropriately. Toxicity was graded according to RTOG scale, object response was assessed with RECIST v1.1. Survival outcomes were evaluated with Kaplan-Meier analysis

Results: 16 patients were treated and completed all treatment, most of them are male, nasopharyngeal carcinoma. Complete response was seen in 13 patients (81.8%), 03 patients achieved partial response (18.2). Grade 3 acute and late toxicity of somatitis, dermatitis occurred in two patients (12.5%). Overall survival and Loco-regional Free Survival was 87.5% and 87.5% respectively. Mean overall survival was 35.2 months.

Conclusions: VMAT-SIB in concurrent combination with chemotherapy is safe and high efficiency with minimal toxicities in management of advanced stage head and neck cancers. It can be considered as the standard of care for head and neck carcinoma.

¹ ThS.BS. Trưởng khoa Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² Bác sĩ Xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ Kỹ sư Xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

Keywords: *Advanced head and neck cancer, VMAT, RapidArc, Simultaneous integrated boost SIB, Toxicity profile.*

TỔNG QUAN

Xạ trị điều biến cường độ liều (IMRT: Intensity-Modulated Radiotherapy) được đưa vào lâm sàng từ những năm đầu thập kỷ 1990 khi MLC (Multi-leaf Collimator) đã được trang bị trên các hệ thống máy gia tốc tuyến tính xạ trị^[8,12]. Mục tiêu của IMRT là tăng khả năng cấp liều điều trị đủ cao đồng thời bảo vệ tối đa cơ quan lành lân cận (OAR: Organ At Risk). Về mặt kỹ thuật cấp liều xạ của IMRT có 2 nhóm kỹ thuật: IMRT với đầu máy tĩnh (static IMRT) có nghĩa là đầu máy (Gantry) quay đến 1 góc nào đó rồi dừng mới phát tia, nhóm kỹ thuật này thường sử dụng 5-11 trường chiếu để lên kế hoạch IMRT, trong nhóm này chúng ta biết đến 2 kỹ thuật lập kế hoạch cấp liều là step and shoot IMRT và Sliding-window IMRT; nhóm kỹ thuật thứ 2 là IMRT cấp liều trong lúc gantry máy quay, điển diện nhóm này có IMAT và VMAT^[16]. Năm 2008, Otto^[11] lần đầu tiên giới thiệu VMAT là kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn - đỉnh cao nhất của nhóm kỹ thuật IMRT. Tại Việt Nam, Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Times City là cơ sở đầu tiên đưa vào ứng dụng kỹ thuật VMAT trong xạ trị lâm sàng tháng 11/2014 và có công bố ban đầu năm 2015 về kết quả tính liều, độc tính sớm trong một số ca ung thư đầu cổ. Các kỹ thuật IMRT đã được coi là kỹ thuật xạ trị chuẩn điều trị ung thư đầu cổ, VMAT có ưu thế vượt trội IMRT kinh điển như giảm thời gian điều trị 35%, giảm số MU trong mỗi kế hoạch 15%, và độ đồng dạng cũng như khả năng giảm liều OAR tốt hơn^[5].

Xạ trị VMAT sử dụng tăng liều tích hợp cùng một thì-SIB là một dạng phân liều biến đổi mà ở đó, các thể tích điều trị với phân liều, tổng liều khác nhau được tích hợp chỉ trong một kế hoạch điều trị, nhờ những tiến bộ của máy gia tốc, hệ thống lập kế hoạch xạ trị đã giúp kỹ thuật phân liều tích hợp đạt được những cải thiện đáng kể về mức độ phủ thể tích bia, tránh OAR hiệu quả, giảm thời gian điều trị, số MU cần thiết trong mỗi kế hoạch^[3,7,15].

Sau 4 năm đưa vào ứng dụng SIB-VMAT trong xạ trị ung thư đầu cổ, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

Đánh giá kết quả sống thêm 3 năm sử dụng SIB-VMAT trong xạ trị triệt căn ung thư đầu cổ tiến triển tại chỗ-vùng.

Đánh giá độc tính của xạ trị trên nhóm bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn II-IV.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Các bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn II-IVB theo AJCC 7th,2009 được hóa xạ trị triệt căn tại Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Times City từ tháng 11/2014 đến 10/2018 được đánh giá hồi cứu. Tất cả bệnh nhân được đánh giá toàn diện theo NCCN tương ứng cập nhật tại thời điểm thăm khám, được chỉ định hóa xạ trị đồng thời thông qua hội đồng đa chuyên khoa ung bướu (tumor board) của bệnh viện.

Phương pháp nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được điều trị kỹ thuật xạ trị VMAT với phần mềm lập kế hoạch Eclipse v13.0, tên thương mại RapidArc, hãng Varian, Palo Alto, CA, USA.

Quy trình kỹ thuật xạ trị chuẩn^[10,14]

Mô phỏng xạ trị:

Bệnh nhân (BN) được chụp cắt lớp vi tính mô phỏng trên hệ thống máy Optima GE480 có lồng máy rộng 85cm, dùng hệ thống đặt tư thế và cố định của CIVCO- Hoa Kỳ. Chụp CT mô phỏng có tiêm thuốc cản quang 1.5ml/s, liều 1.5ml/kg từ đỉnh đầu đến hết carina, độ dày lát cắt 2.5mm, bước nhảy 2.5mm. Chụp 2 chuỗi ảnh trước tiêm thuốc và sau tiêm thuốc, chuỗi trước tiêm dùng để tính liều xạ, chuỗi sau tiêm dùng để vẽ các thể tích điều trị và OAR.

Hình ảnh bổ sung trong lập kế hoạch:

MRI đầu cổ và ¹⁸FDG-PET/CT toàn thân được sử dụng trong đánh giá bilan giai đoạn, hướng dẫn vẽ thể tích bia, OAR.

Kê liều:

Tất cả bệnh nhân được kê liều thành 3 thể tích, 70Gy trong 35 phân liều 2Gy/phân liều vào thể tích u và hạch di căn- thể tích boost, 63Gy/35 phân liều vào thể tích nguy cơ di căn trung bình, 56Gy/35 phân liều vào nhóm hạch dự phòng nguy cơ thấp.

Xác định thể tích điều trị và OAR:

GTV-Thể tích khối u đại thể được vẽ gồm GTVp (khối u nguyên phát), GTVn (hạch di căn) dựa trên hình ảnh CT, MRI, PET/CT. Sử dụng phác đồ 3 thể tích theo thứ tự PTV70 dành cho u và hạch di căn, PTV63 xạ vùng hạch nguy cơ cao và PTV56 xạ vùng hạch nguy cơ thấp. Các cơ quan nguy cơ được vẽ

gồm não, thân não, thủy tinh thể, tủy sống, tuyến mang tai, ...

Thiết kế trường chiếu và tối ưu hóa kế hoạch:

Sử dụng 2-4 cung tròn (full arc) góc collimator 10 độ và 80 độ, năng lượng photon 6MV, suất liều 600MU/phút. Liều được tính toán bằng thuật toán AAA từ hệ thống lập kế hoạch xạ trị Varian Eclipse (phiên bản v13.0).

Tiêu chuẩn chấp thuận kế hoạch: Đối với PTV: PTV70: $D_{95\%}=70\text{Gy}$, $D_{\max}(D_{3\text{cc}})<80.5\text{Gy}$, đối với CTV70 ($D_{99\%}>65.1\text{Gy}$). Đối với PTV63 và PTV56: $D_{95\%}=100\%$, $D_{99\%}>93\%$. $D_{\max}<115\%$.

Bảng 1. Tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch điều trị về tính liều

Thể tích/Cơ quan	Tối ưu	Chấp nhận được	Không chấp nhận
Liều vào thể tích bia			
PTV_70			
D _{2%}	≤110%	≤115%	>115%
D _{98%}	≥93%	≥90%	<90%
D _{95%}	≥98%	≥95%	<95%
D _{mean}	≤105%	≤107%	>107%
PTV_63			
D _{95%}	≥98%	≥95%	<95%
D _{98%}	≥93%	≥90%	<90%
PTV_56			
D _{95%}	≥98%	≥95%	<95%
D _{98%}	≥93%	≥90%	<90%
Liều vào cơ quan nguy cơ			
BrainStem	≤50Gy	≤54Gy	>54Gy
BrainStem_PRV	≤54Gy	≤60Gy	>60Gy
Optic Chiasm	≤50Gy	≤55Gy	>55Gy
SpinalCord	≤45Gy	≤45Gy	>45Gy
SpinalCord_PRV	≤45Gy	≤50Gy	>50Gy
Mandible	≤70Gy	≤70Gy	>70Gy
Lens	≤10Gy (mỗi bên) D _{mean} ≤26Gy	≤12Gy (mỗi bên) D _{mean} ≤26Gy	
Parotid	V _{30Gy} ≤45% (đạt được ít nhất 1 bên)	V _{30Gy} ≤45% (đạt được ít nhất 1 bên)	
GlotticLarynx	D _{mean} ≤45Gy (nếu không xâm lấn)	D _{mean} ≤45Gy (nếu không xâm lấn)	
OralCavity	D _{mean} ≤40Gy	D _{mean} ≤45Gy	
Thyroid	D _{mean} ≤50Gy	D _{mean} ≤50Gy	

Kiểm tra chất lượng (QA) kế hoạch

Các kế hoạch được kiểm chuẩn theo phương pháp đánh giá liều điểm (point-dose) tại tâm trường chiếu (iso-center), sai số ≤3% và đánh giá liều mặt phẳng sử dụng chỉ số gamma index, tỷ lệ đạt ≥95% với ΔD/Δd=3%/3mm.

Đánh giá độc tính

Độc tính được chia độ theo CTCAE bản 4.03 năm 2009 của NCI Hoa Kỳ.

Xử lý và phân tích số liệu

Trên phần mềm SPSS 22.0 (IBM Inc, USA). Phân tích sống thêm không bệnh (DFS-Disease-Free Survival) và sống thêm toàn bộ OS (Overall survival) theo phương pháp Kaplan-Meier. Phân tích tương quan giữa độc tính cấp và liều chiếu vào OAR sử dụng test ANOVA, so sánh nhiều biến có sử dụng bổ xung test Bonferroni. Mức có ý nghĩa thống kê khi p <0.05.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Bảng 2. Một số đặc điểm chung nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Tuổi	Tung bình: 53,7±11,1		Khoảng: 26÷73
Giới	Nam: 10 (62,5%)		Nữ: 6 (37,5%)
Vị trí u	Vòm họng: 9 (56,3%)	Họng miệng: 2 (12,5%)	Hạ họng - thanh quản: 5 (31,2%)
Giai đoạn	I,II: 5 (31,2)	III: 6 (37,5%)	IVa,b: 5 (31,3%)
Mô bệnh học	UTBM không biệt hóa: 9 (56,3%)	UTBM vảy: 7 (43,7%)	Khác: 0 (0%)
Toàn trạng	ECOG PS – 0: 13 (81,3%)	ECOG PS – 1: 3 (18,7%)	ECOG PS – 2: 0 (0%)
Mức độ sụt cân trước điều trị	< 5%: 9 (56,2%)	5-10%: 5 (31,3%)	>10%: 2 (12,5%)

Nhận xét và bàn luận: Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình 53,7 tuổi, tương đương báo cáo của Nishimura và cs trong thử nghiệm JCOG0105 với tuổi trung bình 55 năm^[10]. Nghiên cứu chúng tôi gặp 56,3% BN là ung thư vòm họng và đều là ung thư biểu mô không biệt hóa, và những ca họng miệng và hạ họng đều là ung thư biểu mô vảy chêm 43,7%. Tuy nhiên, cũng có 3 bệnh nhân sụt >10% thể trọng trước điều trị, rất may mắn trong 3 bệnh nhân này đều thừa cân trước điều trị nên không ảnh hưởng quá lớn đến tình trạng dinh dưỡng và BN tuân thủ hết liệt trình điều trị. Về giai đoạn

bệnh có 5 BN giai đoạn II chiếm 31.2%, 68.8% giai đoạn III-IVB. Nghiên cứu của Nishimura cho thấy

giai đoạn III-IVB chiếm 79% cao hơn nghiên cứu của chúng tôi nhưng không có nhiều ý nghĩa.

Thông số tính liều kế hoạch xạ trị

Bảng 3. Các thông số tính liều xạ trị (Trung bình ± Độ lệch chuẩn)

Thể tích	Thông số	Tất cả BN	Vòm họng	Họng miệng	Hạ họng-thanh quản
PTV70	Thể tích (cm ³)	229.38 ± 273.35	298.79 ± 336.13	194.2 ± 0	119.55 ± 55.75
	D2% (Gy)	75 ± 1.52	75.04 ± 0.76	79.5 ± 0	74.18 ± 1.23
	D98% (Gy)	68.59 ± 1.39	68.03 ± 1.42	69.6 ± 0	69.36 ± 0.9
PTV63	Thể tích (cm ³)	125.53 ± 60.13	133.7 ± 56.52	83.9 ± 0	119.16 ± 67.75
	D2% (Gy)	67.31 ± 1.44	67.13 ± 1.55	69.9 ± 0	67.12 ± 0.7
	D98% (Gy)	61.42 ± 1.33	60.77 ± 1.35	62.6 ± 0	62.34 ± 0.39
PTV56	Thể tích (cm ³)	247.57 ± 113.86	264.1 ± 132.95	125 ± 0	243.2 ± 71.61
	D2% (Gy)	61.04 ± 1.99	61.08 ± 1.96	63.9 ± 0	60.5 ± 1.77
	D98% (Gy)	54.24 ± 1.5	54.1 ± 1.46	55.05 ± 0	54.32 ± 1.64
SpinalCord	D2% (Gy)	40.48 ± 1.86	40.53 ± 1.37	44.9 ± 0	39.67 ± 1.65
BrainStem	D2% (Gy)	44.68 ± 6.26	47.81 ± 2.55	32 ± 0	40.96 ± 6.86
MuscleConstrictor	Mean (Gy)	58.37 ± 8.39	55.47 ± 8.47	57.2 ± 0	66.5 ± 1.16
OralCavity	Mean (Gy)	36.49 ± 7.57	37.56 ± 2.7	60 ± 0	30.78 ± 4.85
	V50Gy (%)	12.92 ± 16.69	11.44 ± 10.08	68 ± 0	6.2 ± 8.1
Parotid_LT	Mean (Gy)	24.93 ± 2.54	26.21 ± 2.25	26.1 ± 0	22.82 ± 1.58
Parotid_RT	Mean (Gy)	27.16 ± 6.7	27.99 ± 5.68	45 ± 0	22.81 ± 0.45
Larynx	Mean (Gy)	48.31 ± 9.65	43.27 ± 6.23	48.4 ± 0	60.9 ± 5.48
Esophagus	Mean (Gy)	31.96 ± 13.53	28.86 ± 12.4	26.6 ± 0	39.22 ± 14.16
Thyroid	Mean (Gy)	51.25 ± 7.36	49.24 ± 6.8	54.6 ± 0	54.05 ± 7.76

Nhận xét và bàn luận: Tất cả thông số tính liều đều đạt yêu cầu tối ưu và chấp nhận được theo tiêu chuẩn của các thử nghiệm lâm sàng chuẩn^[4,10].

Độc tính điều trị

Bảng 4. Độc tính sớm và muộn xạ trị

	Tác dụng phụ sớm		Tác dụng phụ muộn	
	Mức độ	N (%)	Mức độ	N (%)
Viêm da	1	7 (43,7%)	1	3 (18.8%)
	2	7 (43,7%)	2	0 (0%)
	3	2 (12.5%)	3	0 (0%)
Khô miệng	1	0	1	10 (62.5%)
	2	15 (93.8%)	2	2 (12.5%)
	3	1 (6,2%)	3	0%
Niêm mạc	1	8 (50%)	NA	

	2	6 (37,5%)		
	3	2 (12,5%)		
Nuốt	0	2 (0%)	1	0
	1	10 (62.5%)	2	0
	2	6 (37.5%)	3	0
	3	0		
	Khít hàm		Mọi độ	0

Nhận xét và bàn luận: Các tác dụng phụ hay gặp chủ yếu là viêm da vùng xạ, viêm niêm mạc, khô miệng, không gặp ca nào khít hàm, khó nuốt. Các tác dụng phụ này hồi phục tốt theo thời gian. Viêm da và viêm niêm mạc miệng xạ trị sớm chỉ gặp độ 1, 2, 3 không có ca nào độ 4. Trong đó có 12,5%

bị viêm độ 3 thấp hơn kết quả của Amit Bahl và cs (16%)^[1]. Khô miệng sớm trong và ngay sau xạ trị tất cả bệnh nhân có, trong đó 93,8% bị độ 2 cần chế độ ăn mềm, 2 bệnh nhân bị độ 3 có loét trong đó có 1 ca cần nghỉ 1 tuần dinh dưỡng, chăm sóc miệng tích cực. Rủi Guo và cs^[13]. Báo cáo sau 24 tháng có 9% khô miệng độ 3, nghiên cứu của chúng tôi không gặp ca nào khô miệng độ 3 trở lên sau 6 tháng theo dõi.

Kết quả lâm sàng

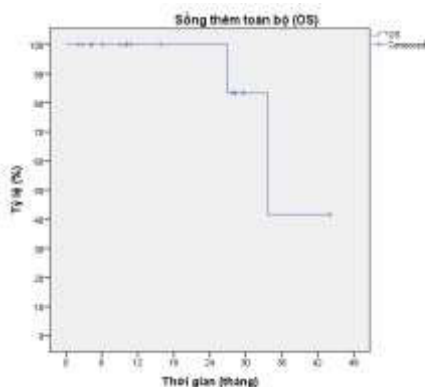
Bảng 5. Đánh giá đáp ứng sau xạ (8-12) tuần sau kết thúc xạ

	Ung thư vòm	Ung thư họng miệng	Hạ họng thanh quản	Tổng
Hoàn toàn (CR)	8/9	1/2	4/5	13 (81,3%)
Một phần (PR)	1/9	1/2	1/5	3 (18,7%)

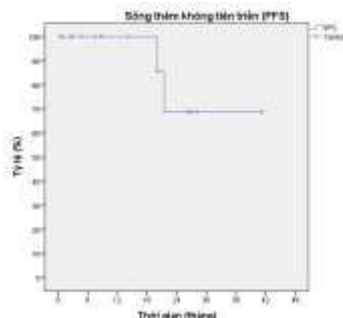
Nhận xét và bàn luận: Đa số bệnh nhân có đáp ứng rất tốt, trong đó chủ yếu đáp ứng hoàn toàn. Các ca đáp ứng không toàn bộ do hạch di căn to hoại tử phá vỡ vỏ, có 01 bệnh nhân K vòm di căn hạch xâm lấn vào các bó cơ cổ đến sát cạnh sống. Tiên lượng những bệnh nhân có hạch to, hoại tử trung tâm khó đạt đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng tại u nguyên phát đều đạt mức tan u hoàn toàn.

Kết quả sống thêm:

Thời gian theo dõi trung bình: 16,5 (tháng), từ 2 - 45 tháng. Sống thêm trung bình: Sống thêm trung bình: 36,9 tháng ± 3,5 tháng. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển: 3 năm: 87,5%.



Biểu đồ 1. Sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 2. Sống thêm không tiến triển

Nhận xét và bàn luận: Trong nghiên cứu của Nishimura, ban đầu nhóm tác giả mong đợi con số sống thêm toàn bộ 3 năm 74% dựa trên các nghiên cứu trước đó để tính cỡ mẫu nghiên cứu. Tuy nhiên, với báo cáo thực tế theo dõi cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm vượt mong đợi đạt 88%, sống thêm không tái phát tại chỗ-vùng (LRFS) đạt 77%, kết quả rất ấn tượng trong báo cáo tại ASTRO2018 tại San Antonio tháng 10/2018^[10]. Trong khi đó, nhóm tác giả Italia do Ciro Franzese^[3] cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không tái phát tại chỗ - vùng 3 năm tương ứng là 83% và 71%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có số bệnh nhân nhỏ (16BN), tuy có kết quả khá ấn tượng với tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 87.5%, và sống thêm không tái phát 3 năm đạt

KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời sử dụng VMAT cho kết quả điều trị cao, tác dụng phụ cấp và muộn ở mức rất thấp và an toàn. VMAT nên được coi là điều trị chuẩn cho ung thư tiến triển vùng đầu cổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amit Bahl và cs (16%) [Evaluation of Acute Toxicity and Early Clinical Outcome in Head and Neck Cancers Treated With Conventional Radiotherapy and Simultaneous Integrated Boost Arc Radiotherapy World J Oncol. 2017;8(4):117-121.
2. Ciro Franzese Toxicity profile and early clinical outcome for advanced head and neck cancer patients treated with simultaneous integrated boost and volumetric modulated arc therapy. Radiation Oncology (2015) 10:224
3. Fogliata A et al (2009): Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. Radiother Oncol. 2009; 92: 111–7^[7].

4. Gao J, Qian T-L, Tao C-Z, Zhang Y-H, Zhou Y, Yang J, et al. SmartArc-based volumetric modulated arc therapy can improve the middle ear, vestibule and cochlea sparing for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison with step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150052.
5. Johnston M, Clifford S, Bromley R, et al. (2011): Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: A planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23: 503-511.[6]
6. Lakshmi Santanam, Coen Hurkmans, Sasa Mutic, et al. (2012): Standardizing Naming Conventions in Radiation Oncology, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 83, No. 4, pp. 1344e1349, 2012^[12].
7. Liu T, et al. (2012): Radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma using simultaneously integrated boost (SIB) protocol: a comparison planning study between intensity modulated arc radiotherapy vs. intensity modulated radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11:415-20^[9].
8. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, et al. (1993): Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*. 1993; 20: 1709-1719[2].
9. Moses M. Tam et al. (2015) Chapter 8: Nasopharyngeal cancer and. In *Intensity-Modulated Radiation Therapy Clinical Evidence and Techniques*. By Y. Nishimura, R. Komaki, Springer Japan 2015^[10].
10. Nishimura Y et al (2018): A phase II study of two step Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) with chemotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma (JCOG1015). Presented at ASTRO 2018, San Antonio, TX, USA.
11. Otto K. (2008): Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008;35:310-317.[4]
12. Palta J, Mackie TR. (2003): Intensity-modulated radiation therapy: The State of the Art. *American Association of Physicists in Medicine 2003 Summer School Proceedings*. 2003, Colorado College, Colorado Springs.[1]
13. Rui Guo và cs [Clinical Outcomes of Volume-Modulated Arc Therapy in 205 Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: An Analysis of Survival and Treatment Toxicities. *PLoS ONE* 10(7): e0129679.
14. Takeshi Kodaira et al. (2015) Chapter 9: Oropharyngeal cancer. In *Intensity-Modulated Radiation Therapy Clinical Evidence and Techniques*. By Y. Nishimura, R. Komaki, Springer Japan 2015^[11].
15. Verbakel WF et al (2009): Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74: 252–9. ^[8]
16. Yu CX, Tang G. (2011): Intensity-modulated arc therapy: Principles, technologies and clinical implementation. *Phys Med Biol*. 2011; 56: R31-54[3].

SO SÁNH PHÂN BỐ LIỀU LƯỢNG GIỮA XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN THỂ TÍCH CUNG TRÒN 2 CUNG VÀ 3 CUNG VỚI XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN CƯỜNG ĐỘ CHO UNG THƯ VÒM HỌNG

NGUYỄN ĐÌNH LONG¹, TRẦN BÁ BÁCH², ĐOÀN TRUNG HIỆP³.

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh phân bố liều lượng giữa Xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT) 2 cung và 3 cung với Xạ trị điều biến cường độ liều (IMRT) cho ung thư vòm họng.

Đối tượng và phương pháp: 10 bệnh nhân ung thư vòm họng từ tháng 1/2015 tới tháng 8/2018 tại khoa xạ trị - BV ĐKQT Vinmec Times City, mỗi bệnh nhân được lập lại các kế hoạch xạ trị với các kỹ thuật VMAT 3 cung, VMAT 2 cung và IMRT 7 trường chiếu để đem so sánh. Các kế hoạch được thiết lập trên phần mềm lập kế hoạch Eclipse phiên bản 13.0 của hãng Varian (Mỹ). Thể tích điều trị (PTV) được chia làm 3 mức liều (70, 63, 56Gy) trong 35 phân liều sử dụng kỹ thuật tăng liều tích hợp (SIBs), được normalization ở cùng một mức để việc đánh giá được chính xác. So sánh 3 kế hoạch của các bệnh nhân để đánh giá liều bao phủ, chỉ số phù hợp, chỉ số đồng nhất của PTV, liều tới các cơ quan nguy cấp (OARs), thời gian cấp liều và số MUs.

Kết quả: Phân bố liều tới PTV70, PTV63, PTV56 ở tất cả các kế hoạch đều chấp nhận được. Khác biệt ở D2 (PTV70, PTV63, PTV56), chỉ số phù hợp (CI) và chỉ số đồng nhất (HI) của PTV70. HI của VMAT 3 cung (0.07) tốt hơn so với VMAT 2 cung (0.08, $p=0.001$) và kế hoạch IMRT (0.09, $p=0.007$). VMAT 3 cung có CI tốt hơn (0,74) so với VMAT 2 cung (0.69, $p=0.004$) và IMRT (0.64, $p=0.001$). Khi so sánh với IMRT, VMAT 3 cung và 2 cung có hiệu quả tốt hơn trên thân não và tùy sống ($p < 0.05$). Liều trung bình của tuyến nước bọt trong VMAT 3 cung (trung bình = 24.35Gy) và VMAT 2 cung (trung bình = 25.03Gy), nhưng tốt hơn IMRT (trung bình = 27.76Gy, $p < 0.05$). Một số cơ quan khác không có nhiều sự khác biệt. Thời gian cấp liều cho mỗi phân liều VMAT 2 cung ($2.98 \pm 0,2$ phút) thấp hơn nhiều so với VMAT 3 cung (4.35 ± 0.3 phút, $p < 0.01$) và IMRT (6.62 ± 0.5 phút, $p < 0.01$). Số MUs của các kế hoạch VMAT 2 cung ít các kế hoạch VMAT 3 cung và IMRT.

Kết luận: Các kế hoạch VMAT có chỉ số phù hợp, chỉ số đồng nhất, phân bố liều tới thể tích điều trị và các cơ quan lành, thời gian điều trị và số MUs tốt hơn so với kế hoạch IMRT. Trong đó, kế hoạch VMAT 2 cung có thời gian phát tia và số MUs ít nhất, kế hoạch VMAT 3 cung có chỉ số phù hợp, đồng nhất và phân bố liều tới cơ quan lành tốt nhất.

Từ khóa: IMRT- xạ trị điều biến liều; VMAT- xạ trị điều biến thể tích cung tròn; SIB – tăng liều tích hợp; CI- chỉ số phù hợp; HI - chỉ số đồng nhất.

ABSTRACT

Dosimetric Comparison between 2 Arc and 3 Arc-Volumetric Modulated Arc Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy for Nasopharynx Cancer

Purpose: To compare 2 Arc and 3 Arc-Volumetric modulated arc therapy (VMAT) with Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for Nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients with regard to the sparing effect on organs at risk (OARs), dosimetric quality, and efficiency of delivery.

Materials and methods: From Jan 2015 to August 2018, Ten patients with NPC in Radiation Therapy Center – Vinmec International Hospital were re-planned by 2 Arc-VMAT (2A-VMAT) and 3 Arc-VMAT (3A-VMAT) and 7 Fields-IMRT (IMRT) for dosimetric comparison. The Eclipse Planning System Version 13.0 (Varian Medical System) was adopted to design all these plans. The target area received three dose levels (70, 63 and 56Gy) in 35 fractions using simultaneous integrated boosts (SIBs) technique. For a fair comparison, the planning target volume (PTV) coverage of the 3 plans was normalized to the same level. Dosimetric

¹ Kỹ sư Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² ThS.KS. Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ ThS.BS. Trưởng Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

comparisons between 3A-VMAT, 2A-VMAT plans and IMRT plans were analyzed to evaluate coverage, homogeneity and conformity of PTV, sparing of OARs, delivery time and monitor units (MUs).

Results: Acceptable target coverage was achieved for PTV70, PTV63 and PTV56 with all the planning techniques. No significant differences were observed except for D2 (PTV70, PTV63, PTV56), Conformity index (CI) and Homogeneity index (HI) of PTV70. The HI of 3A-VMAT plans (0.07) better than 2A-VMAT plans (0.08, $p=0.001$) and IMRT plans (0.09, $p=0.007$) and 3A-VMAT plans also provided a better CI (0.74) than 2A-VMAT (0.69, $p=0.004$) and IMRT (0.64, $p=0.001$). When compared with IMRT, 2A-VMAT and 3A-VMAT had a better sparing effect on brain stem and spinal cord ($p < 0.05$). The effect of parotid sparing was similar between 3A-VMAT (mean = 24.35Gy) and 2A-VMAT (mean = 25.03Gy), but better than IMRT (mean = 27.76Gy, $p<0.05$). And some other Organs are not much different. The delivery time per fraction for 2A-VMAT (2.98 ± 0.2 min) were much lower than for 3A-VMAT (4.35 ± 0.3 min, $p<0.01$) and IMRT (6.62 ± 0.5 min, $p<0.01$). The MUs of 2A-VMAT plans had better than 3A-VMAT and IMRT plans.

Conclusions: VMAT plans provides better sparing of normal tissue, homogeneity, conformity, MUs and delivery time than IMRT plans. Inside 2A-VMAT plans has the shortest delivery time, least MUs and 3A-VMAT plans show the best dose distribution to target volume and sparing of OARs.

Keywords: IMRT, VMAT, NPC, SIB, CI, HI.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng (NPC) là một trong số những bệnh ung thư vùng đầu cổ phổ biến và nằm trong nhóm 10 bệnh ung thư hàng đầu tại Việt Nam. Dựa vào đặc điểm giải phẫu, đặc tính sinh học và sự nhạy xạ của NPC, xạ trị luôn là một trong những phương pháp điều trị chính cho các ung thư vòm chưa di căn xa. Với sự phát triển không ngừng của ngành xạ trị ung thư, kỹ thuật xạ trị điều biến cường độ (IMRT) ra đời chính là đại diện của công nghệ xạ trị chính xác. Nhiều nghiên cứu trước đây đã chỉ ra vai trò của xạ trị IMRT trong việc kiểm soát khối u và chất lượng cuộc sống trong điều trị NPC^[1-2]. IMRT có thể cung cấp sự phân bố liều không đồng nhất trong các thể tích mục tiêu khác nhau cùng một lúc, tăng liều tại chỗ và giảm liều trong các cơ quan lân cận có nguy cơ. Tuy nhiên, so với xạ trị ba chiều thường quy, nhược điểm lớn nhất của IMRT là thời gian cấp liều kéo dài. Các phương pháp điều trị kéo dài không chỉ làm giảm hiệu quả và tăng sự khó chịu và gây ra chuyển động không mong muốn của bệnh nhân trên bàn điều trị, có thể làm tăng nguy cơ bị sai số liều và giảm độ chính xác của điều trị^[3].

Xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT), được nhóm nghiên cứu Yu^[4] lần đầu đề xuất và được phát triển dựa trên một nghiên cứu từ Otto^[5], có thể thay đổi liều cấp với các góc gantry động khác nhau trong khi chúng quay xung quanh bệnh nhân, dựa trên khả năng điều khiển vị trí của các lá Collimator và suất liều, tốc độ gantry thay đổi đồng thời^[6]. Khác với kỹ thuật IMRT với gantry tĩnh, VMAT không yêu cầu lựa chọn giới hạn số góc gantry và cho phép linh hoạt hơn vì nó cấp liều xạ trị từ tất cả các hướng chùm tia. Ngoài ra, VMAT có thể hoàn thành toàn bộ quá trình xử lý trong một vòng xoay 360° duy nhất, giảm

thời gian điều trị. VMAT đã được sử dụng rộng rãi bởi cộng đồng xạ trị và được đưa vào sử dụng điều trị trên lâm sàng ở nhiều nơi khác nhau. Một số nghiên cứu cũng cho thấy sự khác biệt giữa kế hoạch điều trị dựa trên VMAT và kế hoạch dựa trên IMRT trong NPC nói chung ở cả cấp độ kế hoạch và lâm sàng^[7]. Trong bài báo cáo này, chúng tôi **so sánh các kế hoạch VMAT 2 cung và VMAT 3 cung với với các kế hoạch IMRT để đánh giá chỉ số phù hợp, đồng nhất cho thể tích điều trị và liều lượng tới các cơ quan lành xung quanh, thời gian phát tia và số MUs.**

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Tổng số 10 bệnh nhân NPC đã được điều trị tại khoa xạ trị - bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 8 năm 2018. Trong số 10 bệnh nhân (4 nam và 6 nữ) có độ tuổi trung bình là 53.5 ± 5.9 tuổi đối với nam giới và 46.6 ± 13.1 tuổi đối với nữ giới. Trong đó có 03 Bệnh nhân giai đoạn (IV), 04 Bệnh nhân giai đoạn (III) và 03 Bệnh nhân giai đoạn (II) theo phân loại giai đoạn của UICC (2010). Dữ liệu ảnh CT của bệnh nhân được sử dụng để lập các kế hoạch VMAT-2 cung (2A-VMAT), VMAT 3 cung (3A-VMAT) và các kế hoạch IMRT 7 trường chiếu trên cùng một hệ thống lập kế hoạch Eclipse phiên bản 13.0 của hãng thiết bị y tế Varian (Mỹ).

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả chỉ số tính liều.

Quy trình nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được cố định bằng cách sử dụng mặt nạ vùng đầu cổ 5 điểm (hãng Civco, Mỹ) để đảm bảo phần đầu đến vai được giữ cố định và

ổn định trong suốt đợt điều trị xạ trị. Hình ảnh chụp cắt lớp (CT) với độ dày 2,5mm thu được trên máy chụp CT mô phỏng 16 lát GE optimal 580 (GE, Mỹ). Một bác sĩ có kinh nghiệm về chẩn đoán hình ảnh để xác định chính xác các vùng cơ quan nguy cơ (Organ at Risk- OAR) cho tất cả các bệnh nhân cùng với một kỹ sư vật lý thể thiết kế tính toán liều lượng cho kế hoạch xạ trị. OAR bao gồm: thân não, tủy sống, tuyến nước bọt, thủy tinh thể, mắt, thần kinh thị giác, ốc tai và thanh quản. Vùng thể tích lập kế hoạch điều trị (PTV) được chia làm ba cấp độ liều trong 35 phân liều với kỹ thuật tăng liều tích hợp đồng thời (SIB-Simultaneous integrated boosts): PTV70, được định nghĩa là liều bức xạ 70Gy đối với khối u trong mũi họng và vùng hạch bệnh; PTV63, được định nghĩa là liều bức xạ 63Gy cho vùng hạch bạch huyết có nguy cơ cao; và PTV56, được định nghĩa là liều bức xạ 56Gy đến các vùng có nguy cơ thấp hơn. PTV được xác định dựa trên các hướng dẫn được

đề xuất bởi Ủy ban Quốc tế về Bức xạ và Đơn vị ICRU 50 và ICRU 62 (1993) và các protocol xạ trị ung thư RTOG O225 và 0615 (Lee và cộng sự, 2009). Liều xạ trị được cấp cho bệnh nhân mỗi ngày một phân liều, 5 phân liều/tuần. Tất cả các kế hoạch IMRT và VMAT đều được hiệu chỉnh mức normalization ở cùng một tiêu chuẩn để việc so sánh được chính xác như sau: 100% liều lượng chỉ định (D₁₀₀) bao phủ được đến 95% thể tích mục tiêu. Về OAR: liều tối đa đa đến thân não và tủy sống cần đạt dưới 54Gy và 45Gy. Ngoài ra, ít nhất một bên của các tuyến mang tai nên nhận liều trung bình 26Gy, hoặc thể tích nhận được liều 30Gy nên được <50% (bảng 1).

Liều tới các cơ quan khác cần được giảm thiểu tối đa trong phạm vi hợp lý trong bảng 1 và không ảnh hưởng tới mục tiêu điều trị.

Table 1. Dose Constraints for OARs and End Points for Nasopharyngeal Carcinoma

Structure	End point	Dose (Gy)	Planning Aim
Brain stem	Necrosis	54	1% of the PRV should not exceed 60Gy
Brain	Necrosis	60	1% of the normal brain should not exceed 60Gy
Chiasm	Blindness	60	0.03cc of the chiasm should not exceed 60Gy
Spinal cord	Myelitis	45	or 1cc of PRV should not exceed 50Gy
Eyes	Blindness	50	Mean dose less than 50Gy
Lens	Cataract	10	As low as possible
Optic nerves	Blindness	54	0.03 cc should not exceed 54Gy
Mandibles	Osteo radio necrosis	70	1% of the mandible should not exceed 70Gy
Parotids	Xerostoma	26	Mean dose ≤26Gy D50 should be ≤ 30 Gy for one gland
Oral Cavity(excluding PTV)	late mucosal necrosis	40	Mean dose less than 40Gy
Unspecified Tissue		72	1cc of normal tissue outside the PTV should not receive < 110 % of PTV

*PTV-Planning Target Volume, *PRV-Planning Risk Volume, RTOG Protocol 0225

Bảng 1. Liều giới hạn tới các cơ quan nguy cấp

Kế hoạch VMAT

Các kế hoạch VMAT được chúng tôi lập trên phần mềm lập kế hoạch Eclipse phiên bản 13.0 của hãng Varian (Mỹ). Các kế hoạch VMAT đều là các cung gantry đồng phẳng, dùng mức năng lượng 6MV, suất liều 600 MU/phút. Kế hoạch 2A-VMAT gồm một cung gantry được thiết kế quay từ 179 độ tới 181 độ (ngược chiều kim đồng hồ) và một cung ngược lại (cùng chiều kim đồng hồ) với hai góc collimator 10 và 80 độ^[8], dựa theo nghiên cứu trước đó của nhóm chúng tôi về ảnh hưởng của góc collimator tới phân bố liều trong kế hoạch VMAT. Kế hoạch 3A-VMAT cũng được thiết kế tương tự, gồm 1 cung gantry quay từ 179 đến 181 độ với góc collimator 10 độ và 2 cung còn lại có góc cùng là collimator 80 độ, góc gantry từ 179 đến 181 độ và

ngược lại với lý do là thể tích PTV có độ dài lớn có thể chia một cung thành hai cung với kích thước trường chiếu nhỏ hơn để giảm khoảng cách dịch chuyển giữa các lá MLC và giảm sai số giữa các lá MLC.

Kế hoạch IMRT

Các kế hoạch IMRT được chúng tôi thiết lập trong báo cáo này gồm 7 trường đồng phẳng, với các góc gantry cách nhau 51 độ bao gồm: 0, 51, 102, 153, 204, 255, 306 độ. Sử dụng kỹ thuật MLC động (dynamic MLC).

Đánh giá và so sánh kế hoạch

Chỉ số chất lượng kế hoạch của các kế hoạch IMRT và VMAT được phân tích bằng biểu đồ liều-thể tích (DVH). Biểu đồ DVH đại diện cho toàn bộ thông

tin về liều lượng trong một đường cong hai chiều. Độ bao phủ của thể tích lập kế hoạch (PTV) và liều trung bình tới các cơ quan nguy cơ (OAR) có nghĩa là (Dmean) và liều tối đa (Dmax), Chỉ số sự phù hợp (CI) và chỉ số đồng nhất (HI) được phân tích cho tất cả các kế hoạch. Đối với tất cả bệnh nhân, tổng số MUs trên mỗi phân liều và thời gian phát tia cho mỗi kế hoạch đã được ghi nhận so sánh.

Chỉ số phù hợp (CI) được định nghĩa như sau

$$CI = (V_{R_x}^2 / TV * V_{R_I})$$

Trong đó: V_{R_x} = thể tích mục tiêu được bao phủ bởi liều tham khảo (thể tích PTV nhận liều tham khảo 95%). TV = thể tích mục tiêu. V_{R_I} = tổng thể tích nhận liều tham khảo ($V_{95\%}$). Giá trị lý tưởng là 1. Chỉ số phù hợp (CI) thể hiện mức độ phù hợp của đường đồng liều với hình dạng và kích thước của mục tiêu^[9].

Chỉ số đồng nhất (HI) được định nghĩa như sau

$$HI = (D2 - D98) / D50$$

Trong đó: D2% là đường đồng liều 2% liều chỉ định, D98% là đường đồng liều 98% liều chỉ định, D50% là đường đồng liều 50% liều chỉ định. Chỉ số đồng nhất (HI) mô tả tính đồng nhất của liều trong một khối lượng mục tiêu và được tính trực tiếp từ số liệu thống kê của biểu đồ khối lượng liều lượng. Chỉ số HI càng gần 0 càng lý tưởng^[10].

Phân tích thống kê

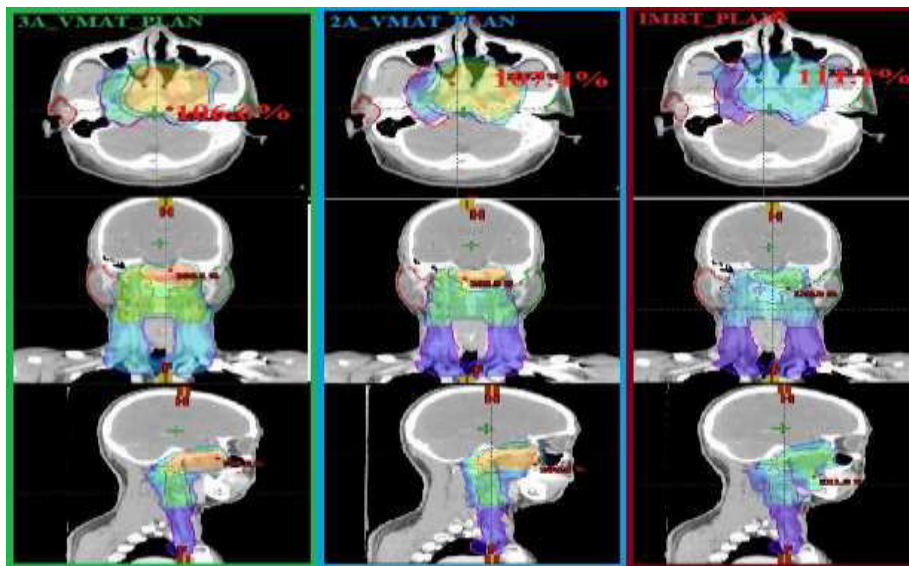
So sánh thống kê độ bao phủ liều PTV và liều lượng của OAR giữa các kế hoạch IMRT và VMAT được thực hiện bằng cách sử dụng phân tích dữ liệu thống kê. Kết quả được báo cáo là trung bình và độ lệch chuẩn. Giá trị ý nghĩa thống kê được lưu giữ tại $p < 0,05$, trên giá trị p đã nêu không có ý nghĩa.

Đánh giá cấp liều

Tất cả các kế hoạch được tiến hành kiểm chuẩn (QA) sử dụng MatrixX với đầu dò mảng 2 chiều độ phân giải 1020-pixel trên diện tích 24cmx24cm, kết hợp với cảm biến góc quay (Angel Sensor), với tiêu chuẩn đánh giá gamma index (3%/3mm)^[11].

KẾT QUẢ

Tất cả các kế hoạch VMAT và IMRT có phân bố liều tới các PTV chấp nhận được (bảng 2). Không có sự khác biệt đáng kể về D98 và Dmean của các thể tích mục tiêu, ngoại trừ D2 (PTV70, PTV63, PTV56), CI (PTV70), HI (PTV70). Giá trị D2 của cả ba thể tích PTV70, PTV63 và PTV56 với các kế hoạch IMRT đều lớn hơn so với các kế hoạch 3A-VMAT và 2A-VMAT. Trên hình 1 so sánh biểu đồ phân bố liều của cả ba kế hoạch cho thấy liều cực đại của kế hoạch IMRT có giá trị lớn nhất.



Hình 1. Phân bố liều trên một ca bệnh NPC trong 3 kế hoạch

Giá trị CI (PTV70) của kế hoạch 3A-VMAT lớn hơn so với cả kế hoạch 2A-VMAT và IMRT. Giá trị HI (PTV70) của kế hoạch 3A-VMAT là nhỏ nhất so với các kế hoạch khác. Thời gian phát tia cho mỗi phân liều kế hoạch 2A-VMAT (2.98 ± 0.2 phút) thấp hơn nhiều so với kế hoạch 3A-VMAT (4.35 ± 0.3 phút, $p < 0.01$) và IMRT (6.62 ± 0.5 phút, $p < 0.01$). Số MU của kế hoạch 2A-VMAT (489 ± 45) ít hơn so với kế hoạch 3A-VMAT (648 ± 60 ,

p<0.01) và ít hơn nhiều so với kế hoạch IMRT (1960 ± 292, p<0.01) (bảng 2). Tất cả các kế hoạch đều được kiểm chuẩn (QA) với giá trị gamma index (3%/3mm) đều cho tỷ lệ đạt >95%.

Bảng 2. So sánh liều lượng bao phủ PTV giữa 3A-VMAT, 2A-VMAT và IMRT

STT	3A-VMAT	2A-VMAT	IMRT	p		
				3A&2A	3A & IMRT	2A & IMRT
PTV70						
D98(Gy)	68.71 ± 0.51	68.63 ± 0.47	68.46 ± 0.78	0.004	0.216	0.285
D2(Gy)	73.82 ± 0.66	74.6 ± 0.88	75.23 ± 1.19	0.001	0.012	0.11
Dmean(Gy)	72.02 ± 0.48	72.54 ± 0.64	72.25 ± 0.64	0.001	0.22	0.157
CI	0.74 ± 0.06	0.69 ± 0.07	0.64 ± 0.1	0.004	0.001	0.008
HI	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.001	0.007	0.054
PTV63						
D98(Gy)	61.47 ± 0.88	61.34 ± 1.24	62.43 ± 0.8	0.318	0.004	0.027
D2(Gy)	66.77 ± 0.47	67.6 ± 0.53	68.54 ± 0.73	<0.001	0.002	0.018
Dmean(Gy)	64.74 ± 0.48	65.24 ± 0.52	65.48 ± 0.27	0.006	0.002	0.084
PTV56						
D98(Gy)	55.01 ± 1.1	55.03 ± 1.21	56.1 ± 0.48	0.429	0.016	0.024
D2(Gy)	60.12 ± 1.37	60.6 ± 1.58	61.43 ± 2.22	0.002	0.025	0.073
Dmean(Gy)	57.87 ± 0.43	58.26 ± 0.58	58.43 ± 0.46	0.001	0.01	0.211
MUs	648 ± 60	489 ± 45	1960 ± 292	<0.001	<0.001	<0.001
Time (minute)	4.35 ± 0.3	2.98 ± 0.2	6.62 ± 0.5	<0.001	<0.001	<0.001

Bảng 3. Phân bố liều tới các cơ quan nguy cấp.

STT	3A-VMAT	2A-VMAT	IMRT	p		
				3A&2A	3A & IMRT	2A & IMRT
Brainstem (Dmax (Gy))	53 ± 1.57	53.82 ± 1.2	54.5 ± 1.98	0.006	0.045	0.048
Spinal Cord (Dmax (Gy))	42.87 ± 1.03	43.65 ± 1.18	46.82 ± 1.8	0.018	<0.001	<0.001
Lens_L (Dmax (Gy))	6 ± 2.05	6.23 ± 2.04	7.17 ± 2.9	0.094	0.014	0.043
Lens_R (Dmax (Gy))	5.74 ± 1.85	5.94 ± 1.76	6.3 ± 2.42	0.061	0.126	0.219
Oralcavity (Dmean (Gy))	35.62 ± 3.71	38.02 ± 5	38.2 ± 2.76	0.015	0.114	0.424
Parotid_L (Dmean (Gy))	24.35 ± 0.87	25.03 ± 1.02	27.76 ± 2.13	0.012	0.001	0.004
Parotid_R (Dmean (Gy))	24.59 ± 0.91	25.03 ± 0.98	27.88 ± 1.67	0.028	0.001	0.002
Optic nerve (Dmean (Gy))	15.84 ± 12.84	16.89 ± 12.88	15.12 ± 14.4	0.099	0.266	0.153
Larynx (Dmean (Gy))	42.99 ± 5.64	43.09 ± 5.08	46.7 ± 5.02	0.036	0.076	0.07
Optic Chiasm (Dmax (Gy))	14.75 ± 8.26	16.06 ± 7.98	14.69 ± 8.59	0.445	0.483	0.117
Inner Ear_L (Dmean (Gy))	40.2 ± 7.01	42.73 ± 6.62	43.36 ± 4.71	0.05	0.042	0.333
Inner Ear_R (Dmean (Gy))	39.21 ± 8.29	38.38 ± 7.78	41.16 ± 7.53	0.018	0.03	0.003
Mandible (D1cc (Gy))	63.41 ± 5.24	64.36 ± 4.99	69.74 ± 4.1	0.003	0.005	0.008

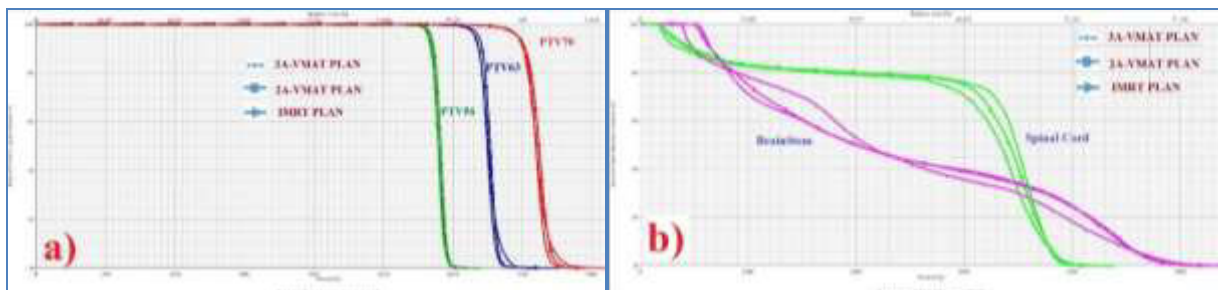
Phân bố liều tới OARs được thể hiện trong bảng 3. Liều cực đại tới thân não và tủy sống của kế hoạch IMRT (54.5Gy) đem so sánh thì kế hoạch 3A-VMAT và 2A-VMAT cho giá trị thấp hơn (53Gy và 53.82Gy, $p < 0.05$). Liều trung bình của tuyến nước bọt (24.35Gy và 24.59Gy) (trái & phải) của kế hoạch 3A-VMAT có giá trị tốt hơn so với kế hoạch 2A-VMAT (25.03Gy và 25.03Gy, $p < 0.05$) và IMRT (27.76Gy và 27.88Gy, $p < 0.05$). Các cơ quan khác như: xương hàm, tai trong, khoang miệng, thanh quản của kế hoạch IMRT cao hơn các kế hoạch 3A-VMAT và 2A-VMAT nhưng đều trong giới hạn liều cho phép, các cơ quan còn lại: thủy tinh thể, thần kinh thị giác,... không có nhiều khác biệt giữa cả 3 kế hoạch.

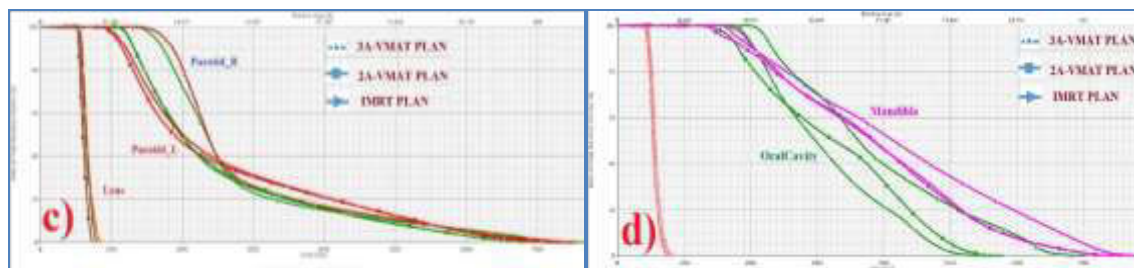
BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các kỹ thuật sử dụng để lập kế hoạch đều tạo ra các kế hoạch chấp nhận được trên lâm sàng cho các thể tích PTV. Các kế hoạch VMAT đạt được các yêu cầu tốt hơn so với kế hoạch IMRT, kết quả này tương tự với nghiên cứu của Sivakumar và cộng sự (2017)^[12]. 3A-VMAT (HI:0.07) và 2A-VMAT(HI:0.08) đều có chỉ số HI (PTV70) tốt hơn so với các kế hoạch IMRT(HI:0.09). (Ekambaram và cộng sự, 2015)^[13]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy 3A-VMAT có chỉ số CI (0.74), HI (0.07) tốt hơn 2A-VMAT (CI:0.69; HI:0.08). Trên hình 1 so sánh biểu đồ phân bố liều của cả ba kế hoạch cho thấy Liều cực đại của kế hoạch IMRT có giá trị lớn nhất. Nghiên cứu về ung thư đầu cổ của Vanetti^[14] cho thấy: VMAT cho tỷ lệ bao phủ tốt hơn và bảo vệ OARs tốt hơn so với IMRT, 2A-VMAT giảm liều tối đa đến tủy sống và thân não 8.9% (3.8Gy) và 35.1% (13.4Gy), trong khi liều trung bình đối với các tuyến mang tai đã giảm 13.5% so với IMRT. Tương ứng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3), 2A-VMAT so với IMRT giảm liều đến tủy sống và

thân não 7.2% (3.2Gy) và 1.3% (0.7Gy), liều trung bình của tuyến mang tai đã giảm 11.0% (2.7Gy) so với IMRT, mặt khác khi so sánh 3A-VMAT và IMRT thì sự giảm liều đến tủy sống và thân não lần lượt là 9.2% (3.9Gy) và 2.8% (1.5Gy), liều trung bình của tuyến mang tai đã giảm 13.3% (3.4Gy) so với IMRT. Kết quả giảm liều cực đại tới tủy sống và thân não, giảm liều trung bình tới tuyến mang tai khi so sánh 2A-VMAT với IMRT cũng tương đồng với nghiên cứu của Sivakumar và cộng sự (2017)^[12]. Trong bảng 3 cũng cho ta thấy liều trung bình tới khoang miệng của 3A-VMAT (35.6Gy) giảm 6.8% so với IMRT (38.2Gy) và liều mà thể tích 1cc của xương hàm nhận được từ kế hoạch 3A-VMAT (63.41Gy) giảm 9% so với từ kế hoạch IMRT (69.74Gy), kết quả này giảm nhiều hơn khi so sánh giữa 2A-VMAT và IMRT (giảm lần lượt là: 0.5% và 7.7%) phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trên. Ngoài ra, các OARs khác thay đổi liều lượng không đáng kể ($p > 0.05$) và đều trong giới hạn liều cho phép.

Bảng 2 cũng cho chúng ta thấy thời gian phát tia điều trị trung bình là 4.35 phút, 2.98 phút và 6.62 phút tương ứng cho 3A-VMAT, 2A-VMAT và IMRT. 3A-VMAT giảm thời gian phát tia 34.2% so với IMRT và tăng thời gian 31.4% so với 2A-VMAT. Thời gian phát tia điều trị của VMAT ít hơn so với IMRT tương tự với nghiên cứu của White và cộng sự (2013)^[15], trong đó họ so sánh kỹ thuật VMAT và IMRT cho NPC và cho thấy rằng VMAT cung cấp sự cải thiện phân phối liều lượng và thời gian xử lý điều trị nhanh hơn. Số MUs của kế hoạch 2A-VMAT (489) và 3A-VMAT (648) đều thấp hơn số MUs so với kế hoạch IMRT (1960), kết quả này tương đồng với các nghiên cứu (Verbakel và cộng sự, 2009; White và cộng sự, 2013)^[15,16] đã được báo cáo chỉ ra rằng VMAT tạo ra số MUs ít hơn IMRT.





Hình 2. Biểu đồ DVH so sánh giữa 3A-VMAT, 2A-VMAT và IMRT: (a) so sánh PTV; (b) Brainstem & Spinal Cord; (c) Parotid-L R và Lens; (d) Mandible và OralCavity.

KẾT LUẬN

Kết quả của chúng tôi chỉ ra rằng, các kế hoạch VMAT có chỉ số phù hợp, chỉ số đồng nhất, phân bố liều tới thể tích điều trị và các cơ quan lành, thời gian điều trị và số MUs tốt hơn so với kế hoạch IMRT. Trong đó, kế hoạch VMAT 2 cũng có thời gian phát tia và số MUs ít nhất, kế hoạch VMAT 3 cũng có chỉ số phù hợp, đồng nhất và phân bố liều tới cơ quan lành tốt nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kam MK, Chau RM (2003): Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:145-57.
2. Scott-Brown M, Miah A (2010): Evidence-based review: quality of life following head and neck intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010; 97:249-57.
3. Zheng X-K, (2010): Impact of prolonged fraction delivery times simulating IMRT on cultured nasopharyngeal carcinoma cell killing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:1541-7.
4. Yu CX (1999): Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol* 1999; 40:1435-49.
5. Otto K (2008): Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*, 35, 310-17.
6. Bedford JL, Warrington AP (2009): Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:537-45.
7. Bin-Bin Chen, (2018): Prospective matched study on comparison of volumetric-modulated arc therapy and intensitymodulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Cancer* 2018, Vol. 9: 978- 986
8. Nguyen Dinh Long, Tran Ba Bach, Doan Trung Hiep (2017): Ảnh hưởng của góc Collimator tới phân bố liều trong xạ trị cung tròn cho NPC. *Tạp chí ung thư học VN số 5 (2017): 236-242.*
9. Van't Riet A, (1997): A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37, 731-6.
10. Kataria T, Sharma K, Subramani V (2012). Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J med phys*, 37, 207.
11. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA (1998). A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med phys*, 25, 656-61.
12. Sivakumar Radhakrishnan, (2017): Dosimetric Comparison between Single and Dual Arc-Volumetric Modulated Arc Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy for NPC. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18 (5): 1395-1402.
13. Ekambaram V, (2015). Planning aspects of volumetric modulated arc therapy and intensity modulated radio therapy in carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16, 1633-6.
14. Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, et al (2009). Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol*, 92, 111-17.
15. White P, Chan KC (2013). Volumetric intensity-modulated arc therapy vs conventional intensity-modulated radiation therapy in NPC: a dosimetric study. *J Radiat Res*, 54, 532-45.
16. Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, et al (2009). Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74, 252-9.

ĐÁNH GIÁ SAI SỐ CÀI ĐẶT VÀ DI ĐỘNG CỦA THỰC QUẢN HÀNG NGÀY NHẪM XÁC ĐỊNH PTV MARGIN TRONG KỸ THUẬT XẠ TRỊ 4D NHỊN THỞ CUỐI THÌ THỞ RA UNG THƯ THỰC QUẢN

HÀ NGỌC SƠN¹, TRẦN BÁ BÁCH², NGUYỄN ĐÌNH LONG², CHU VĂN DŨNG¹, PHẠM TUẤN ANH¹,
NGUYỄN VĂN HÂN¹, NGUYỄN VĂN NAM¹, NGUYỄN TRUNG HIẾU¹, ĐOÀN TRUNG HIỆP³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sai số cài đặt và di động của thực quản hàng ngày nhằm xác định PTVmargin trong kỹ thuật xạ trị 4D nhịn thở cuối thì thở ra ung thư thực quản.

Đối tượng và phương pháp: Tổng số 6 bệnh nhân ung thư thực quản có chỉ định xạ trị thông qua Hội đồng ung thư đa chuyên khoa (Tumorboard) từ tháng 7 đến tháng 10 năm 2018 tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City. Các bệnh nhân được chụp CT mô phỏng trên máy Optima 580, sử dụng hệ thống quản lý nhịp thở RPM và bộ dụng cụ cố định BN xạ trị ProLock. Chụp xác minh 2D-kV, 3D-CBCT sử dụng hệ thống OBI trên máy gia tốc Clinac iX với 119 bộ hình ảnh 3D-CBCT và 119 cặp hình ảnh 2D-kV.

Kết quả: Sai số cài đặt trung bình theo các hướng AP (trước sau), SI (trên dưới) và LR (trái phải) lần lượt là $2,03 \pm 1,53\text{mm}$ (tối đa 6mm), $2,07 \pm 1,78\text{mm}$ (tối đa 8mm), $2,1 \pm 1,97\text{mm}$ (tối đa 8mm). Độ di động trung bình của thực quản hàng ngày so sánh CBCT với CT lập kế hoạch xạ trị là $0,9 \pm 0,85\text{mm}$ (tối đa 3mm), $1,09 \pm 0,85\text{mm}$ (tối đa 4mm) và $0,7 \pm 0,79$ (tối đa 4mm) theo các hướng AP, SI và LR tương ứng.

Kết luận: Lệ điều trị (PTV margin) với xạ trị ung thư thực quản bằng kỹ thuật xạ trị 4D nhịn thở thì thở ra tại trung tâm của chúng tôi là 4,5mm đối với chiều trên dưới, 5mm với chiều dọc và 4,5mm theo chiều phải trái.

Từ khóa: Xạ trị ung thư thực quản, xạ trị 4D, theo dõi nhịp thở.

ABSTRACT

Objectives: To evaluated the setup error and daily movement to determine the PTV Margin in 4D breathhold end exhaled technique for esophageal cancer.

Materials and methods: Total of 6 patients with esophageal cancer were assigned radiotherapy through the Tumorboard Council from July to October 2018 at Vinmec Times City Hospital. Patients were scanned by CT simulations Optima 580, using the RPM rhythm management system and the immobilization system Prolock. 2D-kV, 3D-CBCT verification using OBI system on Clinical iX: 119 sets of 3D-CBCT images and 119 pairs of 2D-kV images.

Results: The mean setting errors in the AP (Anterior posterior), SI (superior inferior), and LR (left right) were $2.03 \pm 1.53\text{mm}$ (maximum 6mm), $2.07 \pm 1.78\text{mm}$ (maximum 8mm), $2.1 \pm 1.97\text{mm}$ (maximum 8mm). Mean daily mobility of the esophagus compared CBCT with CT planning radiotherapy of $0.9 \pm 0.85\text{mm}$ (maximum 3mm), $1.09 \pm 0.85\text{mm}$ (maximum 4mm) and 0.7 ± 0.79 (up to 4mm) in the respective AP, SI and LR directions.

Conclusion: The PTV margin for radiotherapy of esophagus by 4D breathhold end exhaled technique for esophageal cancer at our center is 4.5mm for the AP, 5mm for the SI and 4.5mm LR.

¹ Kỹ thuật viên Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² Kỹ sư Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ ThS.BS. Trưởng Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc đảm bảo cung cấp đủ liều cho các thể tích khối u nhằm tiêu diệt các tế bào ung thư và giảm liều cũng như giảm độc tính cho các thể tích cũng như các cơ quan xung quanh luôn là mối quan tâm lớn nhất trong xạ trị. Đối với khối u nằm tại các cơ quan di động như gan, phổi, dạ dày, thực quản... để đảm bảo toàn bộ thể tích khối u nằm hoàn toàn trong trường chiếu xạ cần phải mở rộng lề điều trị. Việc này cũng đồng nghĩa với việc tăng liều chiếu xạ cho các cơ quan lân cận dẫn tới tăng các tác dụng phụ không mong muốn. Vì vậy việc quản lý, hạn chế di động của khối u là vấn đề hết sức cần thiết giúp cho quá trình xạ trị được chính xác hơn, ngoài ra việc quản lý tốt di động khối u sẽ giúp đưa ra một thông số về lề điều trị thích hợp để giảm những độc tố cho những cơ quan lân cận.

Đối với các khối u vùng thực quản, do thực quản là một cơ quan di động, chịu nhiều tác động từ các hoạt động sinh lý như: nhu động ruột, sự co bóp dạ dày, hoạt động hô hấp và hoạt động của tim, hành động nuốt, sự lưu thông máu trong động mạch chủ ngực và bụng... Những hành động này không thể được đánh giá trong khi bệnh nhân xạ trị. Để kiểm soát, hạn chế di động của thực quản trong quá trình xạ trị có nhiều phương pháp: nhịn thở chủ động hoặc sử dụng một số dụng cụ đặc biệt nhằm hạn chế sự di động của cơ hoành, các nhu động ruột, dạ dày... Việc sử dụng các dụng cụ ép thường không ổn định và gây khó chịu cho bệnh nhân nên không được sử dụng nhiều. Vì thế việc điều trị cho bệnh nhân khi bệnh nhân nhịn thở chủ động luôn là biện pháp ưu tiên tại trung tâm của chúng tôi. Việc nhịn thở có thể kiểm soát và hạn chế di động của thực quản, tuy nhiên không thể khẳng định chắc chắn rằng thực quản sẽ hoàn toàn bất động khi nhịn thở vì khi chúng ta nhịn thở thì tim và hệ thống mạch máu vẫn còn hoạt động.

Vì vậy theo dõi, đánh giá sự di động của thực quản trong khi bệnh nhân nhịn thở là một việc làm cần thiết giúp đưa ra mức mở biên (margin) phù hợp cho những bệnh nhân xạ trị thực quản bằng kỹ thuật xạ trị 4D nhịn thở thì thở ra.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Tổng số 06 bệnh nhân ung thư thực quản có chỉ định xạ trị thông qua Hội đồng ung thư đa chuyên khoa (Tumorboard) từ tháng 7 đến tháng 10 năm 2018 tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City.

Bảng 1. Thông tin bệnh nhân xạ trị ung thư thực quản

	Bệnh nhân	Số lượng	Tỉ lệ %
Giới tính	Nam	5	83,33%
	Nữ	1	16,67%
Độ tuổi	Nhỏ nhất	50	
	Lớn nhất	65	
	Trung bình	58 ± 5,1	
Vị trí khối u thực quản	1/3 trên	-	-
	1/3 giữa dưới	4	66,7%
	1/3 dưới	1	16,65%
	1/3 giữa	1	16,65%
Chụp xác minh 2D-KV		119	100%
Chụp xác minh 3D-CBCT		119	100%
Thời gian nhịn thở trung bình		15 - 25 giây	

Chụp CT mô phỏng nhịn thở (BH: Breath Hold)

Bệnh nhân được đặt tư thế nằm ngửa đầu phía trên sử dụng vaclock, hai tay giơ cao lên đầu nắm lấy hai cột của wingboard (CIVCO, Orange City, IA). Hệ thống đồng bộ hóa nhịn thở RPM (Real-Time position management) bao gồm camera và marker block (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) được sử dụng cho kỹ thuật BH. Trước khi chụp mô phỏng, các BN chụp được huấn luyện quy trình quản lý thở để có thể tái lập nhịn thở tối thiểu 15 giây trong 5 lần. Chụp CT mô phỏng trên máy Optima 580 (GE Medical System, Milwaukee, Wisconsin USA). Hai chuỗi ảnh CT một không tiêm thuốc cản quang dùng để lập kế hoạch điều trị, một có tiêm thuốc cản quang để bác sĩ vẽ các cơ quan trong quá trình lập kế hoạch. Cả hai chuỗi ảnh đều được thực hiện khi bệnh nhân nhịn thở cuối thì thở ra.



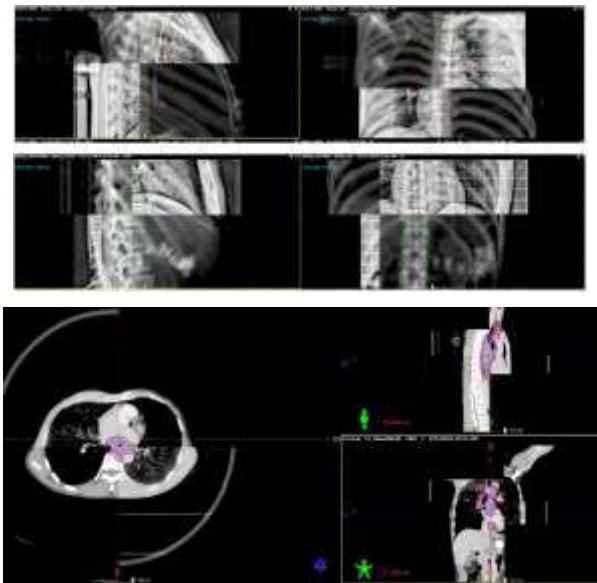
Hình 1. Đặt tư thế và cố định BN (trái) và tín hiệu nhin thờ của BN (phải) trong chụp CT mô phỏng BH

Lập và phê duyệt kế hoạch

Bác sĩ xạ trị tiến hành xác định các thể tích bia (GTV, CTV, PTV), các cơ quan nguy cơ (tim, gan, phổi,...) và ra chỉ định liều. Kỹ sư xạ trị thiết kế trường chiếu và tính liều đảm bảo yêu cầu của bác sĩ. Các kế hoạch được kiểm tra chất lượng và phê duyệt trước khi đưa vào chiếu xạ cho bệnh nhân.

Xạ trị hàng ngày

Trước khi chiếu xạ hàng ngày theo kế hoạch đã được phê duyệt, bệnh nhân được chụp ảnh xác minh 2D-kV và 3D-CBCT để đảm bảo độ chính xác trong việc cấp liều. Tổng số 119 cặp hình ảnh 2D-kV và 119 bộ hình ảnh 3D-CBCT đã được sử dụng để phân tích sai số cài đặt và sự di động của thực quản trong quá trình xạ trị hàng ngày.



Hình 2. Xác minh hình ảnh 2D-kV (trái) và 3D-CBCT (phải) trước khi chiếu xạ

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu

Dựa trên việc so sánh các cặp ảnh 2D-kV với các cặp ảnh DRR tương ứng theo các mốc xương, các sai số cài đặt trong từ buổi điều trị được ghi nhận. So sánh bộ ảnh 3D-CBCT với bộ ảnh chụp CT mô phỏng ban đầu theo mô mềm (thường sử dụng PTV), sự di động của thực quản hàng ngày trong quá trình điều trị được ghi nhận.

Theo ICRU 62^[1], việc mở biên từ CTV ra PTV cần tính đến độ chính xác vị trí CTV (IM: internal margin) cũng như độ chính xác cài đặt BN (SM: setup margin): $CTV-PTV_{margin} = IM+SM$. Theo công thức van Herk: $CTV-PTV_{margin} = 2,5\Sigma_{total} + 0,7\sigma_{total}$ ^[16,17], trong đó: sai số hệ thống (Σ : systematic error) được xác định bằng độ lệch chuẩn của các sai số cài đặt trung bình cho từng BN, sai số ngẫu nhiên (σ : random error) được xác định bằng trung bình của các độ lệch chuẩn cho từng BN. $\Sigma_{total} = \sqrt{(\Sigma_{SM}^2 + \Sigma_{IM}^2)}$, $\sigma_{total} = \sqrt{(\sigma_{SM}^2 + \sigma_{IM}^2)}$.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

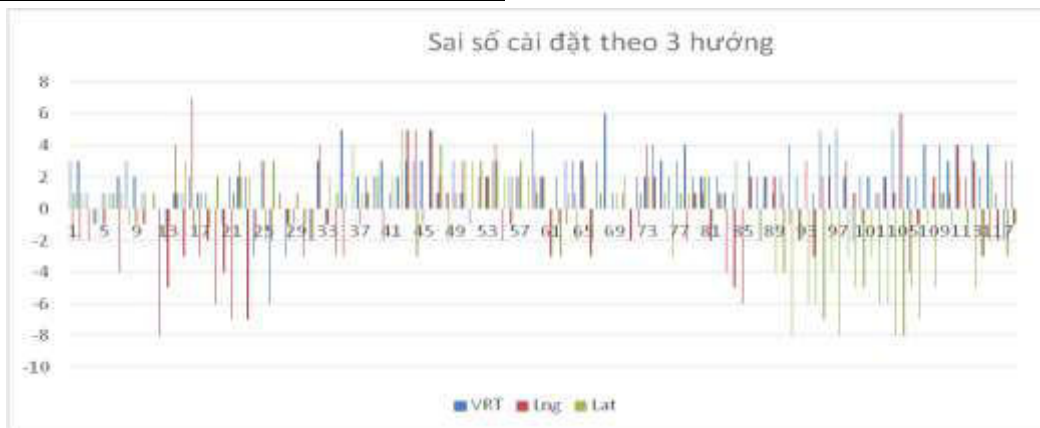
Sai số cài đặt

Trong 119 bộ hình ảnh CBCT, giá trị trung bình và SD của lỗi thiết lập bệnh nhân là: $2,03 \pm 1,53\text{mm}$ (tối đa 6mm), $2,07 \pm 1,78\text{mm}$ (tối đa 8mm), $2,1 \pm 1,97\text{mm}$ (tối đa 8mm) theo các hướng AP, SI, LR tương ứng. Tổng hợp (tất cả) SD được xác định đơn giản là mức trung bình của từng SD riêng lẻ theo từng hướng. Giá trị của SD ($=\Sigma$) của lỗi thiết lập trong tất cả 119 dữ liệu là 1,18mm (hướng trên dưới), 0,92mm (theo hướng trong ngoài), và 2,28mm (theo hướng bên) tương ứng. Tần số của các lỗi thiết lập >3mm trên trục trên dưới, dọc và bên là 15,12%, 17,64% và 17,64%. Sai số có xu hướng lên trên, vào trong, di động bên rất hạn chế có xu hướng sang phải (Hình 5). Các sai số cài đặt sau khi được điều chỉnh sẽ được dịch tự động trước khi chụp CBCT.

Bảng 2. Sai số cài đặt theo 3 hướng

Hướng	Vrt (AP) mm	Lng (SI) mm	Lat (LR) mm
Sai số trung bình	2,03	2,07	2,1
Sai số lớn nhất	6,00	8,00	8,00

Sai số hệ thống, Σ_{SM}	1,18	0,92	2,28
Sai số ngẫu nhiên, σ_{SM}	1,77	2,45	1,63



Hình 3. Sai số cài đặt theo 3 hướng (mm)



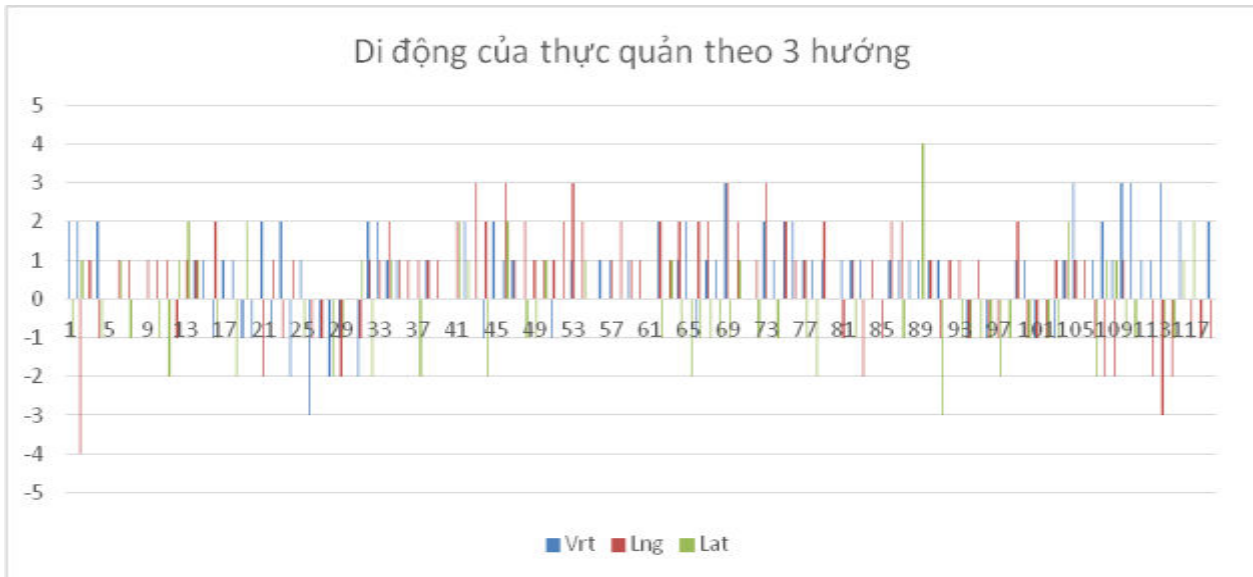
Hình 4. Biểu đồ thể hiện xu hướng sai số cài đặt xảy ra theo 3 hướng

Di động của thực quản

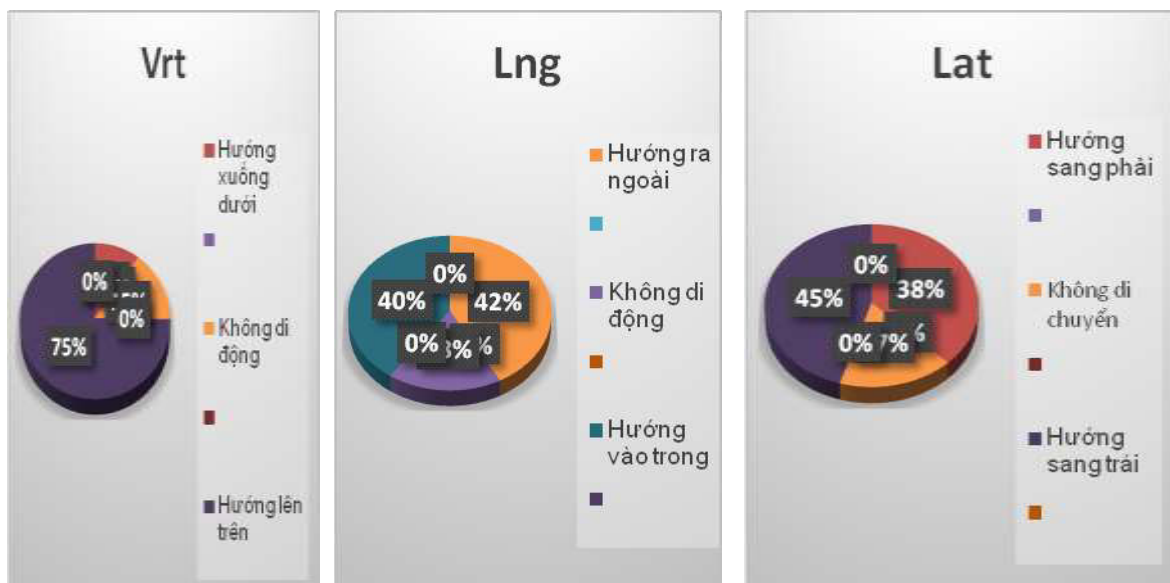
Sự di động của thực quản hàng ngày được thực hiện bằng việc so sánh giữa hình ảnh CBCT với CT lập kế hoạch điều trị là $0,9 \pm 0,85\text{mm}$ (tối đa 3mm) theo hướng trên dưới, $1,09 \pm 0,85 \text{ mm}$ (tối đa 4mm) trong hướng dọc và 0.7 ± 0.79 (tối đa 4mm) theo hướng phải trái (Bảng 3). Các sai số lớn hơn 3mm gần như không có. Di động của thực quản có xu hướng vào trong và sang trái, di động theo hướng trong ngoài phân bố đều theo hai phía (Hình 6)

Bảng 3. Di động thực quản theo 3 hướng

Hướng	Vrt (AP) mm	Lng (SI) mm	Lat (LR) mm
Sai số trung bình	0,90	1,09	0,70
Sai số lớn nhất	3,00	4,00	3,00
Sai số hệ thống, Σ_{IM}	0,63	0,76	0,60
Sai số ngẫu nhiên, σ_{IM}	1,05	1,08	0,99



Hình 5. Biểu đồ thể hiện di động của thực quản theo 3 hướng (mm) (trường hợp 6 và 11) và hướng bên (trường hợp 3)



Hình 6. Biểu đồ thể hiện xu hướng di động của thực quản ra theo 3 hướng

THẢO LUẬN

Sự cần thiết của việc sử dụng IGRT để đánh giá các lỗi thiết lập và sự di động của các cơ quan trong quá trình xạ trị chứng minh tính khả thi và hiệu quả của việc sử dụng nó trong thực hành lâm sàng hằng ngày.

Sự di động của thực quản vẫn xảy ra ngay cả khi chúng ta nhịn thở. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chuyển động thực quản hàng là $0,9 \pm$

$0,85\text{mm}$ (tối đa 3mm) theo hướng trên dưới, $1,09 \pm 0,85\text{mm}$ (tối đa 4mm) trong hướng dọc và $0,7 \pm 0,79$ (tối đa 4mm) theo hướng phải trái. Các di động này không quá lớn tuy nhiên cũng không thể bỏ qua nó. Các sai số có xu hướng theo chiều vào trong và sang trái có thể do tác động sinh lý hô hấp của bệnh nhân.

Nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên tại đơn vị để đánh giá chuyển động thực quản với bệnh

nhân ở vị trí nằm giữa trên bàn điều trị và được điều trị khi nín thở hoàn toàn.

Việc nhịn thở chủ động của bệnh nhân phụ thuộc rất nhiều các yếu tố: Tình trạng sức khỏe, tuổi, giới, tâm lý, khả năng nhịn thở, mức độ nhận thức, các bệnh lý hô hấp cũng như các bệnh khác kèm theo... Vì thế kỹ thuật xạ trị 4D nhịn thở cuối thì thở ra không thể áp dụng cho tất cả các bệnh nhân ung thư thực quản có chỉ định xạ trị.

Với việc sử dụng các dụng cụ cố định, hệ thống theo dõi nhịp thở RPM và hệ thống IGRT gồm 2D-KV và 3D CBCT cho mỗi ngày điều trị đã mang đến sự chính xác cao hơn, bằng chứng là các sai số setup cũng như các di động của thực quản là rất nhỏ. So sánh với các kết quả của việc điều trị ung thư thực quản thở tự do với các nghiên cứu đã được làm trước đó thì thấy rõ được sự khác biệt. Vì vậy việc chụp CBCT hàng ngày được cần phải được xem xét lại đặc biệt đối với các trường hợp điều trị xạ trị bằng kỹ thuật nhịn thở cuối thì thở ra nhưng thiết kế trường chiếu theo kế hoạch 3D-CRT. Vì việc chụp CBCT hàng ngày sẽ tăng thêm một khoảng thời gian đáng kể.

Tuy nhiên hạn chế trong nghiên cứu này do số lượng bệnh nhân còn chưa nhiều, vị trí ung thư thực quản 1/3 trên vẫn chưa có nên việc đánh giá toàn bộ di động thực quản chưa được đầy đủ. Chúng tôi sẽ tiếp tục thu thập dữ liệu và nghiên cứu đánh giá thêm.

KẾT LUẬN

Việc điều trị cho bệnh nhân ung thư thực quản với kỹ thuật 4D nhịn thở cuối thì thở ra đã cho thấy hiệu quả của việc hạn chế sai số cài đặt cũng như di động của thực quản. Dữ liệu của chúng tôi hỗ trợ việc sử dụng mức mờ biên (margin) trong điều trị ung thư thực quản bằng kỹ thuật 4D nhịn thở thì thở ra là 4,5mm đối với chiều trên dưới, 5mm với chiều dọc và 4,5mm theo chiều phải trái. Ngoài ra, việc sử dụng CBCT và kV hàng ngày trong điều để giảm thiểu lỗi thiết lập và di động của thực quản là rất cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hashimoto T, Shirato H, Kato M, Yamazaki K, Kurauchi N, Morikawa T, et al. (2005): Real-time monitoring of a digestive tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1559-64.
1. Langen KM, Jones DT. (2001): Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 265-78.
2. Kahn D, Zhou S, Ahn SJ, Hollis D, Yu X, D'Amico TA, et al. (2005): "Anatomically-correct" dosimetric parameters may be better predictors for esophageal toxicity than are traditional CT-based metrics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 645-51.
3. Dieleman EM, Senan S, Vincent A, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, van Sörnsen de Koste JR. (2007): Four-dimensional computed tomographic analysis of esophageal mobility during normal respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 775-80.
4. Amer A, Marchant T, Sykes J, Czajka J, Moore C. (2007): Imaging doses from the Elekta Synergy X-ray cone beam CT system. *Br J Radiol* 2007; 80: 476-82.
5. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al., editors. New York: Springer-Verlag; 2002. pp. 223-40.
6. Stroom JC, Heijmen BJ. (2002): Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother Oncol* 2002; 64: 75-83.
7. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. (2000): The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1121-35.
8. Redpath AT, Muren LP. (2005): An optimisation algorithm for determination of treatment margins around moving and deformable targets. *Radiother Oncol* 2005; 77: 194-201.
9. Xu F, Wang J, Bai S, Li Y, Shen Y, Zhong R, et al. (2008): Detection of intrafractional tumour position error in radiotherapy utilizing cone beam computed tomography. *Radiother Oncol* 2008; 89: 311-9.
10. Guckenberger M, Meyer J, Vordermark D, Baier K, Wilbert J, Flentje M. (2006): Magnitude and clinical relevance of translational and rotational patient setup errors: A cone-beam CT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 934-42.
11. Welch RW, Gray JE. (1982): Influence of respiration on recordings of lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology* 1982; 83:590-4.
12. Good E, Oral H, Lemola K, Han J, Tamirisa K, Igic P, et al. (2005): Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for

- atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 2107-10.
13. Sasidharan S, Allison R, Jenkins T, Wolfe M, Mota H, Sibata C. (2005): Interfraction esophagus motion study in image guided radiation therapy (IGRT). No. 152. Proceedings of the 47th Annual ASTRO Meeting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(Suppl):S91-S92.
 14. Giraud P, Yorke E, Ford EC, Wagman R, Mageras GS, Amols H, et al. (2006): Reduction of organ motion in lung tumors with respiratory gating. *Lung Cancer* 2006; 51: 41-51.
 15. Guerrero T, Zhang G, Huang TC, Lin KP. (2004): Intrathoracic tumour motion estimation from CT imaging using the 3D optical flow method. *Phys Med Biol* 2004;49: 4147-61.
 16. Pinkawa M, Pursch-Lee M, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, Klotz J, et al. (2008): Image-guided radiotherapy for prostate cancer. Implementation of ultrasound-based prostate localization for the analysis of inter- and intrafraction organ motion. *Strahlenther Onkol* 2008;184: 679-85.
 17. Guckenberger M, Flentje M. (2007): Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of localized prostate cancer: A review and future perspectives. *Strahlenther Onkol* 2007;183: 57-62.

ĐÁNH GIÁ SAI SỐ CÀI ĐẶT BỆNH NHÂN XẠ TRỊ CÁC KHỐI U VÙNG NGỰC TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMES CITY

NGUYỄN VĂN NAM¹, TRẦN BÁ BÁCH², NGUYỄN ĐÌNH LONG², NGUYỄN VĂN HÂN¹,
HÀ NGỌC SƠN¹, NGUYỄN TRUNG HIẾU¹, CHU VĂN DŨNG¹,
PHẠM TUẤN ANH¹, ĐOÀN TRUNG HIỆP³, NGUYỄN VĂN ĐĂNG⁴

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá sai số cài đặt bệnh nhân (BN) trước điều trị xạ trị các khối u vùng ngực tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế (ĐKQT) Vinmec Times City.

Đối tượng và phương pháp: Tổng số 42 BN ung thư vùng ngực được chỉ định xạ trị tại bệnh viện Đa Khoa Quốc Tế (ĐKQT) Vinmec Times City từ 12/2014 đến 9/2018. Để đánh giá sai số cài đặt trước điều trị theo vị trí khối u vùng ngực, chia thành hai nhóm: nhóm S1 bao gồm 13 BN xạ trị khối u phổi; nhóm S2 bao gồm 29 BN xạ trị khối u vùng thực quản. Để đánh giá sai số cài đặt theo loại dụng cụ cố định, các BN được chia làm 2 nhóm: nhóm I1 gồm 25 BN sử dụng bộ dụng cụ cố định breast board (QFIX, PA, USA) và I2 gồm 17 BN sử dụng bộ dụng cụ cố định bàn ProLock và wing board (CIVCO, Orange City, IA, USA). Các bệnh nhân được chụp xác minh 2D-kV hằng ngày hoặc 2 lần/ 1 tuần. Tổng số 705 cặp ảnh 2D-kV theo 2 hướng trước-sau (AP: anterior-positior) và trái phải (LR: left-right) tương ứng với 705 lần dịch tâm theo 3 hướng LR, trên-dưới (SI: superior-infrrior), AP được lưu trữ trên hệ thống ARIA (Varian Medical System, CA, USA). Các dữ liệu này được sử dụng để đánh giá sai số cài đặt theo các hướng LR, SI, AP, và mối tương quan giữa sai số cài đặt với vị trí của khối u và các thiết bị cố định người bệnh.

Kết quả: Sai số cài đặt trung bình trước điều trị của toàn bộ 42 BN: 0,01mm \pm 2,81mm (LR), -0,16 mm \pm 3,88mm (SI) và -0,38mm \pm 2,55mm (AP). Sai số cài đặt trung bình cho các nhóm S1: 0,07mm \pm 2,48mm, 1,26mm \pm 2,58mm, -0,03mm \pm 2,19mm; nhóm S2: -0,02mm \pm 2,96mm, -0,80mm \pm 4,46mm, -0,54mm \pm 2,70mm; theo các hướng LR, SI, AP tương ứng. Sai số cài đặt trung bình đối với các nhóm I1: -0,24mm \pm 3,00mm, 0,09 mm \pm 3,86 mm, -0,15mm \pm 2,46 mm; nhóm I2: 0,37mm \pm 2,51mm, -0,53 mm \pm 3,76mm, -0,72 mm \pm 2,82 mm lần lượt tương ứng theo các hướng LR, SI, AP.

Kết luận: Sai số cài đặt bệnh nhân xạ trị các khối u vùng ngực tại bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City nằm trong giới hạn cho phép.

Từ khóa: Sai số cài đặt, ung thư thực quản, chụp xác minh 2D-kV, dụng cụ cố định bệnh nhân, ung thư phổi, các khối u vùng ngực...

ABSTRACT

Evaluation of setup errors in thoracic tumours radiotherapy at Vinmec Times City International Hospital

Aim: The purpose of this study to evaluate the pre-treatment initial setup errors in radiotherapy for thoracic tumours at Vinmec Time City International Hospital.

Materials and Methods: All 42 patients were diagnosed and treated with thoracic tumours radiotherapy at Vinmec Time City International Hospital between from December 2014 to September 2018. To evaluate the pre-treatment initial setup errors on the tumour location, all patients were divided into two groups: S1 involved 13 patients with lung cancer, S2 included 29 patients with esophageal cancer. To assess the initial setup errors

¹ Kỹ thuật viên xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² Kỹ sư Xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ ThS.BS. Trưởng Khoa Xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

⁴ Bác sĩ Xạ trị - Khoa Ung Bướu và Điều trị giảm nhẹ - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

to the immobilization system, a total of patients also were divided into two groups: I1 involved 25 patients who using the Breast Board thorax Support (QFIX, PA, USA) and I2 group included 17 patients who using the ProLock immobilization system combined with Wing Board (CIVCO, Orange City, IA, USA). Daily planar kV (kilovoltage) images were required or twice a week. A total of 705 planar kV images were acquisition in both two directions AP: anterior-posterior and LR: left-right, respectively. Corresponded couch shift were LR: left-right; SI: superior-inferior; AP: anterior-posterior in three directions, respectively. All data were stored in the ARIA system (Varian Medical System, CA, USA) which used to evaluate the initial setup errors in the LR, SI, AP directions and studying the correlative between the initial setup errors with tumour location and immobilization system.

Results: The average of pre-treatment initial setup errors of thoracic tumours of 42 patients were 0.01mm ± 2.81mm (LR), -0.16mm ± 3.88mm (SI) và -0.38 mm ± 2.55mm (AP). The mean of initial setup errors relative to tumour location were: S1 group 0.07mm ± 2.48mm, 1.26 mm ± 2.58mm, -0.03mm ± 2.19mm; S2 group: -0.02 mm ± 2.96 mm, -0.80 mm ± 4.46mm, -0.54mm ± 2.70mm; in all the LR, SI, AP directions, respectively. The mean of setup errors relative to immobilization system were -0.24mm ± 3.00mm, 0.09mm ± 3.86mm, -0.15mm ± 2.46mm; 0.37mm ± 2.51mm, -0.53mm ± 3.76mm, -0.72mm ± 2.82mm with I1 and I2 in all the LR, SI, AP directions, respectively.

Conclusions: The pre-treatment initial setup errors in radiotherapy for thoracic tumours at Vinmec Time City International Hospital were accepted and within permissible to treated.

Keywords: Setup error, 2D-kV image verification, immobilization systems, esophageal cancer, lung cancer, thoracic tumours.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các khối u thuộc vị trí giải phẫu của vùng ngực, thường không ổn định và có sự di động lớn là do có sự di động về mặt sinh lý học do nhịp thở, nhịp đập của tim, động tác ăn/uống/nhai/ nuốt về mặt cơ học của toàn bộ đường thực quản từ miệng xuống dạ dày. Điều này gây khó khăn trong việc cài đặt bệnh nhân, tính toán liều lượng cũng như ảnh hưởng đến độ chính xác trong việc xác định thể tích bia lập kế hoạch (PTV) cũng như phân liều tia xạ đến thể tích đích^[14,15]. Theo ICRU 62^[1], khi bác sĩ tiến hành mở biên từ CTV ra PTV cần tính đến độ chính xác vị trí CTV (IM: internal margin) cũng như độ chính xác cài đặt BN (SM: setup margin): $CTV-PTV_{margin} = IM + SM$. IM được tính toán thông qua việc xác định sai khác về vị trí CTV trong quá trình xạ trị. Điều này thường gặp nhiều khó khăn và không dễ để xác định cho tất cả các trung tâm. Tuy nhiên, căn cứ vào vị trí của khối u (u phổi, u thực quản, u tuyến ức...) các bác sĩ có thể lựa chọn IM theo các nghiên cứu đã được công bố trước đây. SM được tính toán thông qua việc xác định sai khác vị trí đặt tư thế và cố định BN. Điều này có thể dễ dàng để thực hiện thông qua việc phân tích và tính toán thống kê dựa trên số liệu sai số cài đặt bệnh nhân đã được lưu trữ tại mỗi trung tâm. Việc tính toán SM đóng vai trò quan trọng giúp bác sĩ có cơ sở để mở biên từ CTV ra PTV một cách tối ưu nhất, hạn chế mở biên ra các mô lành không cần thiết.

Tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City, từ 12/2014 đến 9/2018 có tổng số 42 BN ung thư vùng ngực đã được xạ trị. Trong đó, có 25 BN được sử dụng bộ dụng cụ cố định breast board (QFIX, PA, USA), và 17 BN được sử dụng bộ dụng cụ cố định mới gồm bàn ProLock và wing board (CIVCO, Orange City, IA, USA) trong thực hành xạ trị hàng ngày. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá sai số cài đặt BN trước xạ trị các khối u vùng ngực bằng chụp xác minh 2D-kV (kilo-voltage) và mối tương quan giữa sai số cài với vị trí của khối u cũng như loại dụng cụ cố định sử dụng.

USA), và 17 BN được sử dụng bộ dụng cụ cố định mới gồm bàn ProLock và wing board (CIVCO, Orange City, IA, USA) trong thực hành xạ trị hàng ngày. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá sai số cài đặt BN trước xạ trị các khối u vùng ngực bằng chụp xác minh 2D-kV (kilo-voltage) và mối tương quan giữa sai số cài với vị trí của khối u cũng như loại dụng cụ cố định sử dụng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Bệnh nhân và kế hoạch xạ trị

Tổng số 42 BN ung thư vùng ngực được chỉ định xạ trị tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City từ tháng 12/2014 đến tháng 9/2018. Để phân tích, đánh giá tương quan sai số theo vị trí của khối u vùng ngực đến sai số cài đặt, các BN được chia làm 2 nhóm: S1 gồm 13 BN với ung thư phổi, S2 gồm 29 BN với ung thư thực quản. Để đánh giá ảnh hưởng của loại dụng cụ cố định đến sai số cài đặt, các bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: I1 gồm 25 BN được sử dụng bộ dụng cụ cố định breast board (QFIX, PA, USA), I2 gồm 17 BN sử dụng bộ dụng cụ cố định bàn SBRT và wing board (CIVCO, Orange City, IA, USA).

Bảng 1. Bảng phân loại mô tả thông tin BN xạ trị ung thư vùng ngực

	Bệnh nhân	N (số lượng)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	41	97,62
	Nữ	1	2,38
Chụp xác	2D-kV	705	100

minh	3D-CBCT	-	-
Vị trí khối u	Khối u phổi (S1)	13	30,95
	Khối u thực quản (S2)	29	69,05
Loại dụng cụ cố định	Breast board (I1)	25	59,52
	Bàn ProLock, wing board (I2)	17	40,48
Độ tuổi	Nhỏ nhất	44	
	Lớn nhất	72	
	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	57,17 ± 14,00	

Dụng cụ cố định người bệnh và cài đặt tư thế

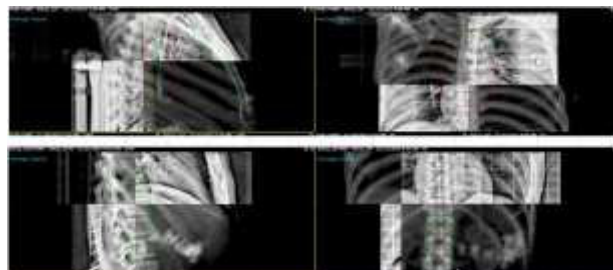
Từ 12/2014 đến 7/2017 chúng tôi chỉ có một bộ dụng cụ cố định là bàn breast board của hãng Qfix phù hợp để sử dụng cho xạ trị ung thư vùng ngực (ung thư thực quản, ung thư phổi, ung thư vú...). Tuy nhiên, đến cuối 7/2017 chúng tôi đã được trang bị thêm một bộ dụng cụ cố định mới trong đó có bàn ProLock và wing board của hãng CIVCO phù hợp để sử dụng chuyên biệt cho xạ trị ung thư vùng ngực (ung thư phổi, ung thư thực quản). Các BN được chụp CT mô phỏng với tư thế nằm ngửa, hai tay đưa cao lên trên đầu.



Hình 1. Bộ dụng cụ cố định BN xạ trị ung thư vùng ngực: breast board (trái), bàn ProLock và wing board (phải)

Chụp xác minh 2D-kV trước điều trị

Tất cả 42 BN đều được chụp xác minh 2D-kV (hàng ngày hoặc 2 lần một tuần) trước chiếu xạ. Tổng số 705 cặp hình ảnh 2D-kV (hướng AP và LR) được thu nhận trên máy tính OBI (on-board imaging), dữ liệu ảnh được lưu trữ và quản lý trên phần mềm ARIA (Varian). Mỗi cặp ảnh này sẽ được so sánh với ảnh DRR tương ứng để xác định sai số cài đặt theo 3 hướng LR (Vertical), SI (Longitudinal) và AP (Lateral).



Hình 2. Matching ảnh chụp xác minh 2D-kV với ảnh DRR tương ứng

Phân tích sai số cài đặt trước điều trị trên hình ảnh hai chiều kV

Tổng số 705 bộ sai số cài đặt theo 3 chiều LR, SI và LR đã được sử dụng để xác định

Sai số cài đặt trung bình tính cho toàn bộ 42 BN xạ trị vùng ngực.

Sai số cài đặt trung bình tính theo vị trí khối u vùng ngực.

Sai số cài đặt trung bình tính theo loại dụng cụ cố định.

Sai số cài đặt tính theo công thức van Herk: $SM_{vanHerk} = 2,5 \Sigma_{setup} + 0,7 \sigma_{setup}^{[2,3]}$, trong đó, sai số cài đặt ($SM_{vanHerk}$: setup margin), sai số hệ thống (Σ : systematic error) được xác định bằng độ lệch chuẩn của các sai số cài đặt trung bình cho từng BN, sai số ngẫu nhiên (σ : random error) được xác định bằng trung bình của các độ lệch chuẩn cho từng BN.

Treatment record			
	Image	Treatment	Difference
Couch Vrt	-14.0	-14.3	-0.3 cm
Couch Lng	131.4	130.5	-0.9 cm
Couch Lat	-4.0	-4.5	-0.5 cm

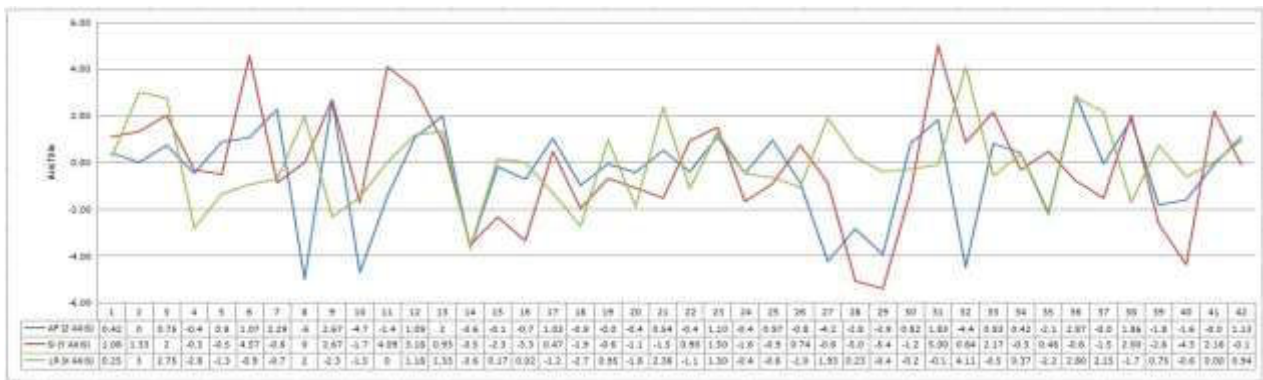
Hình 3. Sai số cài đặt trước điều trị theo 3 chiều Vert, Long, Lat sau khi matching

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Sai số cài đặt trung bình của vùng ngực

Bảng 2. Sai số cài đặt trung bình của vùng ngực

BN	Sai số cài đặt			BN	Sai số cài đặt		
	AP (mm)	SI (mm)	LR (mm)		AP (mm)	SI (mm)	LR (mm)
1	-3,68 ± 2,12	-3,55 ± 16,75	-3,64 ± 8,66	22	-2,15 ± 2,03	0,46 ± 2,50	-2,23 ± 2,75
2	-0,17 ± 3,02	-2,33 ± 2,62	0,17 ± 3,02	23	2,87 ± 1,82	-0,80 ± 2,97	2,80 ± 2,86
3	-0,70 ± 4,15	-3,36 ± 5,02	0,02 ± 4,35	24	-0,08 ± 1,64	-1,54 ± 2,44	2,15 ± 1,41
4	1,03 ± 3,15	0,47 ± 2,27	-1,29 ± 3,94	25	1,86 ± 0,83	2,00 ± 1,20	-1,71 ± 1,16
5	-0,98 ± 2,60	-1,96 ± 13,38	-2,73 ± 2,95	26	-1,81 ± 3,97	-2,63 ± 2,89	0,75 ± 2,28
6	-0,05 ± 1,42	-0,68 ± 3,31	0,95 ± 1,88	27	-1,61 ± 2,81	-4,39 ± 3,17	-0,61 ± 1,89
7	-0,44 ± 1,26	-1,11 ± 2,33	-1,89 ± 3,93	28	-0,09 ± 1,50	2,18 ± 1,85	0,00 ± 2,86
8	0,54 ± 3,73	-1,54 ± 2,59	2,38 ± 4,29	29	1,13 ± 1,96	-0,13 ± 2,12	0,94 ± 2,14
9	-0,40 ± 2,69	0,90 ± 4,50	-1,13 ± 3,66	30	0,42 ± 1,26	1,08 ± 4,05	0,25 ± 3,49
10	1,10 ± 2,84	1,50 ± 1,69	1,30 ± 2,33	31	0,00 ± 0,82	1,33 ± 1,25	3,00 ± 2,16
11	-0,46 ± 1,55	-1,69 ± 6,29	-0,46 ± 1,87	32	0,75 ± 2,28	2,00 ± 2,61	2,75 ± 2,77
12	0,97 ± 4,29	-0,91 ± 2,39	-0,63 ± 1,88	33	-0,47 ± 1,59	-0,33 ± 2,33	-2,80 ± 2,37
13	-0,85 ± 2,48	0,74 ± 1,65	-1,04 ± 1,35	34	0,90 ± 4,06	-0,52 ± 4,37	-1,33 ± 2,61
14	-4,21 ± 5,23	-0,86 ± 5,85	1,93 ± 3,08	35	1,07 ± 3,10	4,57 ± 3,04	-0,93 ± 2,49
15	-2,85 ± 2,51	-5,08 ± 3,81	0,23 ± 3,98	36	2,29 ± 4,62	-0,86 ± 2,29	-0,71 ± 1,91
16	-3,93 ± 5,12	-5,40 ± 3,05	-0,40 ± 1,78	37	-5,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	2,00 ± 2,00
17	0,82 ± 3,19	-1,27 ± 2,00	-0,27 ± 1,81	38	2,67 ± 2,05	2,67 ± 2,05	-2,33 ± 1,89
18	1,83 ± 3,13	5,00 ± 2,87	-0,11 ± 2,79	39	-4,70 ± 2,90	-1,70 ± 2,41	-1,50 ± 3,35
19	-4,95 ± 2,37	-4,21 ± 2,19	2,74 ± 1,94	40	-1,45 ± 2,55	4,09 ± 2,98	0,00 ± 3,36
20	0,83 ± 1,83	2,17 ± 3,02	-0,56 ± 1,64	41	1,09 ± 1,08	3,18 ± 2,72	1,18 ± 2,08
21	0,42 ± 2,37	-0,32 ± 2,94	0,37 ± 2,94	42	2,00 ± 2,22	0,93 ± 3,38	1,33 ± 1,74
Sai số cài đặt trung bình trước điều trị BN				-0,38 ± 2,55	-0,16 ± 3,88	-0,01 ± 2,81	



Hình 4. Biểu đồ phân bố sai số cài đặt trung bình theo từng BN

Sai số cài đặt trung bình (TB) tính cho toàn bộ 42 BN theo các hướng AP (Vert), SI (Long), LR (Lat) lần lượt là $-0,38\text{mm} \pm 2,55\text{mm}$, $-0,16\text{mm} \pm 3,88\text{mm}$ và $-0,01\text{mm} \pm 2,81\text{mm}$. Trong 705 lần cài đặt BN ban đầu, chúng tôi quan sát thấy một tỷ lệ số lần cài đặt BN ban đầu có sai số vượt quá 5,0mm theo các hướng AP, SI và LR lần lượt là: 10,64% (75/705), 16,03% (113/705) và 7,66% (54/705). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đây của Hawkins và cs.^[4], Yamashita và cs.^[5]

Sai số cài đặt theo vị trí khối u vùng ngực

Bảng 3. Tương quan sai số cài đặt trung bình với vị trí khối u

Vị trí khối u vùng ngực	Sai số cài đặt (trung bình ± độ lệch chuẩn)		
	LR (mm)	SI (mm)	AP (mm)
Nhóm S1 (u phổi)	0,07 ± 2,48	1,26 ± 2,58	-0,03 ± 2,19
Nhóm S2 (u thực quản)	-0,02 ± 2,96	-0,80 ± 4,46	-0,54 ± 2,70

Nhận xét và bàn luận: Tuy không có sự khác biệt quá lớn về sai số cài đặt giữa hai nhóm S1, S2 đối với vị trí khối u. Tuy nhiên, chúng ta có thể dễ dàng nhận thấy các BN nhóm S2 có sai số cài đặt trung bình với độ lệch chuẩn lớn hơn, đặc biệt là theo hướng SI. Các BN nhóm S1 có sai số cài đặt trung bình thấp hơn ở hướng LR. Điều này cũng tương đối phù hợp với đặc điểm lâm sàng vị trí giải phẫu của khối u vùng ngực. Kết quả này cũng khá phù hợp với một số nghiên cứu trước đây của Yamashita và cs.^[5], Hashimoto và cs.^[6], Cohen và cs.^[7], Sasidharan và cs.^[8], Gao và cs.^[9], Dieleman^[10], Welch và cs.^[11], Good và cs.^[12], Liliana và cs.^[13].

Sai số cài đặt theo loại dụng cụ cố định

Bảng 4. Tương quan giữa sai số cài đặt vị trí trung bình với loại dụng cụ cố định BN

Loại dụng cụ cố định	Sai số cài đặt (trung bình ± độ lệch chuẩn)		
	LR (mm)	SI (mm)	AP (mm)
Bàn Breast board (I1)	-0,24 ± 3,00	0,09 ± 3,86	-0,15 ± 2,46
Bàn ProLock, wing board (I2)	0,37 ± 2,51	-0,53 ± 3,76	-0,72 ± 2,82

Nhận xét và bàn luận: Nhìn chung sai số cài đặt trung bình đối với các BN nhóm I2 thấp hơn so với sai số cài đặt trung bình của các BN nhóm I1, đặc biệt là theo hướng SI. Điều này có thể được giải thích là do hệ thống thiết bị dụng cụ cố định bàn ProLock và wing board có sự kiểm soát nhịp thở và

cố định di động tốt hơn bàn breast board. Chính vì vậy, hiện nay chúng tôi đã không sử dụng bộ dụng cụ cố định breast board cho xạ trị các khối u vùng ngực mà sử dụng bộ dụng cụ cố định bàn ProLock và wing board để thay thế cho bàn Breast board nhằm tối ưu hóa sai số cài đặt và đảm bảo độ chính xác khi phân liều đến thể tích chiếu xạ đồng thời bảo vệ tối đa mô lành xung quanh.

Sai số cài đặt theo SM công thức van Herk

Bảng 5. Sai số cài đặt theo công thức van Herk

Loại sai số	Vị trí khối u	Sai số theo các hướng			Bài báo cáo
		LR (mm)	SI (mm)	AP (mm)	
Hệ thống (Σsetup)	Khối u phổi	1.81	1.88	2.31	Vinmec
	Khối u thực quản	1.67	2.29	1.87	
	Errors and margins	1,30	1,70	1,40	Hawkins và cs
Ngẫu nhiên (σsetup)	Khối u phổi	2.48	2.58	2.19	Vinmec
	Khối u thực quản	2.96	4.46	2.70	
	Errors and margins	2,60	3,90	2,00	Hawkins và cs
Cài đặt (SMvanHerk)	Khối u vùng ngực	6.25	8.64	6.86	Vinmec
	Khối u phổi	6.25	6.50	7.32	
	Khối u thực quản	6.24	8.84	6.56	
Errors and margins	7,00	9,00	5,00	Hawkins và cs.	

Nhận xét và bàn luận: Sai số hệ thống, sai số ngẫu nhiên và sai số cài đặt trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với nghiên cứu của Hawkins và cs.^[4]. Dựa vào sai số cài đặt đã được tính toán, chúng tôi có thể gợi ý cho các bác sĩ trong việc mở biên từ CTV ra PTV ngoài việc tính đến IM, cần cộng thêm biên SM: 7mm (LR), 9mm (SI) và 8mm (AP) lần lượt theo các hướng.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, chúng tôi đã xác định được sai số cài đặt (SM) theo từng vị trí khối u đối với các BN

xạ trị khối u vùng ngực tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City: sai số cài đặt SM đối với các khối u vùng ngực: 6.25mm (LR), 8,64mm (SI) và 6.86mm (AP); đối với vị trí khối u thuộc phổi: 6,25mm (LR), 6.50mm (SI) và 7.32mm (AP); đối với vị trí thực quản: 6.24mm (LR), 8,84mm (SI) và 6.56mm (AP) đều nằm trong giới hạn cho phép và gợi ý cho các bác sĩ trong việc mở biên từ CTV ra PTV ngoài việc tính đến IM, Bác sĩ cần cộng thêm biên SM: 7mm (LR), 9mm (SI) và 8mm (AP) lần lượt theo các hướng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ICRU 62: International Commission on Radiation Units and Measurements report 62.
2. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV (2000): The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(4):1121–35.
3. Van Herk M (2004): Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14:52-64.
4. Hawkins M.A., Aitken A., Hansen V.N., McNair H.A., Tait D.M. (2011): Set-up errors in radiotherapy for oesophageal cancers – is electronic portal imaging or conebeam more accurate? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2011; 98: 249-254.
5. Yamashita H., Haga A., Hayakawa Y. (2010): Patient setup error and day-to-day esophageal motion error analyzed by cone-beam computed tomography in radiation therapy. *Acta Oncol.* 2010; 49: 485–490.
6. Hashimoto T, Shirato H, Kato M, Yamazaki K, Kurauchi N, Morikawa T (2005): Real-time monitoring of a digestive tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1559-64.
7. Cohen R.J., Paskalev K., Litwin S., Price R., Feigenberg S.J., Konski A. (2010): Esophageal motion during radiotherapy: quantification and margin implications: esophageal motion during radiotherapy. *Dis Esophagus.* 2010; 23: 473-479.
8. Sasidharan S., Allison R., Jenkins T., Wolfe M., Mota H., Sibata C. (2005): Interfraction esophagus motion study in Image Guided Radiation Therapy (IGRT) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:S91–S92.
9. Gao X.-S., Qiao X., Wu F. (2007): Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67: 389-396.
10. Dieleman E.M.T., Senan S., Vincent A., Lagerwaard F.J., Slotman B.J., van Sörnsen de Koste J.R. (2007) Four-dimensional computed tomographic analysis of esophageal mobility during normal respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 775-780.
11. Welch RW, Gray JE. (1982): Influence of respiration on recordings of lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology.* 1982; 83: 590-594.
12. Good E, Oral H, Lemola K, et al. (2005): Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 2107-2110. [PubMed]
13. Garibaldi C, Piperno G, Ferrari A, et al. Translational and rotational localization errors in cone-beam CT based image-guided lung stereotactic radiotherapy. *Phys Med.* 2016; 32: 859–865. [PubMed]
14. Moore K, Paterson C, Hicks J, Harrow S, McJury M. Stereotactic ablative body radiotherapy for non-small cell lung cancer: setup reproducibility with novel arms-down immobilisation. *Br J Radiol.* 2016; 6: 20160227. [PMC free article] [PubMed]
15. Li XD, Zhao J, Zhang MY, Zhai FS, Zh Y, Zhu ZC. Analysis of set-up accuracy of two body membrane fixation methods in radiotherapy for thoracic neoplasms. *Chin J Radiat Oncol.* 2013; 22: 397-399.

ĐÁNH GIÁ SAI SỐ CÀI ĐẶT TRONG XẠ TRỊ 3D-CRT UNG THƯ VÙNG TIỂU KHUNG SỬ DỤNG HƯỚNG DẪN HÌNH ẢNH 2D-KV

NGUYỄN TRUNG HIẾU¹, TRẦN BÁ BÁCH², NGUYỄN ĐÌNH LONG²,
NGUYỄN VĂN HÂN¹, HÀ NGỌC SƠN¹, NGUYỄN VĂN NAM¹, ĐOÀN TRUNG HIỆP³

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá sai số cài đặt bệnh nhân trong xạ trị 3D-CRT vùng tiểu khung sử dụng hình ảnh hai chiều xác minh trước điều trị và đề xuất một "setup margin" tối ưu trong xạ trị vùng tiểu khung để đạt hiệu quả điều trị tốt nhất có thể.

Đối tượng và phương pháp: 41 bệnh nhân ung thư phụ khoa và trực tràng xạ trị kỹ thuật IGRT/3D-CRT được nghiên cứu hồi cứu. Chụp xác minh trước điều trị bằng hình ảnh 2 chiều được thực hiện 2 lần/tuần. Những hình ảnh này được so sánh với ảnh tái tạo 2 chiều từ hình ảnh chụp CT mô phỏng dựa trên cấu trúc giải phẫu xương. 563 cặp ảnh 2D-kV được phân tích. Sự di lệch trung bình, sai số hệ thống, sai số ngẫu nhiên và Setup margin được tính toán.

Kết quả: "Setup margin" tính được là 4,6mm, 6,6mm, và 6,9mm cho các hướng trước-sau, đầu-chân, và trái-phải tương ứng. Đây là mức "setup margin" tối thiểu đảm bảo cấp đủ liều vào mục tiêu và tránh các cơ quan nguy cấp theo kế hoạch.

Kết luận: Hình ảnh 2D-kV là công cụ hiệu quả giúp phát hiện và điều chỉnh chính xác vị trí của bệnh nhân xạ trị vùng tiểu khung để đạt hiệu quả xạ trị cao. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự chính xác cao trong cài đặt bệnh nhân xạ trị vùng tiểu khung ở Trung tâm xạ trị Vinmec.

Từ khóa: Sai số cài đặt, ung thư vùng tiểu khung, xác minh hình ảnh 2D-kV.

ABSTRACT

Purpose: To assess three-dimensional setup errors in image-guided pelvic radiotherapy using kilovoltage two dimension planar (kV-2D) and propose optimum Setup margins in pelvic radiotherapy to achieve the best possible therapeutic ratio.

Materials and Methods: Forty-one patients with gynecological and rectal cancers who were treated with IGRT/3D-CRT were included in the study. 2D-kV was done twice a week and some of them was done daily. These images were registered with the DRR images and translational errors were applied and recorded. In all, 563 2D-kV images were studied. The mean displacements, systematic and random errors and the margins of planning target volume were calculated from the variations in the setup.

Results: The Setup margins were 4.6, 6.6, and 6.9mm in anteroposterior, superoinferior, and lateral direction. This allowed adequate dose delivery to the clinical target volume and the sparing of organ at risks.

Conclusion: The 2D-kV imaging is an effective tool to detect and correct accurately the location of patients in pelvic radiotherapy for high effective. The results of the study showed high accuracy in set up patients in pelvic radiotherapy at Vinmec Radiation Therapy Center.

GIỚI THIỆU

Xạ trị là một trong những phương pháp quan trọng cùng với phẫu thuật và hóa trị trong điều trị ung thư tử cung, cổ tử cung và trực tràng. Xạ trị đạt

hiệu quả cao khi đảm bảo được lượng liều bức xạ tối đa được phân bố, bao phủ toàn bộ CTV (Clinical Target Volume) và đồng thời giảm liều chiếu xạ càng nhiều càng tốt vào các cơ quan lành khác. Để làm điều này thì một PTV (Planning Target Volume)

¹ Kỹ thuật viên xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² Kỹ sư xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ ThS.BS. Trưởng khoa Xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

được xác định bằng cách mở rộng CTV theo các hướng với một biên độ nào đó để đảm bảo chắc chắn rằng toàn bộ CTV được bao phủ liều lượng như kế hoạch, khi mà không chắc chắn được việc đặt bệnh nhân là chính xác hay chưa và cả sự di động của các cơ quan bên trong (phần mở rộng thêm này được gọi là “PTV margin”). Do đó, việc xác định một biên độ mở rộng hợp lý từ CTV thành PTV là rất quan trọng để không mở ra quá rộng làm ảnh hưởng đến các cơ quan lành.

Sai số trong cài đặt bệnh nhân dù không mong muốn nhưng không thể tránh được trong quá trình xạ trị. Có 2 loại sai số cài đặt: sai số ngẫu nhiên và sai số hệ thống. Các lỗi ngẫu nhiên đại diện cho sự biến đổi hàng ngày trong việc thiết lập bệnh nhân, chỉ xảy ra một lần và như tên gọi của nó là không thể đoán trước. Các lỗi hệ thống nguy hiểm hơn vì chúng có ảnh hưởng trong tất cả các ngày điều trị và có thể gây hại nghiêm trọng đến các mô lành hoặc tăng khả năng tái phát khối u. Các sai số cài đặt phụ thuộc vào nhiều yếu tố như sự thay đổi về cơ thể bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị; loại bệnh, vùng điều trị; kinh nghiệm của người đặt bệnh nhân. Và chính những sai số này góp phần ảnh hưởng đến việc xác định PTV margin.

Xạ trị hướng dẫn hình ảnh IGRT (Image Guided Radiotherapy) chính là giải pháp giúp xác định các sai số và điều chỉnh về đúng vị trí như kế hoạch trước khi phát tia điều trị. Hiện nay, chúng tôi thường kết hợp sử dụng IGRT với kỹ thuật xạ trị 3D-CRT (three-dimension conformal radiotherapy) bằng cách chụp ảnh xquang hai chiều (2D-kV) 2 lần mỗi tuần. Do đó, vẫn có những ngày bệnh nhân không được chụp xác minh trước điều trị và khi đó không thể biết được vị trí của bệnh nhân có đảm bảo CTV nằm hoàn toàn trong PTV hay không. Ngoài các sai số cài đặt thì sai số do chính sự di động của các cơ quan bên trong vùng chiếu xạ cũng ảnh hưởng đến việc xác định PTV margin. Tuy nhiên, trong phạm vi bài này chúng tôi chỉ phân tích đến khía cạnh sai số trong cài đặt bệnh nhân. Mục đích của nghiên cứu này là xác định các sai số cài đặt bệnh nhân trong xạ trị ung thư vùng tiểu khung dưới hướng dẫn hình ảnh và đề xuất một Setup margin tối ưu đối với xạ trị vùng tiểu khung tại Trung tâm xạ trị Vinmec.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu hồi cứu tổng số 41 bệnh nhân ung thư tử cung, cổ tử cung và trực tràng xạ trị tại Vinmec từ tháng 11/2014 đến tháng 7/2018; sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT với 563 cặp ảnh 2D-kV được chụp 2 lần/ tuần hoặc một số trường hợp chụp hằng ngày.

Cố định và chụp CT mô phỏng

Tất cả các bệnh nhân được chụp CT mô phỏng lấy dữ liệu để lập kế hoạch. Với xạ trị vùng tiểu khung, các bệnh nhân đều được chuẩn bị bàng quang với lượng nước tiểu đầy trong khả năng có thể nhịn được trước khi chụp mô phỏng. Thông thường, chúng tôi cho bệnh nhân đi tiểu hết, sau đó yêu cầu bệnh nhân uống 500ml nước và đợi khoảng 1 tiếng. Về trực tràng, cũng là cơ quan có thể thay đổi từng ngày, ảnh hưởng đến sự di động của tử cung hoặc âm đạo; nhưng chúng tôi không chuẩn bị về trực tràng đối với các ung thư phụ khoa do sự khó khăn và bất tiện đối với bệnh nhân. Còn các bệnh nhân ung thư trực tràng sẽ được làm rỗng trực tràng trước khi mô phỏng và xạ trị. Tất cả các bệnh nhân được cố định trong tư thế nằm ngửa. Các bệnh nhân xạ trị theo kỹ thuật 3D-CRT nằm trên dụng cụ cố định Pelvis Board (Qfix). Dữ liệu ảnh CT được quét bằng máy chụp cắt lớp vi tính 16 dãy CT 580-Optima của hãng GE, độ dày lát cắt 2,5mm, có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch.



Hình 1. Dụng cụ cố định xạ trị vùng tiểu khung (Qfix)

Chụp xác minh trước điều trị

Đối với xạ trị 3D-CRT, các bệnh nhân được chụp 2D-kV hai lần mỗi tuần. Hình ảnh 2D-kV chính là hình ảnh xquang với cấu trúc giải phẫu xương. Chúng được so sánh, đối chiếu với ảnh DRR (Digital Reconstruction Radiography) - tái tạo hình ảnh 2 chiều giải phẫu xương từ ảnh chụp CT mô phỏng. Các ảnh này được đặt chồng lên nhau và được điều chỉnh với sự trùng khớp về các mốc giải phẫu xương. Các số liệu về sai số cài đặt sẽ được tính toán và đưa ra để dịch chuyển bàn điều trị về đúng vị trí so với kế hoạch. Trong bài này, sự sai lệch về vị trí bệnh nhân được tính toán theo ba hướng: vertical (anterior-posterior - AP), longitudinal (superior-inferior - SI), latitude (left-right - LR). Một số nguy cơ gây sai số khác như sự chính xác của hệ thống Laser, sự chính xác về cơ khí hay hiển thị sẽ không được đề cập đến vì ảnh hưởng của nó đến sai số cài đặt là không đáng kể do chúng đã được QA định kỳ để đảm bảo độ chính xác đạt yêu cầu.

Xác minh các hình ảnh 2 chiều trước điều trị



Hình 2. So sánh ảnh 2D-kV với ảnh DRR và điều chỉnh vị trí về tọa độ đúng

Tất cả các sai số cài đặt của từng hướng của mỗi bệnh nhân được thống kê lại. Từ đó, các giá trị sau sẽ được tính toán:

- Sai số ngẫu nhiên: Thể hiện sự sai lệch từng ngày trong quá trình đặt bệnh nhân.
- Sai số hệ thống: Thể hiện sự sai lệch trong suốt cả quá trình điều trị.

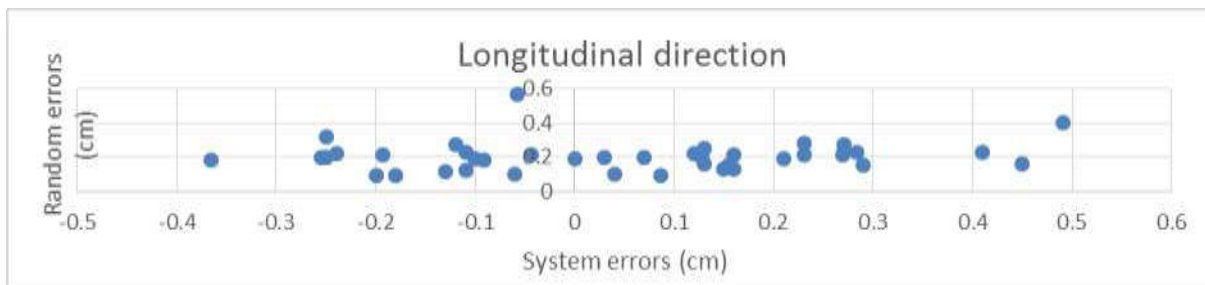
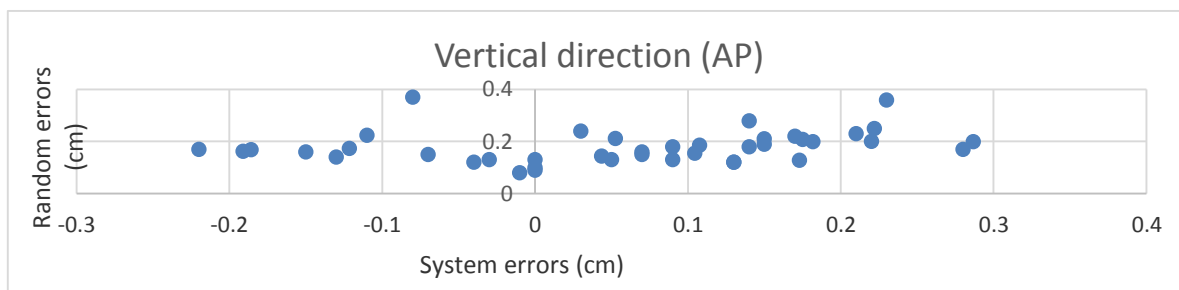
- Giá trị trung bình theo từng hướng của mỗi bệnh nhân.
- Độ lệch chuẩn của các giá trị trung bình của mỗi bệnh nhân chính là sai số hệ thống cho toàn bộ số mẫu được nghiên cứu (Σ).
- Độ lệch chuẩn theo từng trục của mỗi bệnh nhân riêng lẻ.
- Trung bình của các độ lệch chuẩn của tất cả các bệnh nhân chính là sai số ngẫu nhiên cho toàn bộ số mẫu được nghiên cứu (σ).

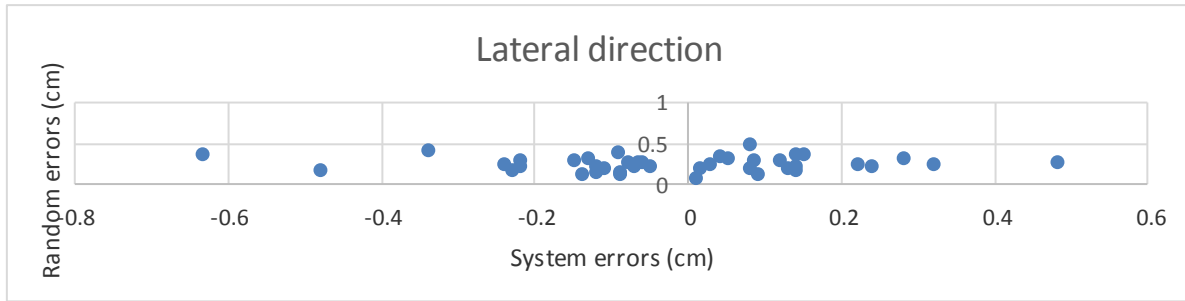
Tất cả các sai số được tính toán riêng biệt cho từng trục AP, SI, LR.

Từ các dữ liệu được tính toán, "Setup margin" sẽ được tính cho từng trục theo công thức của Van Herk: $(2,5 \Sigma + 0,7 \sigma)$. Σ là sai số hệ thống, σ là sai số ngẫu nhiên. Với công thức này, sẽ đảm bảo ít nhất 95% liều bao phủ PTV trong 90% tổng số bệnh nhân.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Sự sai lệch vị trí đo được từ 563 cặp ảnh chụp 2D-kV của 41 bệnh nhân được thống kê. Các giá trị sai số ngẫu nhiên, sai số hệ thống của toàn bộ 41 bệnh nhân được tính toán riêng theo từng trục AP, SI, LR và được thể hiện ở hình 3.





Hình 3. Toàn bộ sai số ngẫu nhiên và sai số hệ thống của 41 bệnh nhân lần lượt theo các hướng Vert, Long, Lat

Các sai số trung bình và độ lệch chuẩn theo từng trục được thể hiện ở bảng 1. Sai số hệ thống cho các hướng AP, SI, LR lần lượt là 0,13cm, 0,21cm, 0,21cm. Sai số ngẫu nhiên theo các hướng tương tự lần lượt là 0,18cm, 0,2cm, 0,25cm. Chúng tôi thấy các sai số ngẫu nhiên đều lớn hơn sai số hệ thống. Điều này là tốt vì nó cho thấy sai số trong một ngày điều trị bất kỳ có thể lớn nhưng xét tổng thể toàn bộ các ngày điều trị thì sai số là nhỏ và ổn định.

Bảng 1. Sai số trung bình và độ lệch chuẩn theo từng trục (cm)

Hướng	AP		SI		LR	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
n	41	41	41	41	41	41
Mean	0,06	0,18	0,05	0,2	-0,02	0,25
SD	0,13	0,06	0,21	0,09	0,21	0,09

Từ đó, Setup margin được tính toán theo công thức Van Herk được kết quả là 0,46cm, 0,66cm và 0,69cm cho các hướng AP, SI, LR tương ứng. Hiện nay, Trung tâm xạ trị Vinmec đang áp dụng cách lấy CTV-PTV margin cho xạ trị 3D vùng tiểu khung là 0,8cm - 1,0cm cho tất cả các hướng. So sánh với kết quả tính toán được trong bài này cho thấy: PTV margin mà chúng tôi đã áp dụng từ trước đến nay lớn hơn đáng kể so với Setup margin, có thể đảm bảo liều xạ được phân bố theo đúng kế hoạch. Ngoài ra, kết quả thu được từ nghiên cứu này có thể gợi ý việc giảm bớt PTV margin so với trước đây đặc biệt là theo hướng AP. Ngoài ra, vẫn có 14% số lần chụp có sai số lớn hơn 5mm trên tổng số tất cả các lần chụp được nghiên cứu (79/563). Đây là giới hạn sai số cho phép xạ trị đối với kỹ thuật 3D-CRT vùng tiểu khung tại Trung tâm xạ trị Vinmec. Tỷ lệ này ở mức trung bình so với một số nghiên cứu tương tự: [Stromberger C](#) là 5%, [Laursen](#) 9%, [L Thasanthan](#) 22% và [Volker Rudat](#) là 27%. Có 3 trường hợp trên tổng số 41 bệnh nhân được thống kê (chiếm 7,3%)

có tỷ lệ đáng kể lần lượt 25%, 30% và 41% số lần chụp so với mỗi bệnh nhân có ít nhất 1 hướng có sai số >7mm (tương đương setup margin tính được không có hoặc có không đáng kể những lần chụp có sai số trên 7mm. Tỷ lệ sai số cao như vậy trong một số trường hợp lưu ý chúng tôi nên tăng tần suất chụp xác minh trước điều trị để tăng hiệu quả điều trị và giảm biến chứng mô lành cho những bệnh nhân thể này.

Các thông số như sai số hệ thống, sai số ngẫu nhiên và setup margin cũng đã được phân tích trong các nghiên cứu tương tự bởi Santanam, Laursen, Nidhi Patni. Một bảng so sánh với kết quả của chúng tôi được đưa ra trong bảng 2.

Bảng 2. So sánh Σ , σ , và Setup margin với một số nghiên cứu khác (cm)

	Hướng	Santanam	Laursen	Nidhi Patni	Vinmec
Sai số hệ thống	AP	0,24	0,36	0,2	0,13
	SI	0,36	0,26	0,35	0,21
	LR	0,37	0,29	0,19	0,21
Sai số ngẫu nhiên	AP	0,31	0,36	0,12	0,18
	SI	0,38	0,24	0,23	0,2
	LR	0,33	0,32	0,13	0,25
Setup margin	AP	0,6	1,16	0,584	0,46
	SI	0,81	0,82	1,036	0,66
	LR	0,95	0,96	0,566	0,69

Kết quả so sánh cho thấy các sai số ngẫu nhiên, sai số hệ thống của Vinmec đều tương đương hoặc nhỏ hơn đáng kể so với các nghiên cứu khác. Dù mỗi nghiên cứu sử dụng các công cụ chụp hướng dẫn hình ảnh khác nhau hay các dụng cụ cố định cũng khác nhau nhưng kết quả này cho thấy sự chính xác trong cài đặt bệnh nhân xạ trị 3D vùng tiểu khung ở Trung tâm xạ trị Vinmec là khá cao. Và do

đó, mức Setup margin đề xuất cũng nhỏ hơn so với các nghiên cứu tương tự được so sánh. Ở đây, chúng tôi đề xuất Setup margin cho xạ trị 3D-CRT vùng tiểu khung là 0,6cm cho hướng AP, 0,8cm cho hướng SI và 0,8cm cho hướng LR.

KẾT LUẬN

Hình ảnh 2D-kV là công cụ hiệu quả giúp phát hiện và điều chỉnh chính xác vị trí của bệnh nhân xạ trị vùng tiểu khung để đạt hiệu quả xạ trị cao. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự chính xác cao trong cài đặt bệnh nhân xạ trị vùng tiểu khung ở Trung tâm xạ trị Vinmec. Tuy nhiên, trong một số trường hợp có sai số cài đặt lớn nên cần nhắc tăng tần suất chụp xác minh trước điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stroom JC, Heijmen BJ. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother Oncol* 2002.
2. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004.
3. Van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002.
4. Santanam L, Esthappan J, Mutic S, Klein EE, Goddu SM, Chaudhari S, et al. Estimation of setup uncertainty using planar and MVCT imaging for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008.
5. Laursen LV, Elstrøm UV, Vestergaard A, Muren LP, Petersen JB, Lindegaard JC, et al. Residual rotational set-up errors after daily cone-beam CT image guided radiotherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2012.
6. Stromberger C, Gruen A, Wlodarczyk W, Budach V, Koehler C, Marnitz S. Optimizing image guidance frequency and implications on margins for gynecologic malignancies. *Radiat Oncol* 2013.
7. Stroom JC, Olofsen-van Acht MJ, Quint S, Seven M, de Hoog M, Creutzberg CL, et al. On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecologic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000.
8. Nidhi Patni, Nagarjuna Burela, Rajesh Pasricha, Jaishree Goyal, Tej Prakash Soni, T Senthil Kumar, T Natarajan. Assessment of three-dimensional setup errors in image-guided pelvic radiotherapy for uterine and cervical cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography and its effect on planning target volume margins. *Journal of cancer research and therapeutics* 2017.
9. Xiang zhang, Gou-ping Shan, Ji-ping Liu, Bin-bing Wang. Margin evaluation of translational and rotational set-up errors in intensity modulated radiotherapy for cervical cancer. *Springerplus* 2016.

GIÁ TRỊ CỦA FDG-PET/CT TRONG LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ THỰC QUẢN 1/3 TRÊN

NGUYỄN ĐÌNH CHÂU¹, BÙI QUANG BIỂU²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của FDG - PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị điều biến liều (XTĐBL) và đáp ứng điều trị ở bệnh nhân ung thư thực quản (UTTQ) 1/3 trên.

Phương pháp: Nghiên cứu can thiệp trên 25 bệnh nhân UTTQ 1/3 trên được chỉ định chụp CT và FDG-PET/CT mô phỏng xạ trị từ năm 2014 đến 2017. So sánh các thể tích điều trị xác định trên CT và FDG - PET/CT. Đánh giá đáp ứng sau điều trị 3 tháng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Kết quả: FDG-PET/CT làm thay đổi thể tích điều trị của khối u ở 88,0% bệnh nhân (tăng ở 16,0%, giảm ở 72,0%) và hạch ở 36,0% bệnh nhân (tăng ở 8,0%, giảm ở 28,0%). Chiều dài khối u trung bình xác định trên FDG-PET/CT và CT là $5,6 \pm 1,8\text{cm}$ và $6,3 \pm 1,7\text{cm}$ ($p < 0,05$); số lượng hạch trung bình phát hiện trên FDG-PET/CT và CT là $3,0 \pm 2,5$ và $3,3 \pm 2,9$ ($p > 0,05$). Thể tích bia lập kế hoạch trung bình nhận liều 50,4Gy (PTV50,4) và 60Gy (PTV60) trên FDG-PET/CT và CT tương ứng là $389,9 \pm 79,7\text{cm}^3$ và $387,8 \pm 82,2\text{cm}^3$ ($p > 0,05$); $83,5 \pm 37,5\text{cm}^3$ và $86,2 \pm 37,1\text{cm}^3$ ($p < 0,05$). Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị: hoàn toàn 60,0%, một phần 32,0% và không đáp ứng 8,0%.

Kết luận: FDG-PET/CT giúp xác định chính xác thể tích khối u và hạch hơn CT. Phương pháp này nên được áp dụng chuẩn hóa trong xạ trị ung thư thực quản.

Từ khóa: FDG-PET/CT, ung thư thực quản 1/3 trên, lập kế hoạch xạ trị điều biến liều.

ABSTRACT

The values of FDG-PET/CT in intensity modulated radiation therapy treatment planning for upper third esophageal cancer patients

Purposes: To determine the impact of FDG-PET/CT in intensity modulated radiation therapy (IMRT) treatment planning for upper third esophageal cancer patients and treatment response.

Methods: An interventional study of 25 upper third esophageal cancer patients underwent CT and FDG-PET/CT simulation for IMRT treatment planning from 2014 to 2017. Treatment volumes delineated on CT and FDG-PET/CT were compared. Treatment response was evaluated at 3 months after radiation therapy.

Results: FDG-PET/CT altered tumor volume in 88.0% patients (increased 16.0%, decreased 72.0%) and lymphnode volume in 36.0% patients (increased 8.0%, decreased 28.0%). The mean tumor length on FDG-PET/CT was $5.6 \pm 1.8\text{cm}$ and CT was $6.3 \pm 1.7\text{cm}$ ($p < 0.05$); the mean number of lymphnode on FDG-PET/CT and CT was 3.0 ± 2.5 and 3.3 ± 2.9 ($p > 0.05$). The mean volume of planning target volume received 50.4Gy and 60Gy on FDG-PET/CT and CT was $389.9 \pm 79.7\text{cm}^3$ and $387.8 \pm 82.2\text{cm}^3$ ($p > 0.05$); $83.5 \pm 37.5\text{cm}^3$ and $86.2 \pm 37.1\text{cm}^3$ ($p < 0.05$), respectively. Post treatment response rates were as follow: complete response 60.0%, partial response 32.0% and non response 8.0%.

Conclusion: FDG-PET/CT altered the radiation treatment volumes significantly when compared to CT. It should be a standardisation in radiation treatment planning for esophageal cancer.

Key words: FDG-PET/CT, upper third esophageal cancer, IMRT treatment planning.

¹ BS. Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Viện Ung thư – Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

² ThS.BS. Chủ nhiệm Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Viện Ung thư - Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là bệnh lý ác tính có tiên lượng xấu. UTTQ 1/3 trên chiếm khoảng 10% các bệnh nhân (BN) UTTQ. Thể giải phẫu bệnh thường gặp là ung thư biểu mô vảy, tương đối nhạy cảm với tia xạ. Hóa - xạ trị triệt căn được coi là phương pháp điều trị chuẩn cho các bệnh nhân UTTQ 1/3 trên do can thiệp ngoại khoa ở vùng này hết sức khó khăn. Xung quanh thực quản đoạn 1/3 trên có rất nhiều cơ quan quan trọng như thanh quản, tuyến giáp, đám rối thần kinh cánh tay, tử cung, phổi, tim. Hơn nữa, tính chất các mô vùng này không đồng nhất, bề mặt da không bằng phẳng. Do đó, các kỹ thuật xạ trị thông thường không thể đảm bảo được tiêu chí vừa đảm bảo đủ liều tại u (tổng liều 60 - 66Gy) vừa không để vượt quá liều giới hạn của mô lành trong điều trị triệt căn UTTQ 1/3 trên. Xạ trị điều biến liều (XTĐBL) là kỹ thuật xạ trị hiện đại có ưu điểm cho phép điều trị liều cao, tạo phân bố liều theo hình dạng khối u, giảm liều tại cơ quan lành nên được khuyến cáo ưu tiên trong điều trị triệt căn UTTQ 1/3 trên.

Trong lập kế hoạch XTĐBL, việc xác định chính xác các thể tích điều trị là ưu tiên hàng đầu nhằm đảm bảo điều trị chính xác tổn thương và hạn chế tác dụng phụ trên cơ quan lành. Tại nhiều trung tâm xạ trị hiện nay, việc xác định các thể tích điều trị cũng như theo dõi sau điều trị UTTQ vẫn dựa chủ yếu trên hình ảnh giải phẫu như nội soi, CT scanner. Các phương pháp này có nhược điểm là rất khó đánh giá được thâm nhiễm của khối u theo chiều dọc thành thực quản cũng như phân biệt hạch di căn. FDG-PET/CT là phương pháp chẩn đoán rất có giá trị, được mạng lưới ung thư toàn diện Mỹ khuyến cáo sử dụng trong chẩn đoán giai đoạn ban đầu, đánh giá đáp ứng cũng như theo dõi sau điều trị trong UTTQ. Tại các trung tâm xạ trị có nhiều kinh nghiệm, FDG-PET/CT còn được ứng dụng trong lập kế hoạch xạ trị, giúp xác định chính xác các thể tích điều trị. Việc sử dụng FDG-PET/CT trong lập kế hoạch XTĐBL giúp phát huy tối đa ưu điểm của kỹ thuật này. Đây là xu hướng chung không những trong UTTQ mà còn nhiều bệnh khác như ung thư phổi, ung thư đầu - cổ.

Ở Việt Nam, FDG-PET/CT đã được ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán và điều trị ung thư. Tuy nhiên, kỹ thuật XTĐBL mới được triển khai ở số ít trung tâm xạ trị nhưng không đồng bộ về trang thiết bị và kỹ thuật. Hiện nay, chưa có công trình khoa học nào trong nước nghiên cứu vai trò FDG-PET/CT trong lập kế hoạch XTĐBL UTTQ 1/3 trên. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: “Đánh giá ảnh hưởng của FDG - PET/CT trong lập kế

hoạch XTĐBL và đáp ứng sau điều trị ở BN UTTQ 1/3 trên”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP:

Nghiên cứu can thiệp gồm 25 bệnh nhân UTTQ 1/3 trên được sử dụng FDG-PET/CT kết hợp với CT mô phỏng để lập kế hoạch XTĐBL và theo dõi sau điều trị trong khoảng thời gian từ 2014 đến 2017 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân UTTQ 1/3 trên giai đoạn cT1-4N0-3M0.

Giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy.

Điểm toàn trạng ECOG 0-2.

Tuổi 18-75.

Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Giải phẫu bệnh không phải ung thư biểu mô vảy.

Di căn hạch ổ bụng.

Điều trị hóa chất hoặc xạ trị trước đó.

Có bệnh ác tính khác trong vòng 5 năm.

Có bệnh lý nặng toàn thân.

Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Quy trình điều trị

Các BN UTTQ 1/3 trên có chỉ định hóa - xạ trị triệt căn được chụp CT mô phỏng (CT 580RT 16 dãy của hãng GE) và FDG-PET/CT ở tư thế mô phỏng (PET/CT discovery lightspeed của hãng GE). Hai bác sỹ xạ trị vẽ các thể tích xạ trị trên từng chuỗi ảnh CT và FDG-PET/CT. So sánh các thể tích này bằng test so sánh ghép cặp. Tiến hành lập kế hoạch XTĐBL và điều trị dựa vào các thể tích xạ trị xác định bằng hình ảnh FDG-PET/CT. Đánh giá đáp ứng sau điều trị 3 tháng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

Kết quả và bàn luận

Đặc điểm chung của BN nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1. Tuổi trung bình của BN là $54,8 \pm 7,0$. Nam giới chiếm 96,0%, chỉ có 1 BN nữ. 100% BN có kết quả sinh thiết qua nội soi là ung thư biểu mô vảy. Điều này cũng phù hợp với phân bố dịch tễ của ung thư thực quản: Thể biểu mô vảy chiếm trên 90,0% và phân bố chủ yếu ở các nước châu Á và Đông Âu. 92% BN có điểm toàn trạng tốt (ECOG 0-1).

Phần lớn các tổn thương thực quản đều có kích thước lớn, tỉ lệ tổn thương có chiều dài trên 5cm

chiếm 72%. BN có tổn thương thực quản dài nhất là 10cm. Bệnh chủ yếu ở giai đoạn III-IVA chiếm 92%, chỉ có 2 BN ở giai đoạn II. Các BN được chỉ định xạ triệt căn với phân liều 60Gy/28 buổi. Hầu hết BN được điều trị hóa chất kết hợp với phác đồ Cisplatin/5FU, có 2 BN do điểm ECOG 2 nên được chỉ định phác đồ Paclitaxel/Carboplatin. Hóa chất có vai trò làm tăng nhạy cảm của khối u với tia xạ.

Về phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC 7^[1], FDG-PET/CT làm thay đổi giai đoạn ở 3 BN (12,0%). Trong đó, 2 BN giảm giai đoạn và 1 BN tăng giai đoạn so với CT. Những thay đổi này là do biến đổi số lượng hạch phát hiện trên FDG-PET/CT. Tuy nhiên, sự thay đổi này không ảnh hưởng tới chiến thuật điều trị hóa – xạ đồng thời triệt căn.

Bảng 1. Đặc điểm chung

Tuổi	54,8 ± 7,0 (39-68)	
Giới	n	%
Nam	24	96
Nữ	1	4
Giải phẫu bệnh		
SCC	25	100
G1	3	12
G2	11	44
G3	9	36
Gx	2	8
ECOG		
0	1	4
1	22	88
2	2	8
Chiều dài u		
>5cm	18	72
≤ 5cm	7	28
Giai đoạn		
II	2	8
III	15	60
IVA	8	32
Liều xạ		
60Gy/28fx	25	100
Hóa chất		
Cis/5Fu	23	92
PC	2	8

Ảnh hưởng rõ ràng nhất của FDG-PET/CT so với CT trong UTTQ là đánh giá chính xác hơn chiều dài khối u. Trên hình ảnh CT, việc xác định giới hạn trên và dưới của khối u thực quản là rất khó khăn do

chỉ dựa vào hình ảnh giải phẫu là mức độ dày thành thực quản. FDG-PET/CT thể hiện hình ảnh chuyển hóa nên giúp đánh giá rõ hơn các giới hạn của khối u, nhờ đó các bác sỹ xạ trị có thể xác định khối u theo trục dọc một cách dễ dàng hơn.

Bảng 2. So sánh FDG-PET/CT và CT về chiều dài u và số lượng hạch

Chiều dài u trung bình	
CT	6,3 ± 1,7cm
FDG-PET/CT	5,6 ± 1,8cm
Số lượng hạch trung bình	
CT	3,3 ± 2,9 hạch
FDG-PET/CT	3,0 ± 2,5 hạch

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 2), chiều dài khối u trung bình xác định trên FDG-PET/CT và CT tương ứng là 5,6 ± 1,8cm và 6,3 ± 1,7cm (p<0,05). Số lượng hạch trung bình xác định trên FDG-PET/CT là 3,0 ± 2,5 ít hơn so với trên CT là 3,3 ± 2,9; tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Trong lập kế hoạch xạ trị điều biến liều sử dụng kỹ thuật nâng liều đồng thời, việc xác định các thể tích khối u và hạch di căn đòi hỏi độ chính xác cao. Trên hình ảnh CT, các nghiên cứu thường sử dụng các tiêu chí độ dày thành thực quản ≥5mm để xác định khối u và đường kính trục ngắn ≥10mm để xác định hạch. Đối với hình ảnh FDG – PET/CT, các tác giả khuyến cáo có thể vẽ các thể tích trên dựa vào ngưỡng SUV hoặc dựa vào tín hiệu của gan. Theo các nghiên cứu, ngưỡng SUV = 2,5 là tối ưu để xác định ranh giới tổn thương^{[2],[3]}. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng sử dụng ngưỡng SUV = 2,5 để vẽ tự động khối u và hạch trên hình ảnh FDG - PET/CT.

Bảng 3. So sánh các thể tích xạ trị trên CT và FDG - PET/CT

Thể tích xạ trị	Giá trị trung bình	p
GTV T ct	30,8 ± 18,1cm ³	p = 0,02
GTV T pet	29,4 ± 17,6cm ³	
GTV N ct	5,3 ± 6,7cm ³	p = 0,14
GTV N pet	5,2 ± 6,7cm ³	
PTV 50,4 ct	387,8 ± 82,2cm ³	p = 0,72
PTV 50,4 pet	389,9 ± 79,7cm ³	
PTV 60 ct	86,2 ± 37,1cm ³	p = 0,04
PTV 60 pet	83,5 ± 37,5cm ³	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tổn thương u nguyên phát và hạch có giá trị SUVmax

trung bình là $13,6 \pm 5,8$ và $7,2 \pm 4,2$. Theo Bảng 3, thể tích khối u thô (GTV T) trung bình xác định trên FDG – PET/CT thấp hơn khi xác định trên CT tương ứng là $29,4 \pm 17,6\text{cm}^3$ và $30,8 \pm 18,1\text{cm}^3$ ($p < 0,05$). Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về thể tích hạch (GTV N) trên CT và FDG – PET/CT. Trên hình ảnh CT hay gặp các tình huống dương tính giả như các tổn thương viêm niêm mạc ở hai đầu khối u thực quản, dày thành do nhu động thành thực quản. Chính vì vậy khi xác định ranh giới khối u nguyên phát, các bác sỹ xạ trị thường rất đắn đo khi vẽ các lát biên trên và biên dưới của tổn thương. FDG – PET/CT có thể loại trừ dương tính giả trên CT, nhờ đó giúp xác định giới hạn trên và dưới khối u rõ ràng hơn. Do đó, thể tích khối u thường nhỏ hơn khi xác định trên FDG – PET/CT.

Trong xạ trị điều biến liều UTTQ, chúng tôi sử dụng hai thể tích lập kế hoạch là PTV 50,4 và PTV 60. Thể tích PTV 50,4 tương ứng với điều trị dự phòng di căn hạch cổ thấp và hạch trung thất chịu liều 50,4Gy; thể tích PTV 60 tương ứng u và hạch di căn đại thể chịu liều 60Gy. Kết quả nghiên cứu cho thấy thể tích PTV 60 trung bình xác định trên FDG – PET/CT nhỏ hơn khi xác định trên CT tương ứng là $83,5 \pm 37,5\text{cm}^3$ và $86,2 \pm 37,1\text{cm}^3$ ($p < 0,05$); không có sự khác biệt rõ rệt về thể tích PTV 50,4 giữa hai phương pháp ($p > 0,05$). Như vậy, mặc dù FDG – PET/CT không làm thay đổi đáng kể thể tích điều trị hạch dự phòng nhưng giúp giảm rõ rệt thể tích điều trị liều cao 60Gy mà cụ thể ở đây là thể tích khối u. Các kỹ thuật xạ trị hiện đại hiện nay đều nhằm mục đích điều trị liều cao, chính xác tại khối u, nhờ đó tăng khả năng kiểm soát tổn thương và hạn chế liều cho mô lành xung quanh. Xạ trị điều biến liều có sử dụng FDG – PET/CT chính là một ví dụ cụ thể của kỹ thuật xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh.

Bảng 4. Ảnh hưởng của FDG - PET/CT đối với các thể tích khối u, hạch

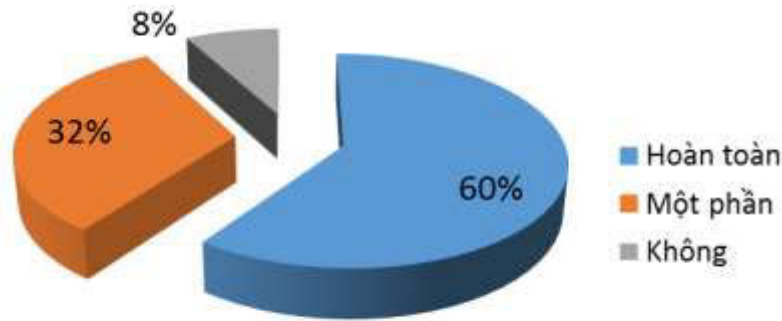
	Tăng		Giảm		Không đổi	
	n	%	n	%	n	%
Thể tích khối u (GTV T)	4	16,0	18	72,0	3	12,0
Thể tích hạch (GTV N)	2	8,0	7	28,0	16	64,0

Bảng 4 so sánh sự thay đổi thể tích khối u và hạch của FDG - PET/CT so với CT. FDG - PET/CT làm thay đổi thể tích khối u ở 88,0% BN (giảm thể tích ở 72,0%, tăng thể tích ở 16,0%). FDG – PET/CT thay đổi thể tích hạch ở 36,0% BN (giảm thể tích ở 28,0%, tăng thể tích ở 8,0%). Kết quả này cũng tương tự như một số bài báo đã được công bố. Khi sử dụng FDG-PET/CT trong UTTQ, các nghiên cứu cho thấy 75-86% BN có thay đổi về chiều dài khối u và 59-100% BN có thay đổi thể tích khối u (GTV) so với hình ảnh CT^{[4],[5],[6]}. Theo tác giả Leong, PET/CT làm thay đổi thể tích điều trị ở 38% bệnh nhân^[6]. Nghiên cứu khác của Moureau chỉ ra FDG-PET làm tăng thể tích u nguyên phát ở 21% và giảm thể tích ở 35% bệnh nhân so với CT^[4]. Nghiên cứu hồi cứu của Vrieze trên 30 bệnh nhân so sánh giá trị của PET/CT với CT và siêu âm nội soi trong vẽ thể tích điều trị. FDG-PET làm tăng thể tích điều trị ở 10% BN và giảm thể tích điều trị ở 10% BN. Tác giả khuyến cáo rằng với những tổn thương có đặc điểm di căn trên CT mà không phát hiện được trên FDG-PET hoặc có đặc điểm di căn trên PET mà không rõ trên CT/siêu âm nội soi đều nên được bao gồm trong thể tích điều trị^[5].

Bảng 5. Các tiêu chí lập kế hoạch xạ trị trên cơ quan lành

Tiêu chí	Lập kế hoạch	Giá trị giới hạn
Liều tủy cực đại (cGy)	$4162,6 \pm 285,2$	4500
Liều phổi trung bình (cGy)	$960,0 \pm 252,2$	1200
V20 phổi (%)	$19,1 \pm 5,4$	30
Liều tim trung bình (cGy)	$197,6 \pm 220,9$	2600
V30 tim (%)	$7,7 \pm 13,3$	40

Các kế hoạch xạ trị dựa trên các thể tích xác định theo hình ảnh FDG – PET/CT đều được chúng tôi tối ưu hóa. Ngoài các chỉ tiêu bắt buộc cho các thể tích điều trị, các tiêu chí cho cơ quan lành cũng hết sức quan trọng. Theo bảng 5, liều giới hạn cho tất cả cơ quan lành đều trong giới hạn cho phép. Đặc biệt, liều phổi và tim đều ở ngưỡng thấp. Đây là một trong những ưu điểm của kỹ thuật xạ trị điều biến liều mà kỹ thuật xạ trị 3D thường quy khó có thể đạt được.



Biểu đồ 1. Đánh giá đáp ứng sau điều trị

Sau điều trị 3 tháng, các BN được đánh giá đáp ứng điều trị bằng CT theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Tại nhiều trung tâm trên thế giới, FDG - PET/CT được chỉ định đánh giá đáp ứng sau điều trị UTTQ. Tuy nhiên, do quy định về thanh toán bảo hiểm nên chúng tôi không chỉ định FDG - PET/CT sau điều trị cho các BN trong nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 60,0%, đáp ứng một phần là 32,0% (Biểu đồ 1). Cho đến nay, các nghiên cứu về FDG - PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị UTTQ trên thế giới đều chưa đề cập tới vấn đề đánh giá đáp ứng sau điều trị. Các nghiên cứu theo dõi dài trên nhóm đối tượng bệnh nhân này cũng không nhiều. Năm 2017, tác giả Trevor Long và cộng sự đã công bố kết quả theo dõi 4 năm BN UTTQ sử dụng FDG – PET/CT lập kế hoạch xạ trị, tỉ lệ kiểm soát vùng là 65%, tỉ lệ sống thêm toàn bộ là 37%^[7]. Đây cũng là hướng nghiên cứu đang được quan tâm hiện nay.

KẾT LUẬN

FDG - PET/CT giúp xác định chính xác các thể tích điều trị hơn CT trong xạ trị UTTQ, đặc biệt là ranh giới theo trục dọc u và các hạch < 10mm. Tuy nhiên, nghiên cứu cần bổ sung thêm số lượng BN cũng như thời gian theo dõi dài hơn để có đánh giá khách quan hơn về hiệu quả của FDG - PET/CT trong xạ trị UTTQ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. AJCC cancer staging manual (2010), Esophagus and esophagogastric junction staging form. Springer, 103-240

2. Christina T. Muijs et al. (2010), A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 97: 165–171.
3. Gabriel Sai Man Cheung (2013), Contribution of PETeCT in radiotherapy planning of oesophageal carcinoma: A review *Radiography* 19: 259-269
4. Moureau-Zabotto L et al. (2005), Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 63(2):340–5.
5. O. Vrieze et al.(2004), Is there a role for FDG-PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma? *Radiother Oncol*, 73: 269-75.
6. T. Leong et al. (2006), A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiother Oncol*, 78: 254-61.
7. T. Leong et al.(2017), Follow up results of a prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer, *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2:76-82

ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG ỚNG CHUẨN TRỰC ĐA LÁ (MLC) TRONG MÁY GIA TỐC XẠ TRỊ TRUEBEAM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HỒ CHÍ MINH

BÙI THỊ THÚY NGA¹, ĐẶNG THỊ MINH TÂM², NGUYỄN MINH TRUNG³,
PHAN QUỐC UY⁴, NGUYỄN TRUNG HIẾU⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu: Ớng chuẩn trực đa lá (Multi-Leaf Collimator-MLC) là công cụ phổ biến được sử dụng để định hình trường chiếu trong các kỹ thuật xạ trị tiên tiến bằng máy gia tốc tuyến tính như kỹ thuật 3D-CRT, IMRT và IGRT,... Đặc điểm cơ khí và liều lượng của MLC là một trong các yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến độ chính xác về liều tia cho bệnh nhân. Do đó, để đảm bảo chất lượng xạ trị cần phải xây dựng quy trình đảm bảo chất lượng về cơ khí và liều lượng bức xạ của MLC trong máy gia tốc xạ trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh.

ABSTRACT

Purpose: Multi-Leaf Collimator (MLC) is a common device used to shape the fields in advanced radiation therapy techniques such as 3D- CRT, IMRT and IGRT,... by linac. Mechanical and dosimetric characters are the important components which effect the accuracy of delivery dose to patients. Thus, in order to ensure the quality of treatment plan, it's necessary to establish a quality assurance protocol of mechanical and radiation dosimetry of MLC in linear accelerator in Ho Chi Minh Oncology Hospital.

Phương pháp: Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành thu thập một số tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng MLC từ văn bản pháp luật trong nước, tiêu chuẩn thế giới và tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Từ đó xây dựng quy trình đảm bảo chất lượng MLC tại bệnh viện, sau đó tiến hành thực nghiệm với các thiết bị gồm bộ detector ghi nhận bức xạ MapCheck2 (Sun Nuclear), hệ thống Portal Dosimetry của máy xạ trị gia tốc TrueBeam (Varian) và các phần mềm tích hợp có sẵn trong hệ thống điều trị của máy tại cơ sở.

Kết quả: Quy trình đảm bảo chất lượng MLC cho Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM đã được xây dựng trên cơ sở tích hợp các tiêu chuẩn trong và ngoài nước, đồng thời xác định phương pháp thực hiện phù hợp với thiết bị QA hiện có tại bệnh viện. Bên cạnh đó, bước đầu thực hiện quy trình, đánh giá hệ thống MLC của máy TrueBeam. Kết quả thực nghiệm cho thấy hệ thống MLC đảm bảo chất lượng theo các tiêu chuẩn của quy trình.

Kết luận: Bằng thực nghiệm cho thấy quy trình kiểm tra MLC phù hợp với tiêu chuẩn Việt Nam và tiêu chuẩn của Hoa Kỳ, đánh giá được sự thay đổi về độ chính xác cơ khí và liều lượng, từ đó theo dõi chất lượng của MLC để có thể hiệu chỉnh khi có thay đổi đáng kể.

ĐẶT VẤN ĐỀ

MLC là công cụ phổ biến được sử dụng để định hình trường chiếu trong các kỹ thuật xạ trị tiên tiến bằng máy gia tốc tuyến tính như kỹ thuật 3D-CRT, IMRT và IGRT,... Đặc điểm cơ khí và liều lượng của MLC là một trong các yếu tố quan trọng ảnh hưởng

đến độ chính xác về liều tia cho bệnh nhân. Ngày nay, khi kỹ thuật càng hiện đại, MLC càng định hình trường chiếu xạ một cách tinh vi hơn, do đó, vai trò của MLC càng lớn. Việc đảm bảo chất lượng và độ chính xác của MLC là rất cần thiết, giúp nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân.

¹ KS. Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² ThS.KS. Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³ Học viên tại K. KTPX của BVUB TP.HCM_Công ty TNHH Thương mại Đầu tư Vinh Khang

⁴ KS. Phó Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

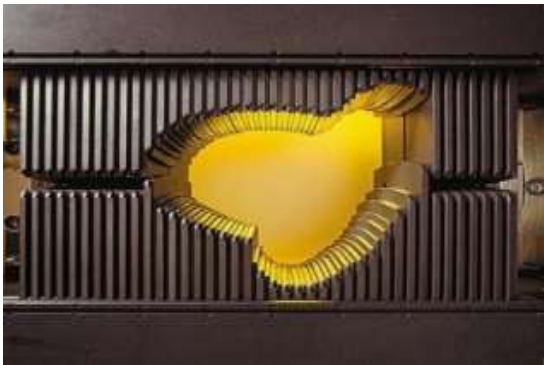
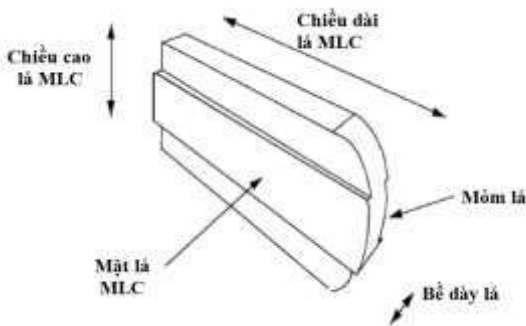
⁵ KS. Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Hiện nay có nhiều tiêu chuẩn về đảm bảo chất lượng MLC và các hạng mục kiểm tra trong các tiêu chuẩn không hoàn toàn đồng nhất. Bên cạnh đó, phương pháp thực hiện phải phù hợp với thiết bị, dụng cụ QA được trang bị tại cơ sở. Do đó, cần xây dựng quy trình riêng sao cho các tiêu chuẩn kiểm tra và phương pháp thực hiện phù hợp với từng đơn vị. Nghiên cứu này được thực hiện với mục đích xây dựng quy trình đảm bảo chất lượng về cơ khí và liều lượng bức xạ của MLC trong máy gia tốc xạ trị TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP.Hồ Chí Minh.

NỘI DUNG

Tổng quan về MLC

MLC là bộ phận nằm bên trong đầu máy gia tốc tuyến tính, được tạo thành từ vật liệu có số nguyên tử cao (Ví dụ: Vonfram), có thể di chuyển độc lập từng “lá” nhờ motor để vào và ra khỏi đường đi của chùm tia nhằm ngăn chặn bức xạ.



Hình 1. Hình dạng MLC

Tùy vào hãng sản xuất mà thiết kế MLC có sự khác nhau, nhưng nhìn chung tính năng và cơ năng của MLC vẫn không thay đổi. Một bộ MLC thông thường có từ 40 đến 120 “lá”, được sắp xếp theo cặp đối xứng. Bằng việc di chuyển và điều khiển được từng lá MLC hẹp, khép kín, ta có thể tạo ra hình dạng trường chiếu xạ như mong muốn.

Các hạng mục kiểm tra

Dựa vào một số tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng MLC từ văn bản pháp luật trong nước (QCVN13:2017/BKHCN - Quy chuẩn kỹ thuật Quốc gia đối với máy gia tốc tuyến tính dùng trong xạ trị), tiêu chuẩn thế giới (TG-142 - Báo cáo số 142 của Hiệp hội Vật lý Y khoa Hoa Kỳ (AAPM)) và tiêu chuẩn của nhà sản xuất, cùng với các thiết bị hiện có tại bệnh viện bao gồm bộ detector ghi nhận bức xạ (MapCheck2), hệ thống Portal Dosimetry của máy xạ trị gia tốc TrueBeam và các phần mềm tích hợp trong hệ thống điều trị của máy, quy trình được xây dựng với các nội dung kiểm tra MLC tại bệnh viện như sau:

Độ chính xác của vị trí lá MLC (Leaf position accuracy)

Kiểm tra vị trí lá MLC di chuyển và dừng tại những vị trí đúng theo kế hoạch ở những trạng thái:

MLC dừng ở vị trí mong muốn trong khi phát tia (Static MLC).

MLC chuyển động trong khi phát tia và thân máy đứng yên (Dynamic MLC).

MLC chuyển động khi máy vừa phát tia vừa quay thân máy (Arc MLC).

Độ chính xác về xác lập vị trí lá MLC tại điểm đồng tâm (Leaf position repeatability)

Kiểm tra độ ổn định của vị trí khi chuyển động của MLC, qua đó theo dõi cảm biến vị trí và hệ thống cơ khí điều khiển sự dịch chuyển MLC.

Độ trùng tâm của các trường xạ tạo bởi MLC khi quay thân máy (Gantry spoke shot)

Xác định chính xác điểm đồng tâm (isocenter) trong quá trình sử dụng các góc chiếu xạ khác nhau lên bệnh nhân.

Độ trùng tâm của các trường xạ tạo bởi MLC khi quay Collimator (MLC spoke shot)

Xác định chính xác điểm đồng tâm (isocenter) trong quá trình sử dụng các góc ống chuẩn trực khác nhau lên bệnh nhân.

Độ trùng tâm của các trường xạ tạo bởi MLC khi quay bàn (Couch spoke shot)

Xác định chính xác điểm đồng tâm (isocenter) trong quá trình bàn điều trị xoay khi phát tia (trường hợp non-coplanar).

Độ trùng khít của kích thước trường xạ và trường sáng tạo bởi MLC

Kiểm tra độ chính xác của trường xạ so với trường sáng tạo bởi MLC.

Suất liều chiếu (Dose Rate)

Kiểm tra độ ổn định của suất liều chiếu dựa vào trường chiếu MLC trong quá trình hoạt động của máy xạ trị gia tốc TrueBeam.

Tốc độ di chuyển của lá MLC (Travel speed)

Kiểm tra độ ổn định của tốc độ di chuyển của MLC, thông thường tốc độ của lá là 1-2cm/s⁽³⁾.

Độ rò xạ qua khe và thân lá (interleaf/intraleaf leakage), độ rò xạ qua mỏm lá

Đối với các hệ thống xạ trị sử dụng MLC, sự rò rỉ và truyền qua là những yếu tố quan trọng cần được hiệu chuẩn trực tiếp khi có thể⁽⁶⁾. Các loại rò rỉ chính trong hệ thống MLC⁽⁷⁾:

Sự rò rỉ giữa các cạnh liền kề (Interleaf leakage).

Sự truyền qua thân lá (Intraleaf leakage).

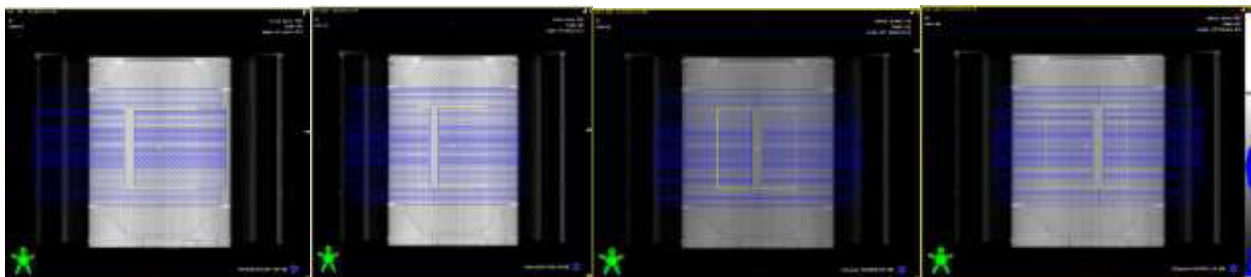
Sự rò rỉ giữa các mỏm lá (Leaf-end leakage).

Thực nghiệm và kết quả

Độ chính xác của vị trí lá MLC

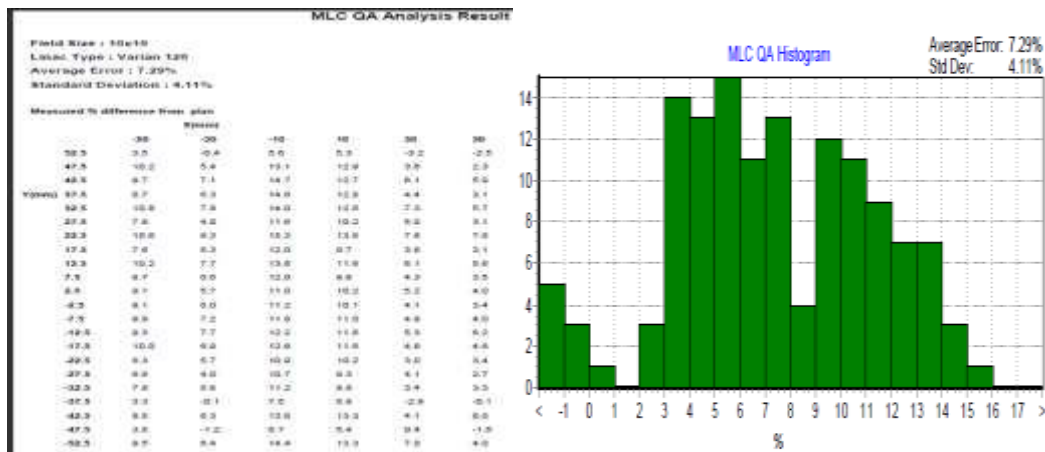
MLC đứng yên trong khi phát tia

Xây dựng một kế hoạch điều trị với 7 trường chiếu tương ứng với các vị trí hệ thống MLC dịch chuyển từ trái sang phải, khoảng cách giữa các lá MLC trái và phải là 2cm.



Hình 2. Kế hoạch kiểm tra Picket Fence trên Mapcheck2

Phát tia kế hoạch và ghi nhận bằng Mapcheck2, kết quả được phân tích bằng phần mềm SNC Patient. Theo khuyến cáo của hãng Sun Nuclear đối với tham số Average Error⁽⁴⁾: Giá trị Average Error thông thường 2% (với 2,0cm khoảng cách giữa các lá MLC trái và phải); Sự thay đổi giá trị Average Error 20% tương ứng với 1mm hoặc 2% tương ứng với 0,1mm.



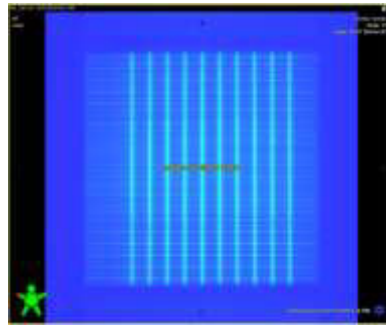
Hình 3. Kết quả kiểm tra độ chính xác lá MLC trên phần mềm SNC Patient

Với kết quả là 4,11% ứng với 0,206mm, vị trí dịch chuyển của các lá MLC đạt yêu cầu so với giới hạn cho phép là 1mm⁽¹⁾⁽²⁾.

MLC chuyển động trong khi phát tia

Trong phần này, kiểm tra sự chuyển động của MLC với 2 trạng thái bao gồm: MLC chuyển động trong khi phát tia và thân máy đứng yên (Dynamic MLC) và MLC chuyển động khi máy vừa phát tia vừa quay thân máy (Arc MLC).

Sử dụng kế hoạch Picket Fence có sẵn trong máy TrueBeam và ghi nhận bằng EPID của máy.



Hình 4. Picket Fence trên EPID

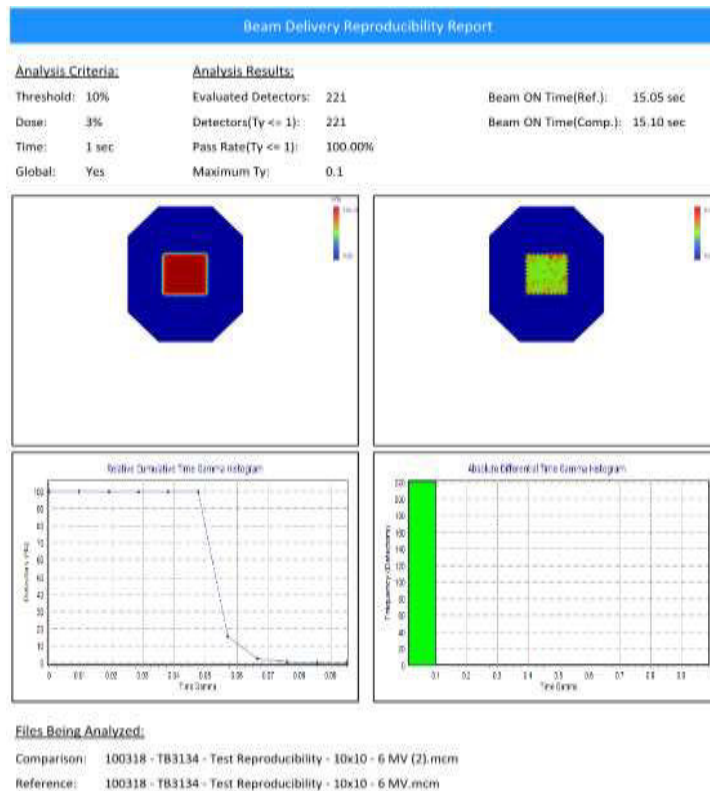
Với kết quả sai số 0,3mm cho thấy sự dịch chuyển của MLC đảm bảo trong giới hạn cho phép là 1mm.

Độ chính xác về xác lập vị trí lá MLC tại điểm đồng tâm

Lập kế hoạch trường chiếu 10x10cm tạo bởi MLC và phát tia lại 10 lần. Sử dụng hệ đo Mapcheck2 để ghi nhận kết quả. Đánh giá kết quả dựa vào giá trị PassRate:

$$PassRate (T_y \leq 1) = \frac{Detectors (T_y \leq 1)}{Evaluated Detectors} \times 100\%$$

Với Detectors là số lượng đầu dò ghi nhận được ($T_y \leq 1$); Evaluated Detectors là số lượng đầu dò được phân tích. Tiêu chí đánh giá Passrate với giá trị mặc định (Threshold: 10%; Dose: 3%, Time: 1s) là 95% - 100%(4).



Hình 5. Kết quả phân tích Leaf position repeatability trên phần mềm SNC Patient

Với kết quả $T_y = 100\%$ cho thấy các MLC được xác lập tại điểm đồng tâm với độ chính xác trong giới hạn cho phép.

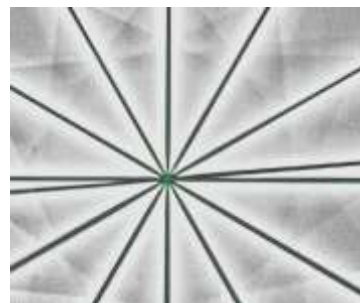
Độ trùng tâm của các trường xạ tạo bởi MLC khi quay thân máy (Gantry spoke shot)

Lập kế hoạch với trường chiếu MLC kích thước 30x0,2cm với nhiều góc gantry khác nhau, phát tia và sử dụng phim để thu nhận kết quả.



Hình 6. Bố trí thí nghiệm Gantry Spoke Shot

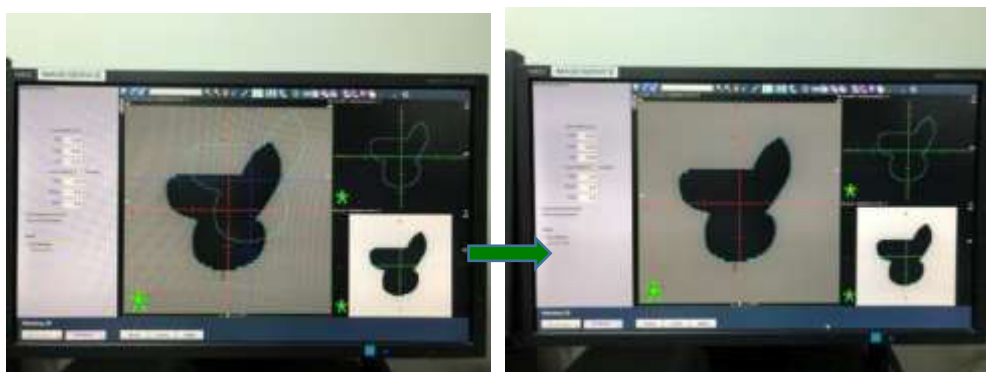
Qua hình ảnh thu nhận được trên phim, cho thấy điểm đồng tâm tạo bởi các trường chiếu gantry nằm trong vòng tròn bán kính 1mm đạt yêu cầu so với quy định của tiêu chuẩn Việt Nam và quốc tế⁽¹⁾⁽²⁾.



Hình 7. Hình ảnh thu nhận phép kiểm tra Gantry Spoke Shot qua film

Độ trùng khít của kích thước trường xạ và trường sáng tạo bởi MLC

Tạo kế hoạch xạ với trường chiếu có hình MLC bất kì. Tiến hành phát tia và dùng Portal Dosimetry để ghi nhận bức xạ,

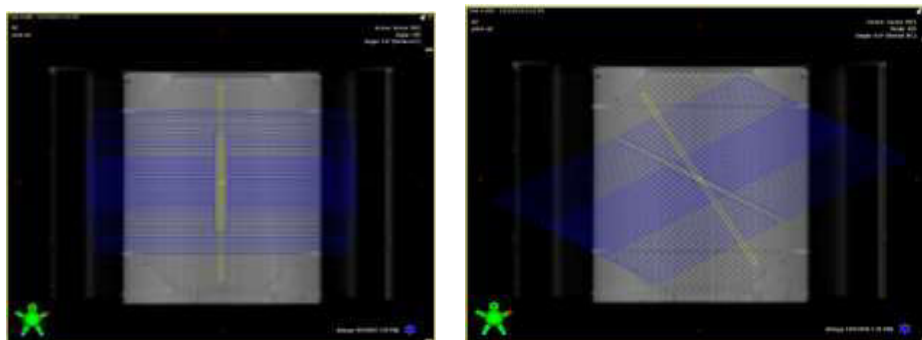


Hình 8. Kết quả kiểm tra sự trùng khớp giữa trường sáng và trường xạ

Kết quả cho thấy độ lệch giữa trường sáng và trường xạ là 0,5mm; đạt yêu cầu so với giới hạn cho phép là 2mm⁽¹⁾.

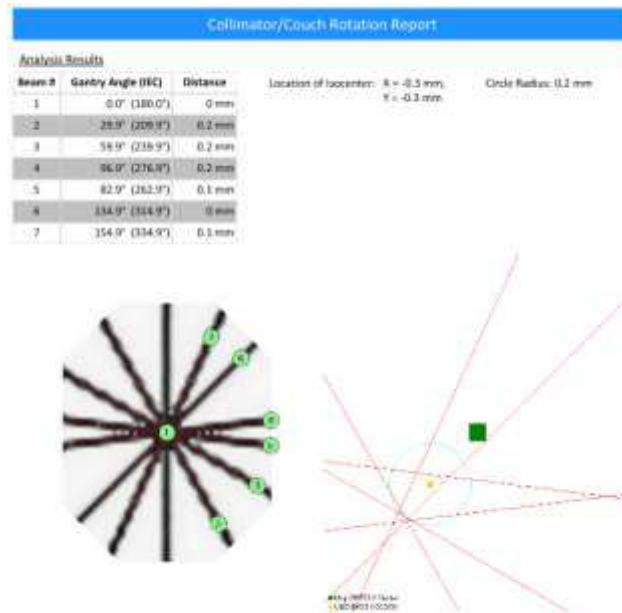
Độ trùng tâm của các trường xạ tạo bởi MLC khi quay Collimator (MLC spoke shot)

Lập kế hoạch với trường chiếu MLC kích thước 30x0,5cm ở nhiều góc quay collimator khác nhau.



Hình 9. Kế hoạch kiểm tra MLC khi quay Collimator

Phát tia và sử dụng Mapcheck2 để thu nhận trường xạ.

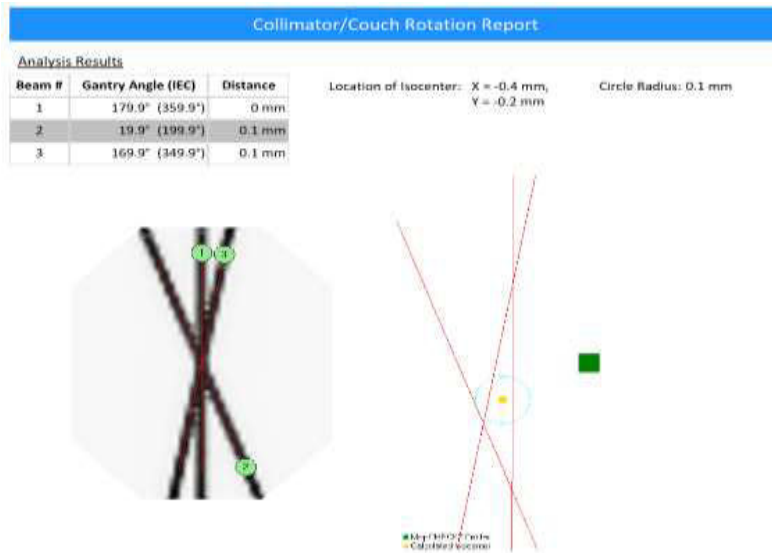


Hình 10. Kết quả phân tích Collimator Rotation trên phần mềm SNC Patient

Qua phần mềm phân tích SNC Patient, cho thấy điểm đồng tâm tạo bởi các trường chiếu MLC nằm trong vòng tròn bán kính 1mm, đạt yêu cầu so với quy định của tiêu chuẩn Việt Nam và quốc tế⁽¹⁾⁽²⁾.

Độ trùng tâm của các trường xạ tạo bởi MLC khi quay Bàn (Couch spoke shot)

Lập kế hoạch với trường chiếu MLC kích thước 30x0,5cm ở nhiều góc quay bàn khác nhau. Phát tia để Mapcheck2 thu nhận trường xạ. Đánh giá điểm đồng tâm tạo bởi các trường xạ so với điểm đồng tâm của Mapcheck2.



Hình 11. Kết quả phân tích Couch Rotation bởi phần mềm SNC Patient

Với kết quả ghi nhận bằng hệ đo Mapcheck2, các điểm giao nhau nằm trong vòng tròn bán kính 0,1mm phù hợp với giới hạn cho phép là 1mm⁽²⁾.

Suất liều chiếu

Sử dụng Portal Dosimetry để ghi nhận các thông số liều lượng khi sử dụng 2 kế hoạch có sẵn trong máy TrueBeam gồm trường chiếu mở và trường chiếu Picket Fence. Độ chính xác của các vùng quan tâm (Region of interest - ROI) được xác định theo công thức sau⁽⁵⁾:

$$R_{corr}(x) = \left[\frac{R_{DR-GS}(x)}{R_{open}(x)} \right] \times 100$$

Trong đó, $R_{corr}(x)$ là giá trị pixel tiêu chuẩn hóa tại cùng vùng ROI trong trường xạ Picket Fence; $R_{DR-GS}(x)$ là giá trị pixel trung bình tại vùng ROI trong trường xạ Picket Fence và $R_{open}(x)$ là giá trị pixel trung bình tại vùng ROI trong trường xạ mở.

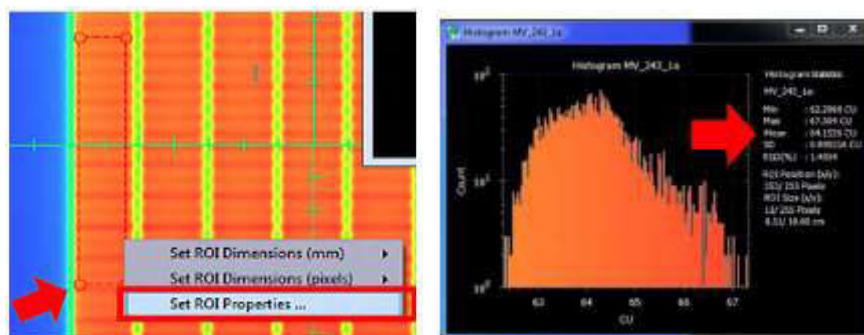
Tính độ lệch của mỗi ROI theo công thức:

$$diff(x) = [R_{corr}(x) / \bar{R}_{corr}] \times 100 - 100$$

Với \bar{R}_{corr} là giá trị $R_{corr}(x)$ trung bình của 7 vùng ROI.

Độ lệch của suất liều chiếu là giá trị được lấy trung bình trị tuyệt đối của tất cả các giá trị $diff(x)$:

$$Diff_{abs} = |diff(x)|$$



Hình 12. Lấy giá trị vùng quan tâm ROI để phân tích

Qua kết quả tính toán, độ lệch của suất liều chiếu là 1,5%; đạt yêu cầu so với giới hạn cho phép là 3%.

Tốc độ di chuyển của lá MLC (Travel speed)

Sử dụng EPID để ghi nhận kết quả tia 2 kế hoạch có sẵn trong máy TrueBeam, gồm trường chiếu mở và Picket Fence kiểm tra tốc độ di chuyển của MLC.

Tính toán tương tự phép kiểm tra suất liều, kết quả kiểm tra tốc độ dịch chuyển lá MLC là 1,2% và nằm trong giới hạn cho phép.

Độ rò xạ qua khe và thân lá (interleaf/ intraleaf leakage), độ rò xạ qua mòm lá

Qua thực nghiệm, thu nhận được kết quả cho thấy độ rò rỉ bức xạ qua khe lá là 1,8% phù hợp với tiêu chuẩn Việt Nam là 2,5%; qua thân lá là 1,2% phù hợp với tiêu chuẩn Việt Nam là 2%; độ rò rỉ bức xạ qua mòm lá đối với bề dày lá MLC 2,5mm; 5mm; 10mm lần lượt là 12%, 11,4 % và 8,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. QCVN13: 2017/BKHCN, Quy chuẩn kỹ thuật Quốc gia đối với máy gia tốc tuyến tính dùng trong xạ trị.
2. Task Group No.142 report, Quality assurance of medical accelerators, 2009
3. Task Group No. 50 report, Basic applications of multileaf Collimators, July 2001
4. Sun Nuclear Corporation, Mapcheck@2 Reference Guide, Raising the Bar in IMRT QA.
5. Varian Medical System, Rapid Arc Test Procedures for TrueBeam, November 2014
6. Jean M. Moran, Ping Xia; QA-QC of IMRT: American Perspective.
7. Ph.D Ping Xia, Department of Radiation Oncology University of California San Francisco, LINAC and MLC QA for IMRT.

ĐIỀU DƯỠNG - CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

CHĂM SÓC GIẢM NHẸ TẠI BỆNH VIỆN PHẠM NGỌC THẠCH, THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH TỪ NĂM 2012 ĐẾN NĂM 2017

PHAN VƯƠNG KHẮC THÁI¹, NGUYỄN THỊ HỒNG THƠM² VÀ CỘNG SỰ

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) đã trở thành một phần chính yếu trong việc cung cấp chăm sóc chất lượng cao cho bệnh nhân nặng mắc bệnh ác tính hay không ác tính. Thành lập vào tháng tám năm 2012 tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch (PNT) với đơn vị nội trú và phòng khám ngoại trú, đơn vị CSGN đã đánh dấu một bước ngoặt đáng kể trong việc điều trị các bệnh lý phổi không lây nặng giai đoạn cuối. Nghiên cứu này tổng kết và phân tích các trường hợp nhập CSGN tại đơn vị từ năm 2012 đến năm 2017.

Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu và quan sát. Tất cả các bệnh nhân nhập đơn vị CSGN từ tháng 8/2012 đến tháng 8/2017 được đưa vào nghiên cứu. Các yếu tố nhân chủng học như tuổi, giới, địa chỉ, nghề nghiệp và các yếu tố khác như thời gian nằm viện, triệu chứng lâm sàng, phân loại bệnh và liều lượng thuốc morphine sử dụng cũng được phân tích. Theo dõi bệnh nhân tại phòng khám sau xuất viện cũng được trình bày trong nghiên cứu này.

Kết quả: Trong thời gian 5 năm từ tháng 8/2012 đến tháng 8/2017, có tất cả 500 ca nhập đơn vị CSGN. Tuổi trung bình 60,22 +/- 14,20 (thay đổi từ 16-97). Tỷ lệ nam: nữ là 2,28. Bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ 52,4%. Về nghề nghiệp, người già về hưu chiếm 44%. Thời gian nằm viện trung bình là 14 ngày. Bệnh nhân ở thành phố Hồ Chí Minh chiếm tỷ lệ đông nhất 49,6%. Về chẩn đoán bệnh, 87% bệnh nhân là ung thư. Các triệu chứng lâm sàng (trong 2 năm 2016 và 2017) thường gặp là ho (65% và 75%), đau ngực (66% và 55%) và khó thở (57% và 56%). Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng morphine trong hai năm 2016-2017 lần lượt là 61% và 66% trong đó số viên morphine sử dụng cao nhất là 6 viên. Số bệnh nhân sau xuất viện theo dõi tại phòng khám chiếm tỷ lệ 12% với số lần đến khám trung bình là 5, cao nhất là 30 lần.

Kết luận: Qua 5 năm hoạt động, đơn vị CSGN đã điều trị cho 500 bệnh nhân bệnh phổi không lây nặng giai đoạn cuối. Mặc dù còn nhiều hạn chế, giảm nhẹ triệu chứng và cố gắng cải thiện chất lượng cuộc sống bệnh nhân một phần nào là mục tiêu chính của đơn vị. Chăm sóc giảm nhẹ vẫn luôn là cần thiết cho bệnh nhân. Duy trì, lồng ghép và phát triển bền vững là mục tiêu trong tương lai của CSGN tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch.

ABSTRACT

Palliative Care at Pham Ngoc Thach Hospital, Ho Chi Minh City from 2012 to 2017

Aim: Palliative Care (PC) has become a crucial component of providing high-quality care to critically ill patients with malignant or non-malignant diseases. Officially opened in August 2012 at Pham Ngoc Thach Hospital (PNT) with in-patient unit and out-patient clinic, our PC unit marked a significant milestone in treatment of end-stage serious non-communicable lung diseases. This study summarizes and analyzes all cases admitted into the PC unit from 2012 to 2017.

Method: Retrospective and descriptive study. All patients admitted into the PC unit from 8/2012 to 8/2017 were enrolled into the study. The demographic factors like age, sex, address, occupation, and other factors such as length of hospital stay, clinical symptoms, classification of the diseases and the doses of morphine

¹ TS.BS. Trưởng Khoa - Bệnh viện Lao và Phổi Phạm Ngọc Thạch.TP.HCM

² CNĐD - Bệnh viện Lao và Phổi Phạm Ngọc Thạch.TP.HCM

were analyzed. Follow-up patients at out-patient clinic after discharge were also presented in this study.

Result: In the 5-year period from 8/2012 to 8/2017, there were a total of 500 cases admitted to the PC unit. The mean age was 60.22 +/- 14.20 (range from 16-97). Male -female ratio was 2.28. The percentage of patients over 60 years old was 52.4%. For occupation, the retired elderly accounted for 44% of cases. The mean length of hospital stay was 14 days, with the patients from Ho Chi Minh City (HCMC) accounting for the highest proportion, at 49.6% of all cases. In terms of diagnosis, 87% of patients were diagnosed with cancer. The common clinical symptoms (in the years 2016 and 2017) were cough (65% and 75%), chest pain (66% and 55%) and dyspnea (57% and 56%). The rate of morphine use in 2016 and 2017 were 61% and 66%, respectively with the highest dose at 6 tablets. The follow-up patient percentage at out-patient clinic after discharge was 12% with the mean follow-up number of 5, and a maximum of 30 times.

Conclusion: After 5 years in operation, our PC unit has served 500 patients with end-stage serious non-communicable lung diseases. In spite of many limitations, the unit continues to strive to alleviate the patients' symptoms and improve their quality of life somehow. PC is always necessary for patients. Maintainability, integration and sustainable development are the goals of PC at PNTH in the future.

MỞ ĐẦU

Chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) là một chuyên ngành đa nhóm (bao gồm nội khoa, điều dưỡng, nhóm công tác xã hội, tôn giáo và các chuyên khoa khác khi cần thiết) chú trọng vào việc cải thiện cuộc sống của bệnh nhân mắc phải bệnh nặng cũng như quan tâm đến gia đình của họ. Bằng việc điều trị giảm đau, các triệu chứng khác, các vấn đề về tâm lý và tâm linh, việc dùng kỹ năng thông tin mới để thiết lập mục tiêu điều trị và giúp gắn kết việc điều trị với mục tiêu của từng cá nhân riêng biệt. Về lý tưởng, chăm sóc giảm nhẹ bắt đầu từ khi chẩn đoán bệnh và kết hợp đồng thời với việc điều trị bệnh^[1]. Ở Anh Quốc, các chuyên gia chăm sóc sức khỏe phục vụ chủ yếu cho các bệnh nhân ung thư qua các nhóm nâng đỡ và nhà tế bần (hospice) đã phát triển nhanh trong 30 năm qua. Những đơn vị chăm sóc giảm nhẹ này đã chứng minh được tính hiệu quả, chấp nhận được. Tuy nhiên đa số bệnh nhân tử vong không nhận được những dịch vụ này mà nhận được những dịch vụ chăm sóc từ bệnh viện, nhà an dưỡng (nursing home) và cộng đồng. Số bệnh nhân tăng nhiều khả năng tử vong từ HIV/AIDS và số người già tăng lên gần đây làm cho việc lồng ghép chăm sóc giảm nhẹ vào bệnh viện, cộng đồng và các dịch vụ chăm sóc sức khỏe ban đầu trở nên quan trọng. Chăm sóc giảm nhẹ trở thành một phần từ giai đoạn chẩn đoán đến giai đoạn tử vong hơn là chỉ chú ý trong giai đoạn cuối cùng của bệnh^[2].

Bệnh nhân ung thư phổi là những bệnh nhân có nguy cơ cao chịu nhiều đau khổ (suffering) do các triệu chứng nặng và dai dẳng, các rối loạn hô hấp đi kèm, tiến triển bệnh thường xuyên, và việc điều trị có thể làm nặng và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Chăm sóc giảm nhẹ cho thấy có nhiều ích lợi cho bệnh nhân ung thư như là chất lượng cuộc sống tốt hơn, sự thỏa mãn ở bệnh nhân và gia đình tốt hơn, sự hiểu biết bệnh được cải thiện, ít gánh nặng

triệu chứng, ít triệu chứng trầm cảm, chăm sóc cuối đời ít nặng nề hơn và ngay cả cải thiện sống còn khi áp dụng chăm sóc giảm nhẹ sớm. Vì những lý do này, nhiều tổ chức đã nhận thấy chăm sóc giảm nhẹ như là một thành phần chính yếu trong chăm sóc ung thư phổi, và chăm sóc giảm nhẹ sớm được khuyến cáo cho bệnh nhân với bệnh di căn hay các triệu chứng dai dẳng. Hiểu sai về chăm sóc giảm nhẹ thường đưa đến chuyển bệnh nhân đến chăm sóc giảm nhẹ trễ. Không may, việc áp dụng chăm sóc giảm nhẹ vừa ít vừa trễ thường gần đến giai đoạn cuối của bệnh, làm tăng nguy cơ đau khổ cho bệnh nhân và cả người nhà của họ^[3].

Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch là bệnh viện hạng 1 trực thuộc Sở Y tế thành phố Hồ Chí Minh. Bệnh viện không chỉ khám, phát hiện và điều trị cho bệnh nhân lao mà còn cho bệnh nhân bệnh phổi với 4 khoa phổi và 1 khoa ung thư. Các bệnh nhân thuộc các thể bệnh phổi như là ung thư phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, dẫn phế quản, bệnh phổi mô kẽ, xơ phổi, bệnh phổi nghề nghiệp, di chứng lao đường hô hấp. Nhiều bệnh nhân khi nhập viện đã ở giai đoạn muộn khi mà điều trị đặc hiệu bệnh không còn hiệu quả. Vì vậy nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ cho các bệnh lý phổi là cần thiết. Từ năm 2011, được sự giúp đỡ về chuyên môn kỹ thuật và tài chính của các tổ chức quốc tế và bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, bệnh viện đã cử các bác sĩ và điều dưỡng tham gia các lớp tập huấn ngắn và dài hạn về chăm sóc giảm nhẹ trong cũng như ngoài nước. Vào ngày 26 tháng 7 năm 2012, đơn vị chăm sóc giảm nhẹ được thành lập tại bệnh viện với 6 giường, 3 bác sĩ và 2 điều dưỡng kiêm nhiệm phụ trách. Khoa nhận chăm sóc và điều trị cho bệnh nhân với các bệnh phổi không lây như ung thư phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh phổi mô kẽ, bệnh phổi nghề nghiệp, bệnh di chứng đường hô hấp do lao và một số bệnh phổi khác. Qua 5 năm hoạt động (từ 2012-2017), đơn vị chăm sóc giảm nhẹ đã điều

trị và chăm sóc cho các bệnh nhân bệnh phổi nặng giai đoạn cuối, góp phần giảm một phần nào nỗi đau khổ cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân.

Vi vậy, chúng tôi sẽ tổng kết các kết quả thu được sau thời gian 5 năm hoạt động tại đơn vị chăm sóc giảm nhẹ bệnh viện Phạm Ngọc Thạch.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tất cả các bệnh nhân nhập đơn vị chăm sóc giảm nhẹ từ tháng 8/2012 đến tháng 8/2017 được ghi nhận vào sổ nhận bệnh chăm sóc giảm nhẹ. Các bệnh nhân sẽ được ghi nhận về giới, tuổi, nghề nghiệp, địa chỉ, thời gian nằm viện. Từ năm 2016-2017, các triệu chứng lâm sàng cũng như số lượng thuốc Morphine sử dụng cũng sẽ được ghi nhận thêm. Bệnh nhân sau khi xuất viện sẽ được quản lý tại phòng khám vào chiều thứ năm và thứ sáu từ 14 giờ đến 16 giờ tại phòng 133 (lồng ghép chung với phòng khám dịch vụ). Người nhà (trong trường hợp bệnh nhân quá yếu không đến tái khám được) hay bệnh nhân đến tái khám theo lịch hẹn và được cấp thuốc morphine theo dõi (7-10 ngày). Các dữ liệu về tuổi, giới, thời gian sử dụng thuốc và liều lượng thuốc morphine dùng cũng được ghi nhận ở các bệnh nhân tái khám này.

KẾT QUẢ

Tổng số bệnh nhân nhập viện

Có tất cả 500 bệnh nhân trong thời gian nghiên cứu được phân chia theo các năm như sau:

Tháng 8/2012-tháng 12/2012	58
Năm 2013:	92
Năm 2014:	101
Năm 2015:	86
Năm 2016:	90
Tháng 1/2017-Tháng 8/2017:	73
Tổng cộng:	500

Giới tính (nam/ nữ) qua các năm

Tỷ lệ Nam:nữ là 2,28 với nam 348 ca chiếm tỷ lệ 69% và nữ 152 ca chiếm tỷ lệ 31%.

Tuổi trung bình của bệnh nhân qua các năm

Tuổi trung bình bệnh nhân là 60,25. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 16 và lớn tuổi nhất là 97. Số bệnh nhân trên và bằng 60 tuổi là 262 ca (52,4%). Số bệnh nhân nhỏ hơn hay bằng 40 tuổi là 41 (8,2%).

Tuổi bệnh nhân CSGN nhập viện qua từng năm không khác nhau qua phân tích ANOVA với $p=0,1878$.

Nghề nghiệp

Các bệnh nhân được chia làm 6 nhóm nghề nghiệp và ghi nhận như sau: già 221 bệnh nhân (tỷ lệ 44%), nội trợ 47 (9%), lao động chân tay 49 (10%), lao động trí óc 24 (5%), sinh viên học sinh 10 (2%) và nghề nghiệp tự do 149 (30%).

Thời gian nằm viện trung bình

Thời gian nằm viện trung bình là 13,81 ngày với ngắn nhất là 1 ngày và lâu nhất là 83 ngày.

Phân bố địa lý bệnh nhân CSGN

Có 30 địa phương và Campuchia có bệnh nhân nằm tại BV PNT trong thời gian 5 năm từ 2012-2017. Thành phố Hồ Chí Minh có số bệnh nhân đông nhất 248 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 49,6%.

Chẩn đoán bệnh

Trong thời gian 5 năm từ 2012-2017, đa số bệnh nhân là ung thư (phổi, màng phổi, nơi khác) với 435 ca chiếm tỷ lệ 87%.

Số thứ tự	Chẩn đoán	Số ca	Tỷ lệ phần trăm
1	K phổi, màng phổi, nơi khác	435	87%
2	Lymphoma	2	
3	Sarcoma phần mềm	1	
4	Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính/ lao phổi cũ	15	3%
5	Bệnh phổi mô kẽ/ histiocytosis	3	
6	Nấm phổi	4	
7	Nhiễm vi trùng lao không điển hình	2	
8	Lao phổi, màng phổi, hạch... do M.tb	25	5%
9	Viêm phổi	4	
10	Phổi biệt trí	2	
11	Tràn khí màng phổi	4	
12	Nốt phổi	1	
13	Thiếu máu 3 dòng	1	
14	Ho ra máu chưa rõ nguyên nhân	1	
Tổng cộng		500	

Bảng 1. Chẩn đoán bệnh qua 5 năm

Triệu chứng lâm sàng và sử dụng morphine trong 2 năm 2016-2017

Năm 2016, có 83 bệnh nhân được chẩn đoán K trong số 90 bệnh nhân nằm chăm sóc giảm nhẹ. Triệu chứng lâm sàng ghi nhận như sau: ho 65% (54/83), đau ngực 66% (55/83), khó thở 57%

(48/83). Số bệnh nhân dùng morphine là 51 ca (61%), liều morphine dùng cao nhất là 4 viên (120mg)/ ngày.

Năm 2017, có 60 bệnh nhân được chẩn đoán K trong số 73 bệnh nhân nằm chăm sóc giảm nhẹ. Triệu chứng lâm sàng ghi nhận như sau: ho 75% (45/60), đau ngực 55% (33/60), khó thở 56% (34/60). Số bệnh nhân dùng morphine là 40 ca (66%), liều morphine dùng cao nhất là 6 viên (180mg)/ ngày.

Theo dõi bệnh nhân

Có 54 (12%) bệnh nhân ung thư trong tổng số 435 bệnh nhân theo dõi tại phòng khám CSGN.

Giới tính nam có 32 ca (59,26%). Tuổi trung bình 59,57 (+/- 14,43), tuổi nhỏ nhất 20 và tuổi lớn nhất 84. Trung bình bệnh nhân đến khám là 5 lần, với ít nhất là 1 lần và nhiều nhất là 30 lần. Số viên morphine dùng thấp nhất là 1 cao nhất là 7, với trung bình là 2,5 viên.

BÀN LUẬN

Trong thời gian từ tháng 8/2012 đến tháng 8/2017 (5 năm) có 500 bệnh nhân nằm đơn vị chăm sóc giảm nhẹ với trung bình 10 bệnh nhân mỗi tháng trong một đơn vị có 6 giường. Số liệu này không phải là nhiều so với nhu cầu các bệnh nhân bệnh ung thư cũng như bệnh phổi giai đoạn cuối tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch. Nhiều nguyên nhân đưa đến số bệnh không nhiều như là nhận thức các bác sĩ về chăm sóc giảm nhẹ chưa cao, bản thân đơn vị chăm sóc giảm nhẹ cũng chưa đủ nhân sự chuyên sâu, và tâm lý bệnh nhân và người nhà cũng ngại nằm chăm sóc giảm nhẹ. Đây cũng là những khó khăn được đề cập nhiều ngay cả ở các nước phát triển^[4]. Ở Việt Nam, sau khi được tư vấn bệnh từ bác sĩ, nhiều bệnh nhân và người nhà muốn xin về chăm sóc tại nhà hay tìm kiếm phương pháp điều trị khác như thuốc nam, thuốc bắc.

Về giới tính, nam chiếm tỷ lệ nhiều hơn nữ (nam: nữ = 2,28) phản ánh đúng phân bố nam nữ trong các bệnh, đặc biệt là ung thư phổi, nam có tỷ lệ cao hơn nữ có lẽ do nguyên nhân hút thuốc lá. Trong thời gian đầu thành lập đơn vị chăm sóc giảm nhẹ, đơn vị chỉ nhận bệnh nam, nên số bệnh nhân nam là 56 trên tổng số 58 ca, chỉ có 2 ca là nữ. Từ năm 2013, đơn vị đã mở rộng ra cho cả bệnh nhân nam và nữ. Trong một nghiên cứu ở Đan Mạch, các tác giả cho thấy nữ có tỷ lệ nhập viện cao hơn nam (39,5% so với 35,5%) và phân tích bằng hồi quy logistic đa biến cho thấy nữ nhập viện cao hơn nam (OR = 1,23; 95% CI:1,17-1,28) tuy nhiên sự khác nhau này chỉ thấy hơn nhà tế bần (hospice) (OR = 1,45; 95% CI:1,37-1,54) chứ không thấy ở

đơn vị chăm sóc giảm nhẹ trong bệnh viện (OR = 1,06; 95% CI:1,00-1,11)^[5].

Về tuổi bệnh nhân nhập viện, có tuổi trung bình là 60,22. Số bệnh nhân trên 60 tuổi là 262 ca chiếm tỷ lệ 52,4% và số bệnh nhân nhỏ hơn hay bằng 40 tuổi là 41 ca (8,2%). Trong nghiên cứu của Đan Mạch đề cập ở trên, đa số bệnh nhân trên 60 tuổi (85%) và chỉ 0,9% bệnh nhân từ 18-39 tuổi cho thấy đa số bệnh nhân vào chăm sóc giảm nhẹ là người già^[5]. Điều này cũng phù hợp thực tế người già mắc bệnh ở giai đoạn cuối nhiều hơn, điều trị đặc hiệu bệnh không còn hữu ích nữa cũng như bệnh tái phát lại sau một thời gian điều trị vào lúc trẻ tuổi.

Bệnh nhân lớn tuổi, không còn làm việc tỷ lệ 44% cho thấy có mối tương quan gì tuổi và nghề nghiệp. Số còn lại chiếm 56% bao gồm các bệnh nhân vẫn còn trong khả năng làm việc nào đó như nội trợ 47 (9%), lao động chân tay 49 (10%), lao động trí óc 24 (5%), sinh viên học sinh 10 (2%) và nghề nghiệp tự do 149 (30%). Khả năng vẫn còn làm việc có ý nghĩa nhiều với bệnh nhân, điều này cho thấy bệnh nhân mong muốn có thể tự xử lý ít nhất là các nhu cầu cơ bản của mình trong những giai đoạn cuối đời theo một nghiên cứu từ Thụy Điển^[6].

Thời gian nằm viện trung bình là 13,81 ngày với 10 bệnh nhân nằm chỉ 1 ngày (tỷ lệ 2%). Các bệnh nhân này do bệnh nặng hay do tâm lý không đồng ý nằm chăm sóc giảm nhẹ khi mới chuyển qua đã xin về. Giá trị trung vị của thời gian nằm viện là 10 ngày với tứ phân vị 6-18 ngày. Trong một nghiên cứu về thời gian nằm viện với một số yếu tố nguy cơ ở các trung tâm chăm sóc giảm nhẹ trong 3 năm tại Thổ Nhĩ Kỳ, các tác giả thấy các yếu tố như ung thư, thiếu máu não và lớn tuổi có thời gian nằm viện ngắn, trái lại các yếu tố như nhiễm trùng bệnh viện, cao huyết áp, nuôi ăn bằng đường tĩnh mạch và mổ dạ dày qua da làm kéo dài thời gian nằm viện. Tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, thường bệnh nhân từ các khoa khác chuyển đến, thường gặp nhất là khoa ung thư, chỉ khi nào các biện pháp điều trị không còn hiệu quả nữa, hay bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn cho điều trị ngoại, hóa trị và xạ trị, hay bệnh nhân có những tác dụng nặng phải ngừng việc điều trị. Vì vậy việc lồng ghép chăm sóc giảm nhẹ vào các khoa này sẽ giúp ích nhiều cho bệnh nhân.

Có 30 địa phương ở Việt Nam có bệnh nhân và 2 bệnh nhân ở Campuchia nằm tại đơn vị CSGN trong thời gian từ 2012 đến 2017. Thành phố Hồ Chí Minh là nơi có số bệnh nhân đông nhất 248 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 49,6%. Các tỉnh gần như là Long An, Tiền Giang, Đồng Nai, Đồng Tháp, và Tây Ninh cũng có số bệnh nhân chiếm tỷ lệ lần lượt là 7%, 4%, 4%, 3% và 3%.

Về các bệnh nằm trong đơn vị CSGN tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, đa số là ung thư bao gồm phổi, màng phổi và một số các ung thư ở cơ quan khác như ung thư gan, ung thư đại tràng có di căn hay không đến phổi với tỷ lệ lên đến 87%, ngoài ra còn có 2 ca Lymphoma và 1 ca sarcoma phần mềm. Trên thế giới, ung thư phổi chiếm 12% tất cả các loại ung thư và có tỷ lệ tử vong cao nhất hàng năm ở nam và nữ. Mục đích chung là chữa và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân. Hầu hết 60% các bệnh nhân khi chẩn đoán bệnh đã ở giai đoạn không điều trị tận gốc. Do đó điều trị giảm nhẹ và nâng đỡ là chọn lựa quan trọng^[7].

Trong 2 năm 2016-2017, chỉ tính riêng các bệnh nhân ung thư tại đơn vị CSGN, 3 triệu chứng thường gặp nhất là ho, đau ngực và khó thở lần lượt chiếm tỷ lệ 65%, 66% và 57% trong năm 2016 và 75%, 55% và 56% trong năm 2017. So với y văn trên thế giới tỷ lệ triệu chứng ho 47%-86%, đau ngực 25%-50% và khó thở 48%-69%^[7]. Ngoài ra còn rất nhiều triệu chứng khác ghi nhận được ở bệnh nhân trong 2 năm 2016-2017 như là đau đầu, rối loạn tri giác, sốt, vàng mắt, đau lưng, loét miệng, yếu nửa người, tê tay, đau hạ sườn phải, nôn, nấc cụt, nuốt nghẹn, chán ăn, sụt cân, đi cầu phân đen, ho ra máu, ảo giác, tiêu chảy, khàn giọng, phù tay và chướng bụng.

Bệnh nhân sau khi nằm nội trú, xuất viện được hẹn theo dõi tại phòng khám. Số bệnh nhân theo dõi tại phòng khám chiếm tỷ lệ 12%. Các bệnh nhân sẽ được theo dõi và cho morphine ngoại trú. Nếu bệnh nhân yếu không thể đến tái khám, người nhà có thể đến lãnh thuốc tại bệnh viện. Số lần tái khám theo dõi ở bệnh nhân cao nhất là 30 lần, trung bình là 5 lần.

KẾT LUẬN

Qua 5 năm (2012-2017) từ khi được thành lập và duy trì đến nay, được sự giúp đỡ và hỗ trợ, động viên của các tổ chức quốc tế cũng như Ban Giám đốc và nhiều khoa phòng bệnh viện, đơn vị CSGN bệnh viện Phạm Ngọc Thạch đã góp một phần trong việc điều trị, giảm nỗi đau cho bệnh nhân ung thư cũng như bệnh nhân mắc các bệnh phổi mãn tính không lây khác. Tiếp tục duy trì phát triển ổn định và

bền vững là việc cần thiết trong tương lai ở bệnh viện Phạm Ngọc Thạch.

Chăm sóc giảm nhẹ là cần thiết và mang tính nhân văn. Nhiều bệnh nhân vẫn chưa tiếp cận chăm sóc giảm nhẹ về cuối đời. Lòng ghép chăm sóc giảm nhẹ vào một số khoa có số bệnh nhân mắc bệnh mãn tính nặng nhiều là việc nên cân nhắc và thực hiện trong tương lai. Thành lập nhóm chăm sóc giảm nhẹ để có thể cho hướng điều trị chăm sóc giảm nhẹ đến bệnh nhân trong mọi trường hợp. Duy trì, phát triển và đào tạo chuyên sâu về chăm sóc giảm nhẹ cho đội ngũ nhân viên y tế cũng như từng bước liên kết với nhiều ngành nghề, lĩnh vực khác nhau như nhóm công tác xã hội, bác sĩ tâm lý, chuyên gia lĩnh vực tôn giáo thành một nhóm đa thành phần để góp phần phục vụ bệnh nhân tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Morrisin, K.A.a.R., Palliative care for the Seriously Ill. N England J Med, 2015. 373(8): p. 747-55.
2. Higginson, I., Palliative care: a review of past changes and future trends. J Public Health Med, 1993. 15(1): p. 3-8.
3. Bade, B.C. and G.A. Silvestri, Palliative Care in Lung Cancer: A Review. Semin Respir Crit Care Med, 2016. 37(5): p. 750-759.
4. Hawley, P., Barriers to Access to Palliative Care. Palliat Care, 2017. 10: p. 1178224216688887.
5. Adersen, M., et al., Is admittance to specialised palliative care among cancer patients related to sex, age and cancer diagnosis? A nation-wide study from the Danish Palliative Care Database (DPD). BMC Palliat Care, 2017. 16(1): p. 21.
6. Eriksson, L., I. Oster, and M. Lindberg, The meaning of occupation for patients in palliative care when in hospital. Palliat Support Care, 2016. 14(5): p. 541-52.
7. Farbicka, P. and A. Nowicki, Palliative care in patients with lung cancer. Contemp Oncol (Pozn), 2013. 17(3): p. 238-45.

KIỂM SOÁT CƠN ĐAU ĐỘT XUẤT TRONG UNG THƯ

QUÁCH THANH KHÁNH¹

TỔNG QUAN ĐIỀU TRỊ ĐAU

Theo Bộ Y tế Việt Nam (2006): “CSGN đối với người mắc bệnh ung thư và người bệnh AIDS là sự phối hợp các biện pháp nhằm cải thiện chất lượng sống của người bệnh bằng cách phòng ngừa, phát hiện sớm, điều trị đau và xử trí các triệu chứng thực thể, tư vấn và hỗ trợ giải quyết các vấn đề tâm lý - xã hội mà người bệnh và gia đình họ phải chịu đựng”^[1].

Thực tế cho thấy rằng triệu chứng đau và những chịu đựng về đau là những biểu hiện thường gặp ở người có HIV, ung thư và những người mắc các bệnh đe dọa đến tính mạng nói chung. Theo kết quả nghiên cứu, trên thế giới 60-80% người nhiễm HIV và BN ung thư có các biểu hiện đau đớn, suy sụp tinh thần, đặc biệt là trong thời gian cuối của bệnh. Ở nước ta mới chỉ có một số ít những BN này được tiếp cận tới các dịch vụ CSGN.

Vụ Điều trị - Bộ Y tế đã phối hợp với các tổ chức quốc tế tiến hành một phân tích đánh giá nhanh (Rapid Situational Analysis) tại 5 tỉnh/ thành phố là Hà Nội, Hải Phòng, Quảng Ninh, TP. HCM và An Giang (1/1/2001 - 31/12/2004). Triệu chứng đau là biểu hiện thường gặp ở BN ung thư, đặc biệt là trên những người bệnh ở giai đoạn cuối: 79,5% BN ung thư chịu đựng đau. Tuy nhiên các biện pháp xử trí đau còn rất hạn chế. 77% BN ung thư báo cáo rằng vẫn bị đau mặc dù được điều trị đau. Phần lớn các BN đã từng phải chịu đựng những triệu chứng khó chịu về thể xác: 97,4% ở BN ung thư^[10].

Thực tế cho thấy điều trị đau trong ung thư ở Việt Nam vẫn còn nhiều thách thức. Điều trị đau hiệu quả khi đánh giá đau tốt, phải nhìn nhận đau trong ung thư là đau toàn thể (total pain) nghĩa là cơn đau liên quan thể chất, tinh thần, xã hội và cả tâm linh của người bệnh. Điều trị đau hiệu quả khi ta phân biệt được cơ chế đau là đau cảm thụ (đau thân thể, đau tạng), đau do viêm, đau thần kinh, đau xương, đau hỗn hợp^[18-22].

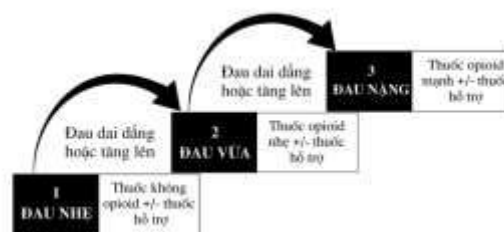
Điều trị nên bắt đầu bằng giải thích rõ ràng cho bệnh nhân về nguyên nhân gây đau. Nhiều loại đau được điều trị tốt nhất bằng cách phối hợp hai phương pháp dùng thuốc và không dùng thuốc.

Tuy nhiên, thuốc giảm đau opioid và một số thuốc khác đóng vai trò chủ yếu trong việc quản lý đau do ung thư. Điều trị ung thư và thuốc điều trị đau do ung thư có thể dùng đồng thời. Một số loại đau có đáp ứng tốt khi kết hợp giữa thuốc opioid và không opioid. Đau do bệnh thần kinh thường ít đáp ứng với thuốc giảm đau có và không có opioid, nhưng có thể được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm 3 vòng và thuốc chống động kinh^{[2][11][19][20]}.

Những bệnh nhân ung thư thường có nhiều lo lắng, sợ hãi và có thể dẫn đến trầm cảm. Những bệnh nhân trầm cảm và lo lắng nhiều, có thể dùng kết hợp một thuốc hướng thần thích hợp với thuốc giảm đau. Nếu điều thực tế này không được hiểu rõ giá trị, thì đau khó có thể điều trị được^{[2][11]}.

Trong mọi trường hợp, việc sử dụng thuốc giảm đau là phương pháp rẻ tiền nhưng lại hiệu quả trong giảm đau trong ung thư cho 70-90% bệnh nhân^[17].

Sử dụng thang giảm đau ba bậc của Tổ chức Y tế Thế giới



Hình 2. Thang giảm đau ba bậc của Tổ chức Y tế Thế giới^[12].

- Bậc I khuyên dùng các thuốc giảm đau không opioid như paracétamol và những thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).
- Bậc II gồm những thuốc giảm đau opioid “yếu”, như codéine và dextropropoxyphène, tramadol chlorhydrate, buprénorphine,...
- Bậc III là morphin (dạng uống, dạng phóng thích tức thì LI và dạng phóng thích kéo dài LP), fentanyl (LI và LP), hydromorphone (LP), oxycodone (LI và LP) và méthadone. Morphin vẫn là thuốc chuẩn vì thiếu những nghiên cứu so sánh và vẫn là

¹ ThS.BSCKII. Trưởng Phòng Kế hoạch Tổng hợp, kiêm Trưởng Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

thuốc ưu tiên hàng đầu trong các loại opioid thậm chí khi những opioid mới sẽ tăng lên trong tương lai^[13].

Hiện tại Việt Nam các thuốc giảm đau opioid yếu thường dùng có dạng Acetaminophen 500mg kết hợp với Codein 30mg hoặc Acetaminophen 500mg kết hợp với Tramadol 37,5mg và Tramadol đơn chất 50mg. Giảm đau opioid mạnh thường dùng là Morphine và Fentanyl, gần đây có thêm nhóm oxycodone trong lựa chọn điều trị đau.

ĐAU ĐỘT XUẤT

Thang kiểm soát đau của WHO có thể kiểm soát phần lớn các bệnh nhân ung thư có đau tuy nhiên trong một số trường hợp đau khó kiểm soát khi bệnh nhân xuất hiện cơn đau đột xuất. Đây là một vấn đề quan trọng trong thực tế lâm sàng, khó đánh giá, tiên liệu và ảnh hưởng chất lượng sống của bệnh nhân.

Nhiều thuật ngữ mô tả hiện tượng đau đột xuất này nhưng vẫn chưa thống nhất và chưa có biện pháp kiểm soát đau hiệu quả nhất. Gần đây, các tác giả cũng như các hiệp hội CSGN Thế giới (IAHPC), Mỹ, Hiệp hội CSGN Châu Á Thái Bình Dương (APHN) khá thống nhất trong việc dùng thuật ngữ cơn đau đột xuất (breakthrough pain)^{[18][22]}.

1989 tác giả Edmonton đưa thuật ngữ "incidental pain" để chỉ cơn đau tăng đột xuất sau khi vận động, nuốt, đi tiêu, đi tiểu. Cơn đau thường tăng lên với những hoạt động đặc hiệu. McQuay và Jadad chia cơn đau thành hai nhóm nhỏ. Một nhóm liên quan đến hoạt động: đi lại, trở mình, nhắc người lên, ho, hít thở mạnh, kể cả các hoạt động chủ ý của người bệnh và có thể dự đoán trước cơn đau. Nhóm còn lại không liên quan đến hoạt động, không dự đoán trước cơn đau^{[8],[14],[15]}.

1990 Portenoy và Hagen dựa vào nghiên cứu tiền cứu về đau trên bệnh nhân ung thư và đưa ra thuật ngữ "Breakthrough pain" để chỉ cơn đau tăng lên đột xuất tạm thời so với mức độ đau nền của bệnh nhân đang được kiểm soát, cơn đau "Breakthrough" chỉ dùng khi bệnh nhân đã được kiểm soát đau nền theo giờ hằng ngày với opioids. Do vậy, nó cũng được tính khi cơn đau xuất hiện khi liều cuối opioids đã giảm hiệu quả trước khi bệnh nhân dùng liều kế tiếp^[14].

12/2000 Hiệp hội CSGN Châu Âu (EAPC) đưa ra thuật ngữ " Episodic pain" chỉ các cơn đau nặng lên thay đổi theo thời gian nó có thể xuất hiện trên nền cơn đau đã kiểm soát hay chưa kiểm soát được. Nhóm này cũng nhận ra cơn đau xuất hiện với những hoạt động chủ ý như nuốt đau khi viêm niêm mạc, đụng chạm vào vùng bị tăng cảm đau và những cơn đau không chủ ý như hắc hơi, ho, cười,

run giật cơ. Đau đột xuất có thể xuất hiện độc lập với vận động hoặc chủ ý như đau thần kinh^[14]. Tuy nhiên, gần đây thì hiệp hội này cũng dần sử dụng từ khóa "breakthrough pain"

Với những thuật ngữ trên "breakthrough pain" thì cơn đau đột xuất sử dụng hữu ích nhất và chia thành 3 nhóm: nhóm cơn đau đột xuất liên quan hoạt động, nhóm cơn đau tự phát, nhóm cơn đau liên quan đến cuối liều opioids kém hiệu quả^[15].

NGUYÊN NHÂN ĐAU ĐỘT XUẤT

Trong đau ung thư, cơn đau đột xuất có thể liên quan trực tiếp đến bệnh ung thư, sự suy nhược do ung thư hoặc phương pháp điều trị ung thư, hoặc rối loạn đồng thời nhiều nguyên nhân^[15].

CƠ CHẾ ĐAU ĐỘT XUẤT

Cơ chế đau đột xuất như đau ung thư liên quan đến cơ chế sinh lý bệnh học và cơ thể học khác nhau. Các cơ chế: đau cảm thụ, đau thân thể bề mặt và đau thân thể trong sâu, đau tạng, và đau thần kinh, thường gặp trong đau xương khi di chuyển. Cơn đau đột xuất có thể có cơ chế sinh lý bệnh khác với cơn đau nền^[16].

ĐẶC TÍNH CƠN ĐAU ĐỘT XUẤT

Tần suất cơn đau đột xuất trung bình 40-70%, các nước nói tiếng anh 80,1%, Bắc và Tây Âu 69,4%, 54,8% ở Nam Phi, Châu Á 45,9%.

Trong một khảo sát quốc tế về đau đột xuất, những nhà lâm sàng đã báo cáo đau đột xuất chiếm khoảng 65%, tỷ lệ này tương đương với tỷ lệ 64% bệnh nhân nhìn nhận đã trải qua đau đột xuất trong hoàn cảnh mà đau nền của họ đã được kiểm soát tốt^[9].

Tần suất trung bình cơn đau đột xuất 4-6 lần/ngày. Hầu hết cơn đau đột xuất là mức độ nặng hơn trên cơn đau nền, một số ít bệnh nhân mô tả nhiều hơn một loại đau đột xuất.

Đặc tính cơn đau đột xuất: trung bình đau đỉnh điểm khoảng 3 phút và thời gian kéo dài trung bình cơn đau 15-30 phút.

Đau dữ dội, thời gian cơn đau ngắn so với cơn đau nền. Cơn đau nền là tình trạng đau ở mức hằng định kéo dài. Một khảo sát 1095 bệnh nhân trên 24 nước cho thấy đau đột xuất thường có thang điểm đau cao và ảnh hưởng chức năng hoạt động bệnh nhân^[3].

20-40% cơn đau liên quan đến vận động, 13-30% liên quan đến cuối liều kém hiệu quả, cơn đau thần kinh đột xuất thường xuất hiện ngắn hơn và thường gặp hơn đau cảm thụ^[15].

TÁC ĐỘNG CƠN ĐAU ĐỘT XUẤT

Bệnh nhân có cơn đau đột xuất thường có mức độ đau chung nặng hơn, ảnh hưởng đến hoạt động của bệnh nhân, gây tăng tỷ lệ lo âu, trầm cảm, mất ngủ, giảm chất lượng sống, các hoạt động xã hội, tăng chi phí điều trị, nằm viện...

Đau đột xuất liên quan đến vận động trong ung thư thường kèm di căn xương là loại đau khó kiểm soát bằng thuốc giảm đau và nhìn chung những bệnh nhân đau đột xuất có liên quan hoạt động chủ ý hay vô ý điều khó đáp ứng tốt với thuốc giảm đau^[14].

KIỂM SOÁT ĐAU ĐỘT XUẤT

Đầu tiên phải kiểm soát đau nền bằng thuốc giảm đau theo giờ theo hướng dẫn giảm đau ba bậc của tổ chức WHO, tiếp theo sau đó sẽ dung liều cứu hộ (rescue dose) cùng với liều thuốc theo giờ để kiểm soát đau cho bệnh nhân, hướng dẫn cách dung thuốc cho bệnh nhân và gia đình.

Để kiểm soát đau đột xuất cần chiến lược phối hợp đa mô thức trong khi chờ đợi một mô hình kiểm soát lý tưởng. Quan trọng là giải thích cho bệnh nhân và gia đình người bệnh là một phần không thể thiếu^{[7],[15]}.

ĐÁNH GIÁ ĐAU ĐỘT XUẤT

Đánh giá chi tiết các cơn đau đột xuất cũng như cơ chế, loại đau, đánh giá tâm lý... cùng với đánh giá đau nền của bệnh nhân.

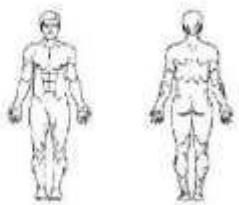
Hướng dẫn của hiệp hội đau Mỹ năm 2005 cũng như Hiệp hội CSGN Châu Âu khuyến cáo đánh giá đau bao gồm tăng xuất xuất hiện cơn đau, khoảng thời gian mỗi cơn đau, cường độ, các yếu tố tiên đoán sự xuất hiện cơn đau, điều trị trước đây và hiện tại cơn đau nền, hiệu quả của điều trị đó. Đánh giá đau cũng nên bao gồm sinh lý bệnh và nguyên nhân gây đau^{[7],[14]}.

Sheet used to document breakthrough (episodic) pain in a UK hospice

Source: Zeppetella G, Ribeiro MDC. Episodic pain in patients with advanced cancer. Am J Hospice Pall Care 2002; 19(4): 267-276.

Patient name: _____ Date: _____

Each pain should be marked on a separate sheet.

<p>Location</p> 	<p>Severity</p> <p>Mild [] []</p> <p>Moderate [] []</p> <p>Severe [] []</p> <p>Excruciating [] []</p>
<p>Type</p> <p>A. No background pain [] []</p> <p>B. Controlled background pain [] []</p> <p>C. Uncontrolled background pain [] []</p> <p>Temporal characteristics</p> <p>Daily frequency: _____</p> <p>Onset: Gradual [] [] Sudden [] []</p> <p>Time course</p> <p>Time to max intensity (minutes) _____</p> <p>Precipitating event</p> <p>None (spontaneous) [] []</p> <p>Incident [] []</p> <p>Non-collisional [] []</p> <p>Predictable</p> <p>Yes [] []</p> <p>No [] []</p>	<p>D. No scheduled analgesia [] []</p> <p>1. Insufficient scheduled analgesia [] []</p> <p>2. Sufficient scheduled analgesia [] []</p> <p>Weekly frequency (if less than daily): _____</p> <p>Total duration (minutes): _____</p> <p>Pathophysiology</p> <p>Somatic [] []</p> <p>Visceral [] []</p> <p>Neuropathic [] []</p> <p>Mixed [] []</p> <p>Unknown [] []</p> <p>Etiology</p> <p>Disease related [] []</p> <p>Treatment related [] []</p> <p>Unrelated to disease/treatment [] []</p>

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

Những phương pháp điều trị chủ yếu cho những nguyên nhân gây đau đã biết.

Đau xương: Xạ trị, đồng vị phóng xạ, Biphosphonates.

Hóa trị, liệu pháp nội tiết giảm nhẹ với những bệnh ung thư còn đáp ứng.

Phẫu thuật giảm nhẹ: cố định xương gãy, cố định cột sống với những bệnh nhân di căn xương thất bại với xạ trị, phẫu thuật giảm nhẹ trong tất ruột...

Phát huy tối đa liệu pháp dùng thuốc giảm đau^{[7],[13],[14],[22]}.

Sử dụng ba bậc thang kiểm soát đau của WHO kiểm soát đau nền, chú ý không gây ngủ bệnh nhân do tăng liều kiểm soát đau nền để kiểm soát đau đột xuất.

Một số bệnh nhân thay đổi khoảng cách liều để kiểm soát đau đột xuất do cuối liều kém hiệu quả (ví dụ fentanyl dán 48 giờ thay vì 72 giờ, hoặc Morphine viên kéo dài dung mỗi 8 giờ thay vì mỗi 12 giờ...).

Tùy thuộc cơ chế đau đột xuất sử dụng thêm các nhóm thuốc hỗ trợ: NSAIDs, Dexamethasone trong đau xương, viêm niêm mạc hay đau viêm căng bao gan, màng phổi, phúc mạc... hoặc đau thần kinh: chống trầm cảm, chống co giật, Ketamine đối vận thụ thể NMDA... Các nhóm thuốc hỗ trợ chống co thắt ruột, bàng quang (hyoscine butyrbromide), co thắt cơ (seduxen, baclofen)...

Sử dụng liều cứu hộ "rescue dose" liều thuốc opioids được tính bằng 10% tổng liều opioids trong 24 giờ. Một số trường hợp nên dò liều liều cứu hộ.

Thuốc cứu hộ bao gồm những đặc tính sau

Hấp thụ nhanh, đạt đỉnh hiệu quả giảm đau nhanh.

Thời gian tác dụng ngắn nhưng đủ để kiểm soát đau đột xuất.

Tác dụng phụ ít.

Sử dụng an toàn.

Bảng so sánh thời gian tác dụng thuốc theo đường dùng

Đường dùng	Thời gian đạt đỉnh giảm đau	Thời gian hiệu quả giảm đau
Morphine uống tác dụng nhanh	30 phút	4 giờ
Morphine: TM	5 phút	1-2 giờ

Morphine: TDD	10-15 phút	3-4 giờ
Fentanyl: niêm mạc miệng, mũi	5-15 phút	1-2 giờ

Opioid dùng đường tiêm tĩnh mạch hiệu quả nhanh nhất và thời gian tác dụng ngắn, nếu có sẵn thì bệnh nhân dùng bơm tiêm tự kiểm soát đau (PCA: patient control analgesia) cho phép giảm cơn đau đột xuất nhanh và kiểm soát đau nền khi bệnh nhân không thể dùng thuốc đường uống.

Một số thuốc dùng đường niêm mạc mũi, niêm mạc hốc miệng giúp thuốc hấp thu trực tiếp vào hệ thống tuần hoàn không qua đường ruột và được chuyển hóa ở gan nên tác dụng sẽ nhanh hơn phù hợp trong kiểm soát đau đột xuất, các chế phẩm opioids này được gọi là nhóm tác dụng nhanh (Rapid onset opioids ROO) như Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) vừa tác dụng nhanh cùng với thời gian tác dụng ngắn^[4]. Thực tế tại Việt Nam chưa có opioids dạng này nên morphine đường tiêm vẫn là lựa chọn phù hợp và hiệu quả cùng với chi phí thấp nhất trong kiểm soát cơn đau đột xuất. Một nghiên cứu trên 48 bệnh nhân ung thư cho thấy với Morphine tiêm tĩnh mạch liều 20% tổng liều Morphine uống trong ngày giúp kiểm soát hiệu quả đau đột xuất, an toàn khi dùng và chi phí thấp^[7].

Các thuốc khác sử dụng kiểm soát đau đột xuất

Gây ngủ tạm thời bằng Midazolam tiêm dưới da: những trường hợp đau đột xuất nặng, khó kiểm soát, gãy xương bệnh lý. Tiền mê với Ketamine liều dưới da 20-40mg cho những bệnh nhân đau đột xuất dự báo được như thay băng khó khăn, thay đổi tư thế trên bệnh nhân gãy xương dài...

Phương pháp giảm đau can thiệp: phong bế thần kinh ngoại biên, trung ương (trong màng tủy, ngoài màng cứng...)^[15].

KIỂM SOÁT KHÔNG DÙNG THUỐC

Nhiều yếu tố: Chườm nóng, nằm nghỉ, thay đổi tư thế phù hợp, massage, thư giãn, làm xao nhãng, vật lý trị liệu. Phương pháp này cũng có hiệu quả khi bệnh nhân có những cơn đau đột xuất không tiên liệu trước được và khi đó sử dụng các phương pháp không dùng thuốc giúp bệnh nhân bớt đau trong khi chờ đợi hiệu quả thực sự của thuốc giảm đau đem lại.

TÓM LẠI

Đau đột xuất là một thách thức trong kiểm soát đau bằng bậc thang của WHO.

Tần suất từ 40-70% trong đau ung thư.

Đặc trưng bởi khởi phát nhanh với khoảng thời gian cơn đau ngắn.

Với những thuốc giảm đau thích hợp nhất là opioids có thể giúp kiểm soát cơn đau đột xuất. Nên quan tâm đến nhóm opioids tác dụng nhanh (ROO) thường là các chế phẩm fentanyl sử dụng qua đường qua niêm mạc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2006). "Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ đối với người bệnh ung thư và AIDS", Nhà xuất bản y học, tr.1-29.
2. Atallah JN (2011). "Management of cancer pain". *Essentials of pain management*, Springer, pp 597-627
3. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK et al. Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18 (3):177-183.
4. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91(1-2):123-130.
5. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(5):406-411.
6. Fortner BV, Demarco G, Irving G, et al. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2003; 2: 9-18
7. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94(3):832-839.
8. Miaskowski C, Cleary J, Burney R, et al. Guidelines for the management of cancer pain in adults and children. *APS Clinical Practice Guidelines Series, No. 3*, Glenview, IL: American Pain Society, 2005.
9. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
10. Green K, Kinh L N, Khue L N (2006). "Palliative Care in Vietnam: Findings from a Rapid Situation Analysis in Five Provinces". Hanoi: Ministry of Health.
11. Kathleen M Foley, (2010), "Acute and chronic cancer pain syndromes". *Oxford text book of Palliative Care*, Oxford University Press.
12. Ministry Of Health (2006), *Guidelines on palliative care for cancer and AIDS patients*, Medical Publishing House, Hanoi, pp.1, 4-35.
13. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
14. Sebastiano Mercadante (2010). "Breakthrough pain", *Cancer pain: Assessment and management*, Cambridge University Press, pp 506-513.
15. Shirley H Bush (2006). "Episodic pain". *Text book of palliative medicine*, Edward Anord, London, 1st edition, pp 505-512.
16. Urch CE, (2010). "Pathophysiology of cancer pain". *Palliative Medicine*, Saunders Elsevier, pp 1378-1435.
17. World Health Organization (2000). "Definition of Palliative Care". Geneva: WHO. (<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>).
18. J. Boceta (2016). "Consensus and controversies in the definition, assessment, treatment and monitoring of BTcP: results of a Delphi study". *Clin Transl Oncology* 18, pp 1088-1097.
19. Augusto Caraceni (2013). "Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer" *JNCCN Vol 11 supplement 1*.
20. Renato Vellucci (2017). "Assessment and treatment of breakthrough cancer pain: from theory to clinical practice" *Journal of Pain research Vol 10*, pp 2147-2155.
21. Sebastiano Mercadante (2016). "Breakthrough cancer pain: Ten commandments" *Elservier-Value in health* 19 pp 531-536.
22. NCCN Guidelines vesion 1.2018" *Adult Cancer Pain*"

KIẾN THỨC VÀ THÁI ĐỘ CỦA ĐIỀU DƯỠNG VỀ CHĂM SÓC GIẢM NHẸ CHO NGƯỜI BỆNH UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM THÁNG 3/2018 - 4/2018

HOÀNG THỊ MỘNG HUYỀN¹, ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH², QUÁCH THANH KHÁNH³, TRỊNH HỒNG GẮM⁴,
NGUYỄN THỊ TUYẾT NGA⁴, TRẦN KIM NGUYÊN⁴, NGUYỄN THỊ HỒNG YẾN⁴,
NGUYỄN NGỌC HƯƠNG THẢO⁵, PHAN ĐỖ PHƯƠNG THẢO⁵, ĐẶNG TRẦN NGỌC THANH⁶

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát kiến thức và thái độ của Điều dưỡng (ĐD) về Chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) cho người bệnh ung thư (UT).

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 196 ĐD đang công tác tại 15 khoa lâm sàng tại BVUB, Tp.HCM năm 2018. Phương pháp chọn mẫu phân tầng. Sử dụng bộ câu hỏi (BCH) để thu thập số liệu. Thống kê mô tả được sử dụng để phân tích số liệu.

Kết quả: 61.2% ĐD có kiến thức về CSGN ở mức trung bình, 4.1% ĐD có kiến thức tốt về CSGN và 34.7% ĐD có kiến thức kém về CSGN; điểm trung bình thái độ của ĐD về CSGN đạt ở mức trung bình ($\bar{X} = 3.32$, $SD = 0.46$).

Kết luận/Kiến nghị: Tỷ lệ ĐD có kiến thức đúng về CSGN thấp và thái độ ĐD về CSGN ở mức trung bình. Bệnh viện cần tăng cường các chương trình đào tạo liên tục về CSGN cho đội ngũ ĐD lâm sàng tại bệnh viện nhằm cải thiện hiệu quả chăm sóc, nâng cao chất lượng sống người bệnh, đặc biệt là các BN giai đoạn cuối.

Từ khóa: Kiến thức, thái độ, chăm sóc giảm nhẹ, Điều dưỡng.

ABSTRACT

Knowledge and attitude of oncology nurses toward palliative care for cancer patients at Oncology Hospital In Ho Chi Minh City

Objective: To investigate knowledge and attitude among nurses toward palliative care for cancer patients

Method: A cross – sectional study conducted in 196 nurses working in 15 wards of Oncology hospital in Ho Chi Minh City. Questionnaire was used for data collection. Descriptive statistic were used for data analysis.

Results: Of the total participants, 61.2% nurses had moderate knowledge, 4.1% nurses had good knowledge and 34.7% nurses had poor knowledge toward palliative care; Attitude of nurses towards palliative care is at moderate level ($\bar{X} = 3.32$, $SD = 0.46$).

Conclusion/implication: The hospital need to increase the number of continuing medical education (CME) for nurses in order to improve health care efficiency and quality of life, especially in the end of life patients.

Keyword: Knowledge, Attitude, Palliative Care, Nurse.

¹ ĐDKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

³ ThS.BSCKII. Trưởng Phòng Kế hoạch Tổng hợp, kiêm Trưởng Khoa Chăm sóc giảm nhẹ – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ CNDD. Điều dưỡng Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ ThS.BS. Bác sĩ Điều trị Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁶ TS.ĐD. Phó Trưởng Bộ môn Điều dưỡng Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chăm sóc giảm nhẹ (Palliative care, CSGN) là một lĩnh vực y học mới rất được quan tâm hiện nay, và đặc biệt cần thiết trong lĩnh vực điều trị UT^[1]. Theo Tổ chức y tế thế giới (WHO), CSGN là một phần thiết yếu của việc chăm sóc điều dưỡng (ĐD) góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống của BN đang đối mặt với vấn đề sức khỏe đe dọa đến tính mạng. ĐD có thể ngăn ngừa và làm giảm gánh nặng mà người bệnh chịu đựng bằng cách nhận biết sớm, đánh giá toàn diện, điều trị đau và các vấn đề khác bao gồm thể lực, tâm lý xã hội và tinh thần. Việc phát triển CSGN có hiệu quả, chi phí thấp, dễ tiếp cận sẽ giúp cho người bệnh những chăm sóc cần thiết cuối đời^[2].

Nhận thức được tầm quan trọng của CSGN, Bệnh viện Ung Bướu (BVUB) Thành phố Hồ Chí Minh (TP.HCM) đã thành lập Khoa CSGN từ tháng 1/2011 nhằm cung cấp dịch vụ CSGN một cách chuyên nghiệp và rộng khắp từ bệnh viện đến các cơ sở chăm sóc sức khỏe tuyến cơ sở và tại nhà. Trong thời gian qua, với sự giúp đỡ của chuyên gia quốc tế, một số đợt hội thảo đã được tiến hành nhằm nâng cao kiến thức của các nhân viên y tế về CSGN như tiến trình chết bình thường, chăm sóc cận tử và cách kiểm soát triệu chứng, dùng thuốc và các can thiệp xâm lấn. ĐD đóng vai trò quan trọng trong CSGN cho người bệnh UT và gia đình, tuy nhiên cho đến hiện tại chưa có một nghiên cứu nào được tiến hành một cách hệ thống nhằm đánh giá kiến thức và thái độ của ĐD về vấn đề này. Chính vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá kiến thức và thái độ của ĐD về chăm sóc giảm nhẹ tại các khoa lâm sàng của BVUB TP. HCM”.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Khảo sát tỷ lệ ĐD có kiến thức và thái độ đúng về CSGN tại các khoa lâm sàng của BVUB, TP.HCM.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Thiết kế nghiên cứu**

Mô tả cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu

196 ĐD đang công tác tại 15 khoa lâm sàng của BVUB, TP.HCM trong thời gian nghiên cứu.

Tiêu chí chọn mẫu:

ĐD trực tiếp chăm sóc BN tại 15 khoa lâm sàng; Có trình độ trung cấp trở lên; Đồng ý tham gia nghiên cứu; Hoàn tất bộ câu hỏi.

Công cụ thu thập số liệu

Tham khảo BCH “The palliative care quiz for nursing (PCQN)”, đánh giá kiến thức ĐD về CSGN được hình thành và phát triển bởi ROSS MM, McDonald B và McGuinness J. thông qua một hội nghị do Hiệp hội ĐD Đại học Ottawa^[3]; tham khảo BCH “Frommel Attitude Toward Care of the Dying, FATCOD” được phát triển bởi Frommel^[4]; Sử dụng và cải tiến BCH của Nguyễn Thúy Ly qua nghiên cứu trên Điều dưỡng tại Hà Nội^[5]. BCH gồm 3 phần.

Phần 1. Thông tin đối tượng tham gia

khảo sát các đặc điểm nhân khẩu học của ĐD gồm có 06 câu hỏi tìm hiểu về tuổi, giới, đơn vị công tác, trình độ chuyên môn, thời gian thực hành lâm sàng, mức độ tiếp cận CSGN

Phần 2. Bộ câu hỏi Kiến thức ĐD về CSGN

Gồm 20 câu hỏi, đánh giá kiến thức ĐD trên các nội dung (a) triết học và nguyên tắc của CSGN (4 câu), (b) quản lý đau và các triệu chứng khác (13 câu), và (c) các khía cạnh tâm lý xã hội của chăm sóc (3 câu). Mỗi câu hỏi có ba ý kiến trả lời: “Đúng”, “Sai”, hoặc “Không biết câu trả lời”. Câu trả lời “Đúng” được 1 điểm; “Sai”, hoặc “Không biết câu trả lời” là điểm 0. Điểm số càng cao cho biết kiến thức tốt hơn như kiến thức kém (<50%), kiến thức trung bình (50 - <75%), kiến thức tốt (≥75%). Độ tin cậy của bộ câu hỏi trong nghiên cứu này là 0.93^[3].

Phần 3. Bộ câu hỏi thái độ ĐD về CSGN

Gồm 30 câu hỏi, hai phần ba các mục liên quan trực tiếp đến thái độ của ĐD đối với bệnh nhân đang hấp hối và một phần ba các hạng mục liên quan trực tiếp đến thái độ đối với các thành viên trong gia đình bệnh nhân với lĩnh vực: nhận thức (12 câu), tình cảm (9 câu); sự chết và gia đình bệnh nhân (9 câu). Công cụ này sử dụng thang điểm Likert 5 điểm; nghĩa là 1 (Rất không đồng ý), 2 (Không đồng ý), 3 (Không chắc chắn), 4 (Đồng ý) đến 5 (Rất đồng ý). Điểm số cao hơn thể hiện thái độ tích cực hơn đối với việc chăm sóc cho bệnh nhân sắp chết. Điểm thái độ được tính như sau: thái độ không thích hợp (<50%); thái độ trung bình (50 - <75%) và thái độ tốt (≥75%) trên tổng số điểm. Độ tin cậy của bộ câu hỏi trong nghiên cứu này là 0.716^[5].

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này được tiến hành sau khi Hội đồng Khoa học kỹ thuật và công nghệ, Hội đồng đạo đức bệnh viện đồng ý. Trong phiếu nghiên cứu không thu thập họ và tên của người tham gia nghiên cứu, đảm bảo tính bảo mật của người tham gia.

Phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

Thống kê mô tả: Sử dụng tần số, tỷ lệ %, giá trị trung bình cộng và độ lệch chuẩn (SD), được sử dụng để mô tả các biến số nhân khẩu học, kiến thức, thái độ của Điều dưỡng về CSGN.

KẾT QUẢ

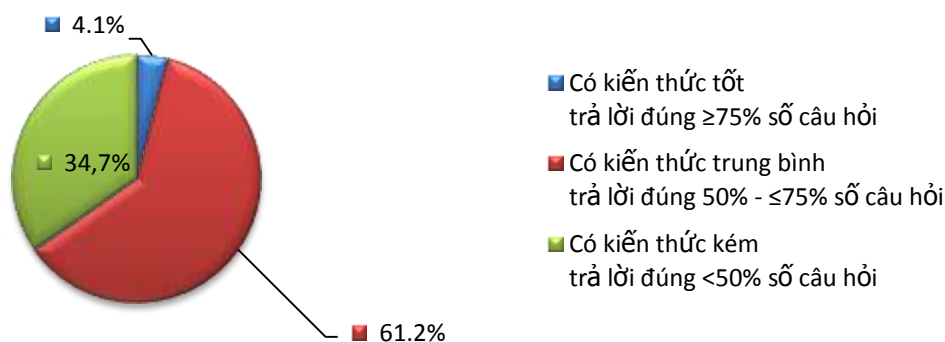
Thông tin của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Bảng 1 cho thấy độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 33 ($\bar{X} = 33.6$, SD = 9.17), 86.2% đối tượng là nữ; 70.4% là ĐD trung cấp; 25.5% CNDD và sau đại học 4.1%. 65.3% đối tượng có thời gian làm việc trên 5 năm. Về kinh nghiệm tham gia các lớp tập huấn, 67.9% ĐD chưa được tập huấn về CSGN; 63.8% chưa được tập huấn về đau và 50.5% ĐD không biết về bậc thang giảm đau của WHO chiếm 5%.

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu về giới tính, tuổi, trình độ chuyên môn và thời gian thực hành lâm sàng và tập huấn (n = 196)

Biến số	Tần số	Tỷ lệ (%)	
Giới	Nam	27	13.8
	Nữ	169	86.2
Tuổi (33.6 , SD = 9.17)			
Trình độ chuyên môn	Trung cấp	138	70.4
	CNDD	50	25.5
	Sau đại học	8	4.1
Thời gian thực hành lâm sàng	< 1 năm	6	3.1
	Từ 1-5 năm	62	31.6
	> 5 năm	128	65.3
Tập huấn về CSGN	Có	62	32.1
	Không	134	67.9
Tập huấn về đau	Có	71	36.2
	Không	125	63.8
Tập huấn bậc thang giảm đau của WHO	Có	97	49.4
	Không	99	50.5

Kiến thức đúng của ĐD về CSGN



Hình 1. Biểu đồ tỷ lệ kiến thức về CSGN của ĐD

Nhận xét: Biểu đồ 1 và Bảng 2 cho thấy kiến thức ĐD về CSGN ở mức độ trung bình (10.3 ± 2.3 trên tổng số điểm 20). Trong đó, có 61.2% ĐD có kiến thức về CSGN ở mức trung bình, 4.1% ĐD có kiến thức tốt về CSGN và 34.7% ĐD có kiến thức kém về CSGN. Ngoài ra, Bảng 2 cho thấy có 88.8% ĐD trả lời đúng “điều quan trọng nhất của gia đình là ở bên cạnh bệnh khi BN hấp hối tử vong”; 87.8% ĐD biết điều trị hỗ trợ đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát đau; 86.2% ĐD biết các biểu hiện đau mạn tính khác với những cơn đau cấp tính; 79.1% ĐD biết đau khổ và đau cơ thể thì giống nhau; 78.1% ĐD biết “Sự tích tụ các mắt mắt khiến không tránh khỏi cảm thấy kiệt sức”; 77.6% ĐD biết “Mức độ tiến triển của bệnh quyết định phương pháp kiểm soát đau” và “lo lắng hoặc mệt mỏi sẽ làm giảm ngưỡng chịu đựng đau”. Ngược lại, một số nội dung ĐD chưa có trả lời đúng (<30%) gồm “Nghiện thuốc khi morphine được sử dụng lâu dài”; “sử dụng giả dược là phù hợp trong điều trị một số loại đau”, “Sự mất mát của một quan hệ họ hàng xa sẽ dễ giải quyết hơn”

Bảng 2. Kiến thức đúng của ĐD về CSGN (n = 196)

Kiến Thức	Đúng	
	Tần số	Tỉ lệ
1. Chăm sóc giảm nhẹ chỉ thích hợp trong những tình huống có bằng chứng chuyển biến xấu	121	61.7
2. Morphine là tiêu chuẩn được sử dụng để so sánh tác dụng giảm đau của các opioid khác	152	77.6
3. Mức độ tiến triển của bệnh quyết định phương pháp kiểm soát đau.	49	25
4. Điều trị hỗ trợ đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát đau.	172	87.8
5. Điều quan trọng nhất của gia đình là ở bên cạnh bệnh khi bệnh nhân hấp hối tử vong	174	88.8
6. Sử dụng opioid nên theo một chế độ sử dụng thuốc nhuần nhuyễn	135	68.9
7. Trong những ngày cuối đời, lo mơ do rối loạn điện giải có thể làm giảm nhu cầu sử dụng thuốc an thần	122	62.2
8. Nghiện thuốc là một vấn đề chính khi morphine được sử dụng lâu dài để quản lý cơn đau	47	24
9. Việc cung cấp dịch vụ CSGN đòi hỏi sự tách rời cảm xúc	33	16.8
10. Trong giai đoạn cuối của bệnh, những loại thuốc có thể gây ức chế hô hấp vẫn có thể được sử dụng để điều trị khó thở nặng	103	52.6
11. Đàn ông thường chấp nhận sự mất mát nhanh hơn phụ nữ	87	44.4
12. Triết lý của CSGN phù hợp với triết lý điều trị tích cực	66	33.7
13. Việc sử dụng giả dược là phù hợp trong điều trị một số loại đau	50	25.5
14. Khi sử dụng liều cao, codeine gây buồn nôn và nôn nhiều hơn morphine	108	55.1
15. Đau khổ và đau cơ thể thì giống nhau	155	79.1
16. Demerol không phải là một thuốc giảm đau hiệu quả trong việc kiểm soát đau mạn tính	82	41.8
17. Sự tích tụ các mất mát khiến cho nhân viên CSGN không tránh khỏi cảm thấy kiệt sức	153	78.1
18. Các biểu hiện đau mạn tính khác với những cơn đau cấp tính	169	86.2
19. Sự mất mát của một quan hệ họ hàng xa sẽ dễ giải quyết hơn mất sự mất mát của một quan hệ họ hàng gần, thân thiết	44	22.4
20. Lo lắng hoặc mệt mỏi sẽ làm giảm ngưỡng chịu đựng đau	152	77.6
Tổng kiến thức (10.3 ± 2.3)		

Thái độ về CGGN của ĐD

Bảng 3. Thái độ về CGGN của ĐD (n=196)

Thái độ về CSGN	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Mức độ
Thái độ liên quan đến nhận thức	1.10 – 4.50	3.35 ± 0.51	Trung bình
Thái độ liên quan đến tình cảm	1.22 – 4.44	3.12 ± 0.61	Trung bình
Thái độ liên quan đến sự chết	1.44 – 4.56	3.50 ± 0.47	Trung bình

Tổng điểm thái độ về CSGN 3.32 ± 0.46 Trung bình

Nhận xét: Bảng 3 cho thấy thái độ của ĐD về CSGN ở mức độ trung bình ($\bar{X} = 3.32, SD = 0.46$). Trong đó thái độ liên quan đến sự chết đạt điểm cao nhất ($\bar{X} = 3.50, SD = 0.47$); kế đến là thái độ liên quan đến nhận thức ($\bar{X} = 3.35, SD = 0.51$), và thấp nhất là thái độ liên quan đến tình cảm ($\bar{X} = 3.12, SD = 0.61$). Trong đó ý thức được “Gia đình nên quan

tâm tới việc giúp người sắp mất có được thời gian còn lại tốt đẹp nhất” là cao nhất ($\bar{X} = 4.20$, $SD = 0.99$); Thái độ “muốn trốn chạy khi người bệnh đã mất” và không muốn liên can đến BN “Khi một BN gần mất, những người chăm sóc ngoài gia đình nên ngừng liên can tới BN” là thấp nhất ($\bar{X} = 2.33$, $SD = 1$).

BÀN LUẬN

Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu là 33.5 (± 9.1), cao nhất là 58 tuổi và thấp nhất là 23 tuổi, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thúy Ly, Hà Nội (từ 21-55 tuổi), với 251 ĐD làm việc tại 3 Bệnh viện điều trị ung bướu tại Hà Nội là BV. K Hà Nội, BVUB Hà Nội và Bệnh viện Bạch Mai nghiên cứu ($\bar{X} = 30.98$, $SD = 7.09$)^[5].

Tỷ lệ nữ trong nghiên cứu này nhiều hơn nam khoảng 6 lần, với trình độ chuyên môn ĐD trung cấp chiếm đa số 70.4%. Kết quả này có cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thúy Ly, Hà Nội tại 3 bệnh viện ở Hà Nội, Việt Nam với 251 đối tượng tham gia nghiên cứu (60.8%)^[5]. Thời gian làm việc trên 5 năm tại BVUB chiếm tỉ lệ cao nhất 65.3%. Điều này cho thấy các ĐD tham gia trong nghiên cứu cũng có kinh nghiệm chăm sóc trong lĩnh vực ung thư nhưng nghiên cứu cũng chỉ ra việc tập huấn về CSGN nói chung (32.1%) và tập huấn về đau nói riêng rất khiêm tốn (36.2%). Kết quả này cho thấy sự quan tâm cập nhật về kiến thức CSGN cơ bản chưa đúng mức, ĐD biết và không biết về bậc thang giảm đau của WHO thì tương đương nhau (49.5% và 50.5%).

Kiến thức của ĐD về CSGN

Kết quả nghiên cứu cho thấy kiến thức ĐD về CSGN đạt mức độ tốt chỉ có 4% và 61% đạt mức độ trung bình. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Fernandes thực hiện tại Mangalore, Ấn Độ trên sinh viên ĐD về CSGN; với 4% đạt mức độ tốt và đạt mức độ trung bình 68%^[6]. Tuy vậy, kết quả của nghiên cứu này thấp hơn với 1 số nghiên cứu của Ayed năm 2015 khảo sát trên ĐD tại phía Bắc, Palestine và tìm ra rằng 33,3% ĐD có kiến thức trung bình và 20,8% ĐD có kiến thức tốt về CSGN^[7]. Tuy nhiên, cao hơn kết quả nghiên cứu của Sorifa và Mosphea (2014) trên 100 ĐD tại bệnh viện của thành phố Guwahati, Assam với 79% không đủ kiến thức, 21% có kiến thức vừa đủ và không có ĐD nào có kiến thức đầy đủ về CSGN^[8].

Thái độ liên quan đến việc chăm sóc BN cận tử

Thái độ của ĐD về CSGN ở mức độ trung bình ($\bar{X} = 3.32$, $SD = 0.46$). Trong đó thái độ liên quan đến sự chết đạt điểm cao nhất; kế đến là thái độ liên quan đến nhận thức, và thấp nhất là thái độ liên quan đến tình cảm. Kết quả của nghiên cứu này khác với nghiên cứu của Youssef và cộng sự thực hiện trên 100 điều dưỡng làm việc tại một số bệnh viện tại thành phố Taif, Ả-rập Xê-út năm 2015 với 83% có thái độ tích cực về chăm sóc cận tử^[9].

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Qua khảo sát kiến thức, thái độ về CSGN cho BN Ung thư của 196 ĐD tại 15 Khoa lâm sàng tại BVUB TP.HCM, chúng tôi có một số nhận xét sau:

61.2% ĐD có kiến thức về CSGN ở mức trung bình, 4.1% ĐD có kiến thức tốt về CSGN và 34.7% ĐD có kiến thức kém về CSGN.

Thái độ về CSGN đạt mức độ trung bình ($\bar{X} = 3.32$, $SD = 0.46$).

Kiến nghị:

Cần thiết phát triển nghiên cứu này với cỡ mẫu lớn hơn nhằm đưa ra kết quả có tính thuyết phục cao hơn mang tính đại diện cho bệnh viện.

Bệnh viện cần tăng cường các chương trình đào tạo liên tục về CSGN cho đội ngũ ĐD lâm sàng tại bệnh viện nhằm cải thiện hiệu quả chăm sóc, nâng cao chất lượng sống người bệnh, đặc biệt là các BN giai đoạn cuối.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Cancer. 2017 [07/07/2017]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
2. Andershed B. Relatives in end-of-life care—part 1: A systematic review of the literature the five last years, January 1999–February 2004. *Journal of clinical nursing*. 2006; 15 (9):1158-69.
3. M Ross M, McDonald B, McGuinness J. The palliative care quiz for nursing (PCQN): the development of an instrument to measure nurses' knowledge of palliative care. *Journal of advanced nursing*. 1996; 23 (1):126-37.
4. Frommelt KH (2003) Attitudes toward care of the terminally ill (1):13-22, doi:10.1177/104990910302000108 Gama G, Barbosa F, Vieira M (2012) Factors influencing

- nurses ' attitudes toward death. *Int Palliat Nurs* 18(6): 267-73
5. Nguyen LT, Yates P, Osborne Y. Palliative care knowledge, attitudes and perceived self-competence of nurses working in Vietnam. *Int J Palliat Nurs*. 2014; 20 (9):448-56.
 6. Kulkarni VR, Kulkarni RV. Awareness of palliative care medicine among medical and health care students. *International Journal of Advances in Medicine*. 2017.
 7. Ayed A, Sayej S, Harazneh L, Fashafsheh I, Eqtaif F. The Nurses' Knowledge and Attitudes towards the Palliative Care. *Journal of Education and Practice*. 2015; 6 (4):91-9.
 8. Sorifa B, Mosphea K. Knowledge and Practice of Staff Nurses on Palliative Care. 2014.
 9. Youssef H, Mansour M, Al-Zahrani S, Ayasreh I, Abd El-Karim R. Prioritizing Palliative Care: Assess Undergraduate Nursing Curriculum, knowledge and Attitude among Nurses Caring End-of-Life Patients. *European Journal of Academic Essays*. 2015; 2 (2): 90-101.

NHẬN THỨC VỀ LỢI ÍCH, RÀO CẢN VÀ THỰC TRẠNG TƯ VẤN VỀ DINH DƯỠNG CỦA ĐIỀU DƯỠNG CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN THỊ KIM HỒNG¹, ĐẶNG TRẦN NGỌC THANH², PHẠM THỊ HẢI HƯƠNG¹,
DƯƠNG THỊ NGỌC NHUNG¹, NGUYỄN THỊ LỆ THU¹, TRẦN THỊ NGỌC THUẬN³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nhận thức về lợi ích, rào cản và thực trạng tư vấn dinh dưỡng của điều dưỡng (ĐD) cho bệnh nhân (BN) ung thư tại các khoa lâm sàng Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh (BVUB TP.HCM) tháng 5/2018.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang. Nghiên cứu tiến hành trên 210 điều dưỡng (ĐD) đang công tác tại 15 khoa lâm sàng BVUB tham gia nghiên cứu trong tháng 5/2018. Phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên phân tầng. Công cụ thu thập là bộ câu hỏi. Thống kê mô tả được sử dụng để phân tích số liệu.

Kết quả:

1. Thực trạng tư vấn dinh dưỡng của ĐD cho BN:

Gần 50% ĐD đều cho rằng bác sĩ là người chịu trách nhiệm chính đối với việc tư vấn dinh dưỡng cho BN và tư vấn trong suốt tất cả giai đoạn điều trị ung thư (trước, trong và sau khi điều trị). 62.9% ĐD nhận thấy tư vấn dinh dưỡng cho BN khi BN có nhu cầu.

2. Nhận thức của ĐD về lợi ích việc tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư tại các khoa lâm sàng BVUB TP.HCM:

Điều dưỡng cho rằng việc ăn uống lành mạnh giúp cải thiện cân nặng (97.1%), cải thiện sức khỏe tinh thần (96.7%), cải thiện chất lượng cuộc sống (96.1%), cải thiện hoạt động sinh hoạt hàng ngày (90.5%), và giảm nguy cơ mắc các bệnh mạn tính khác (80%) đối với BN ung thư.

3. Nhận thức về rào cản của ĐD trong việc tư vấn dinh dưỡng cho BN:

Hơn 85% điều dưỡng cho rằng rào cản ảnh hưởng đến tư vấn dinh dưỡng: không đủ thời gian tư vấn dinh dưỡng cho BN, quá tải công việc, thiếu phương tiện thực hiện tư vấn, thiếu kiến thức về dinh dưỡng cho người bệnh ung thư. Ngoài ra còn có những rào cản khác như: phòng ốc chật hẹp, thiếu sự hỗ trợ đồng nghiệp, thiếu tự tin về năng lực, khả năng giao tiếp hạn chế, BN hoặc thân nhân không tin tưởng (chiếm trên 60%).

Kết luận/ kiến nghị: 96 ĐD cho rằng bác sĩ giữ vai trò trong việc tư vấn dinh dưỡng cho BN (45.7%); >90% ĐD nhận thấy được lợi ích việc tư vấn giúp BN cải thiện cân nặng, cải thiện sức khỏe tinh thần và chất lượng cuộc sống; quá tải công việc và thiếu thời gian là những rào cản lớn nhất ảnh hưởng tư vấn dinh dưỡng cho BN.

Từ khóa: Nhận thức, lợi ích, rào cản, tư vấn về dinh dưỡng, ung thư.

ABSTRACT

Objective: To investigate nurses' awareness of benefits, barriers and current practice of nutrition consultation for cancer patients (pts) among clinical departments at Ho Chi Minh City Oncology Hospital (HCMOH) during one month, May of 2018.

Method: Descriptive cross-sectional study. The study was conducted in 210 nurses whom are working at 15 clinical departments at HCMOH that agree to participate in May, 2018. The sampling method is random

¹ CNĐD Khoa Xạ 3-Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² Khoa Điều Dưỡng Kỹ thuật Y Học Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

³ ĐĐCKI Điều dưỡng Trường Khoa Xạ 3-Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

stratified sampling. A questionnaire is used for collecting data. Descriptive statistic method is used to analyze data.

Results:**1. Nurses' current practice of nutrition consultation for patients**

Almost 50% of nurses assume that nutrition consultation is responsibility of doctors across all stages of cancer treatment (before, during and after treatment). 62,9% of nurses aware that patients require nutrition consultation when needed.

2. Nurses' awareness of benefits from nutrition consultation for cancer patients among clinical departments at HCMOH:

Nurses assume that healthy diet help to improve weight (97.1%), improve mental health (96.7%), improve quality of life (96.1%), improve activities of daily living (90.5%), and decrease risk of other chronic illnesses (80%) for cancer patients.

3. Nurses' awareness of barriers to nutrition consultation for cancer patients:

More than 85% of nurses assume that the barriers to nutrition consultation are: not enough time allowed for nutrition consultation to patients, overloading work, lack of materials required for consultation activity, lack of knowledge in nutrition for cancer patients. Moreover, other barriers are: narrow room space, lack of support from colleagues, lack of confidence in competency, lack of communication skills, lack of trust from patients and family members (more than 60%).

Conclusion/ Recommendation: 96 nurses assume that nutrition consultation for patients is responsibility of doctors (45.7%); >90% of nurse aware of benefits from consultation may help to improve weight, mental health and quality of life; overloading work and lack of time are the most critical barriers that interfere nutritional consultation for patients.

Key words: awareness, benefits, barriers, nutritional consultation, oncology/ cancer

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dinh dưỡng (DD) là một trong những yếu tố chính trong hỗ trợ bệnh nhân (BN) ung thư, dinh dưỡng ảnh hưởng đến sự tiến triển của bệnh, sự đáp ứng và phục hồi sau điều trị^[2]. Hầu hết các điều dưỡng (ĐD) có thái độ tích cực trong việc tư vấn dinh dưỡng để thúc đẩy việc ăn uống hợp lý cho bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị và tin rằng chế độ dinh dưỡng hợp lý sẽ mang lại nhiều lợi ích cho BN^[4]. Tuy nhiên có một số ít ĐD cho rằng việc tư vấn dinh dưỡng không phải là nhiệm vụ chính của ĐD^[4].

Kiến thức của ĐD về dinh dưỡng đóng vai trò quan trọng trong việc chăm sóc BN giúp BN cải thiện sức khỏe, đáp ứng tốt với điều trị^[1]. Tuy nhiên việc đánh giá và tư vấn dinh dưỡng còn gặp nhiều rào cản.

Theo nghiên cứu của Petra và cộng sự (2015) một số rào cản ảnh hưởng đến công tác tư vấn tăng cường dinh dưỡng cho BN là thiếu thời gian, thiếu phương tiện, thiếu chuyên môn, diễn tiến bệnh ung thư và thiếu kiến thức^[4].

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Khảo sát nhận thức của ĐD về lợi ích việc tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư tại các khoa lâm sàng BVUB TP.HCM tháng 5/2018.

2. Khảo sát nhận thức về rào cản của ĐD trong việc tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư tại các khoa lâm sàng BVUB TP.HCM tháng 5/2018.

3. Đánh giá thực trạng tư vấn dinh dưỡng của ĐD cho BN ung thư tại các khoa lâm sàng BVUB.TPHCM tháng 5/2018.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Phương pháp nghiên cứu**

Mô tả cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu

210 Điều dưỡng đang công tác tại 15 khoa lâm sàng trong BVUB TP.HCM có BN điều trị 24/24h tại khoa tháng 5/2018.

Tiêu chí chọn mẫu

Điều dưỡng viên đang công tác tại 15 khoa lâm sàng trong BVUB TP.HCM theo đối tượng chọn mẫu; điều dưỡng làm công tác chuyên môn, chăm

sóc trực tiếp cho bệnh nhân; sẵn sàng và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chí loại trừ

Không đáp ứng được các tiêu chí chọn; ĐD nghỉ hậu sản; không hoàn tất bộ câu hỏi; ĐD không có mặt tại thời điểm khảo sát (nghỉ phép, nghỉ ốm, ra trực) được hện thêm 2 lần nếu vẫn vắng mặt thì loại khỏi mẫu nghiên cứu.

Công cụ thu thập số liệu

Bộ câu hỏi tự điền gồm 4 phần. Phần 1 (thông tin cá nhân); phần 2 (thực trạng tư vấn dinh dưỡng của ĐD); phần 3 (nhận thức của ĐD về lợi ích của việc ăn uống lành mạnh); và phần 4 (nhận thức về rào cản của ĐD đối với việc tư vấn dinh dưỡng). Bộ câu hỏi phần 2 - 4 được cải tiến dựa trên bộ câu hỏi của Petra và cộng sự (2015) khảo sát trên ĐD về tư vấn dinh dưỡng BN ung thư.

Phần 1: Thông tin cá nhân (7 câu): gồm tuổi, giới tính, khoa làm việc, tình trạng công việc, trình độ học vấn cao nhất, thâm niên công tác, đã từng tập huấn về dinh dưỡng cho BN ung thư hay chưa.

Phần 2: Bộ câu hỏi khảo sát thực trạng tư vấn dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư của ĐD (6 câu). ĐD được yêu cầu tự đánh giá về thực trạng tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư gồm ai là người tư vấn dinh dưỡng cho BN ở giai đoạn điều trị nào, mức độ thường xuyên tư vấn dinh dưỡng, nội dung tư vấn dinh dưỡng, thời gian tư vấn, quy trình/ tài liệu tư vấn. ĐD chọn vào một đáp án cho mỗi câu hỏi (ngoại trừ câu 4 là câu có thể chọn nhiều đáp án).

Phần 3: Bộ câu hỏi khảo sát nhận thức của ĐD về lợi ích của việc ăn uống lành mạnh ở BN ung thư (11 câu). Bộ câu hỏi được đánh giá theo thang điểm Likert từ 1 (hoàn toàn không đồng ý) đến 4 (hoàn toàn đồng ý). Điểm càng cao có nghĩa ĐD có thái độ tích cực đối với việc ăn uống lành mạnh của BN ung thư.

Phần 4: Bộ câu hỏi khảo sát nhận thức về rào cản của ĐD đối với việc tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư (11 câu). Bộ câu hỏi (câu 1-10) được đánh giá theo thang điểm Likert (1 = hoàn toàn không đồng ý, 2 = không đồng ý, 3 = đồng ý, 4 = hoàn toàn đồng ý). Điểm càng cao có nghĩa là việc tư vấn dinh dưỡng của ĐD cho BN ung thư gặp nhiều rào cản. Riêng câu số 11 là câu hỏi mở, ĐD tự điền về những rào cản khác ngoài 10 rào cản trong bộ câu hỏi.

Bộ câu hỏi phần 2 - 4 được dịch theo quy trình từ tiếng Anh sang tiếng Việt bởi một bác sĩ chuyên khoa Ung bướu thông thạo Tiếng Anh và Việt. Sau đó bộ câu hỏi được thông qua 3 chuyên gia am hiểu về lĩnh vực dinh dưỡng cho BN ung thư gồm trưởng

khoa dinh dưỡng, bác sĩ phó khoa dinh dưỡng, bác sĩ dinh dưỡng đang công tác tại Bệnh viện Ung Bướu để đánh giá về tính giá trị (Content validity) của Bộ câu hỏi. Sau đó, Bộ câu hỏi phần 2 - 4 được điều chỉnh cho phù hợp theo góp ý của 03 chuyên gia và khảo sát thử trên 30 ĐD của một số khoa lâm sàng của BVUB TP.HCM để kiểm tra về độ tin cậy. Độ tin cậy của bộ 2 là 0.75, bộ 3 là 0.78.

Các bước tiến hành

Lập danh sách và tên của ĐD tại 15 khoa đủ tiêu chí tham gia nghiên cứu.

Nhóm nghiên cứu sẽ đến các khoa theo phân công và giải thích cho ĐD trưởng khoa về mục tiêu nghiên cứu và xin phép sự hợp tác, hỗ trợ thu thập số liệu.

Nghiên cứu viên giải thích mục tiêu nghiên cứu và mời điều dưỡng viên tại các khoa tham gia. Nếu ĐD đồng ý, họ sẽ được phát bộ câu hỏi và trả lời câu hỏi.

ĐD tham gia nghiên cứu sẽ gửi trả lại bộ câu hỏi cho ĐD trưởng trong ngày sau khi hoàn tất xong. Bộ câu hỏi được đựng trong bao thư dán kín.

Cuối ngày nghiên cứu viên sẽ đến thu bộ câu hỏi từ ĐD trưởng khoa.

Trường hợp các ĐD ra trực hoặc nghỉ phép, không có mặt trong ngày phát bộ câu hỏi sẽ được gửi thu thập vào ngày khác.

ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề cương nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức của bệnh viện.

Giải thích mục tiêu nghiên cứu cho ĐD khi được mời tham gia.

Các đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu và được quyền ngưng tham gia nghiên cứu bất kì lúc nào.

Thông tin của người tham gia nghiên cứu được đảm bảo bí mật và chính xác, không chỉnh sửa.

Nghiên cứu khảo sát không ảnh hưởng đến sự an toàn của ĐD.

Bộ câu hỏi được lưu trữ an toàn sau khi thu thập và được hủy sau khi công bố đề tài.

XỬ LÝ SỐ LIỆU

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0

Thống kê mô tả (tần số, %, độ lệch chuẩn, trung bình) để phân tích đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu.

KẾT QUẢ

Nhóm nghiên cứu có 210 bộ câu hỏi phát ra và thu về được đủ 210 bộ câu hỏi trả lời hoàn chỉnh, kết quả thu được như sau:

Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu (n=210)

	n = 210	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Tuổi: (\bar{X} = 33 ; SD =8.478)			
≤ 25		19	9
26 - 35		133	63.3
36 - 45		34	16.2
≥ 46		24	11.4
Giới tính:			
Nam		24	11.4
Nữ		186	88.6
Khoa làm việc			
Chăm sóc giảm nhẹ		13	6.2
Khối xạ		47	22.4
Khối ngoại		66	31.4
Khối nội		84	40
Tình trạng công việc			
Hợp đồng		39	18.6
Biên chế		171	81.4
Trình độ học vấn			
Trung cấp		147	70
Cao đẳng		1	0.5
Đại học		57	27.1
Thạc sĩ/ Chuyên khoa I		5	2.4
Thâm niên công tác			
(\bar{X} = 10.63; SD =8.284)			
≤ 5		73	34.8
6 - 15		92	43.8
16 - 25		25	11.9
≥ 26		20	9.5
Tham gia mạng lưới dinh dưỡng (DD) hay chưa			
Có		44	21
Chưa		166	79

Nhận xét: Kết quả bảng 1 cho thấy phần lớn ĐD tham gia có độ tuổi trung bình là 33 (SD =8.478);

88.6% là nữ. 40% ĐD tham gia làm việc tại khối nội; 81.4% ĐD thuộc biên chế.

Trình độ chuyên môn đa số là ĐD trung cấp (70%); thâm niên công tác trung bình là 10 năm

79% ĐD chưa tham gia mạng lưới dinh dưỡng.

Thực trạng tư vấn dinh dưỡng cho bệnh nhân

Bảng 2. Tỉ lệ thực trạng tư vấn dinh dưỡng cho bệnh nhân

	n = 210	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
 Ai là người có trách nhiệm chính đối với việc tư vấn DD cho BN			
Bác sĩ		96	45.7
Mạng lưới dinh dưỡng		75	35.7
Điều dưỡng		35	16.7
Tôi không biết		4	1.9
Giai đoạn tư vấn dinh dưỡng cho BN			
Tất cả giai đoạn		125	59.5
Trong điều trị		77	36.7
Sau điều trị		31	14.8
Trước điều trị		30	14.3
Chăm sóc giảm nhẹ		13	6.2
Mức độ tư vấn dinh dưỡng			
Khi có nhu cầu		132	62.9
Mỗi tuần 1 lần		46	21.9
Mỗi tháng 1 lần		17	8.1
Mỗi ngày 1 lần		15	7.1
Nội dung tư vấn dinh dưỡng			
Tầm quan trọng		176	83.8
Loại thức ăn		114	54.3
Số lượng thức ăn		78	37.1
Tổng thời gian trung bình thực hiện tư vấn cho 1 BN			
≤ 15 phút		113	53.8
> 15 phút		97	46.2
Tại khoa có tài liệu hoặc quy trình tư vấn DD hay không			
Có		126	60
Không có		84	40

Nhận xét: Kết quả bảng 2 cho thấy 45.7% ĐD (n=96) cho rằng bác sĩ là người chịu trách nhiệm chính đối với việc tư vấn dinh dưỡng cho BN; 35.7% ĐD (n=75) cho rằng mạng lưới dinh dưỡng là người chịu trách nhiệm trong việc tư vấn dinh dưỡng; 16.7% ĐD (n=35) cho rằng họ có trách nhiệm trong

việc tư vấn dinh dưỡng; 1.9% ĐD không biết đó là vai trò của ai.

59.5% ĐD (n=125) cho rằng tư vấn dinh dưỡng cho BN trong suốt tất cả giai đoạn điều trị; 36.7% tư vấn trong điều trị; thấp nhất là tư vấn giai đoạn chăm sóc giảm nhẹ (6.2%).

62.9% ĐD cho rằng tư vấn dinh dưỡng cho BN khi có nhu cầu; thấp nhất là tư vấn mỗi ngày 1 lần (7.1%).

83.8% ĐD cho rằng tầm quan trọng của dinh dưỡng là nội dung chính của tư vấn dinh dưỡng, kế đến là tư vấn loại thức ăn (54.3%), sau cùng là tư vấn số lượng thức ăn (37.1%).

60% ĐD (n=126) ĐD tại các khoa có tài liệu hoặc quy trình tư vấn dinh dưỡng.

Nhận thức của ĐD về lợi ích ăn uống lành mạnh đối với BN ung thư

Bảng 3. Tỷ lệ nhận thức của ĐD về lợi ích ăn uống lành mạnh đối với BN ung thư

STT	Việc ăn uống lành mạnh có thể đem lại những lợi ích nào cho bệnh nhân ung thư? (n=210)	Đồng ý	Không đồng ý
1	Cải thiện cân nặng	97.1%	2.9%
2	Cải thiện sức khỏe tinh thần	96.7%	3.3%
3	Cải thiện chất lượng cuộc sống	96.1%	3.9%
4	Cải thiện hoạt động sinh hoạt hàng ngày	90.5%	9.5%
5	Các đồng nghiệp của tôi nghĩ rằng ĐD nên khuyến khích ăn uống lành mạnh cho bệnh nhân ung thư	89%	11%
6	Giảm nguy cơ bệnh mạn tính khác	80%	20%
7	Có bằng chứng mạnh mẽ cho thấy ĐD nên khuyến khích việc ăn uống lành mạnh cho bệnh nhân ung thư	80%	20%
8	Giảm biến chứng liên quan đến tình trạng bệnh	78.1%	21.9%
9	Giảm nguy cơ tái phát ung thư	52.4%	47.6%
10	Bệnh nhân ung thư thường không quan tâm đến việc ăn uống lành mạnh	50.5%	49.5%
11	Việc khuyến khích ăn uống lành mạnh cho bệnh nhân ung thư hay không là hoàn toàn tùy thuộc vào điều dưỡng	28.1%	71.9%

Nhận xét : Hơn 95% ĐD đồng ý việc ăn uống lành mạnh giúp BN ung thư cải thiện cân nặng, cải thiện sức khỏe tinh thần và cải thiện chất lượng cuộc sống.

71.9% ĐD không đồng ý việc khuyến khích ăn uống lành mạnh cho bệnh nhân ung thư hay không là hoàn toàn tùy thuộc vào điều dưỡng.

49.5 % ĐD không đồng ý việc BN ung thư thường không quan tâm đến việc ăn uống lành mạnh; 47.6% ĐD không đồng ý việc ăn uống lành mạnh làm giảm nguy cơ tái phát ung thư.

Rào cản của điều dưỡng đối với việc tư vấn dinh dưỡng cho BN

Bảng 4. Tỷ lệ rào cản thường xuất hiện đối với việc tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư

STT	Những rào cản nào sau đây ảnh hưởng đến việc điều dưỡng tư vấn dinh dưỡng cho BN? (n=210)	Đồng ý	Không đồng ý
1	Thiếu thời gian	95.2%	4.8%
2	Quá tải công việc	92.9%	7.1%
3	Thiếu phương tiện thực hiện tư vấn	86.6%	13.4%
4	Thiếu kiến thức về DD cho người bệnh ung thư	80.4%	19.6%
5	Phòng ốc chật hẹp	74.3%	25.7%
6	Thiếu sự hỗ trợ của đồng nghiệp	61.4%	38.6%
7	Thiếu tự tin về năng lực của bản thân	60.4%	39.6%
8	Khả năng giao tiếp còn hạn chế	60%	40%

9	BN hoặc thân nhân không tin tưởng	60%	40%
10	Thiếu sự hỗ trợ của cấp trên	59%	41%

Nhận xét: Hơn 80% ĐD cho rằng thiếu thời gian, quá tải công việc, thiếu phương tiện thực hiện tư vấn, thiếu kiến thức về dinh dưỡng cho người bệnh ung thư là những rào cản ảnh hưởng nhiều đến việc tư vấn dinh dưỡng cho BN

40% ĐD không đồng ý về khả năng giao tiếp hạn chế của ĐD, BN hoặc thân nhân không tin tưởng, thiếu sự hỗ trợ cấp trên là rào cản ảnh hưởng đến việc tư vấn dinh dưỡng cho BN.

BÀN LUẬN**Thực trạng tư vấn dinh dưỡng của ĐD**

Trong nghiên cứu này, 45.7% ĐD cho rằng các bác sĩ là người có trách nhiệm chính đối với việc tư vấn dinh dưỡng cho bệnh nhân, trong khi ĐD chính là người trực tiếp chăm sóc bệnh nhân. Vai trò của ĐD trong nghiên cứu này thấp hơn vai trò của bác sĩ (16.7%). Kết quả nghiên cứu này cho thấy đa số ĐD cho rằng đây không phải là nhiệm vụ của ĐD. Họ cho rằng những người được đào tạo về dinh dưỡng mới có khả năng đánh giá, tư vấn dinh dưỡng hơn những người không được đào tạo. Nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Mahmoud và cộng sự năm 2014^[1].

Kết quả của chúng tôi cho thấy 59.5% ĐD cho rằng tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư ở các giai đoạn của quá trình điều trị; 36.7% tư vấn trong điều trị; 14.8% tư vấn sau điều trị; 14.3% tư vấn trước điều trị; 4.7% tư vấn ở giai đoạn chăm sóc giảm nhẹ. Việc tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư trong tất cả các giai đoạn điều trị là quan trọng vì ăn uống lành mạnh có nhiều lợi ích cho BN ung thư; kết quả này tương đương với nghiên cứu của Petra và cộng sự 2015^[4].

62.9% ĐD cho rằng để tư vấn hết tầm quan trọng của dinh dưỡng trước, trong và sau điều trị tốn khá nhiều thời gian nên việc tư vấn dinh dưỡng chỉ thực hiện khi có nhu cầu từ người bệnh.

Nhận thức về lợi ích của việc tư vấn dinh dưỡng

Những kết quả thu được cho thấy trên 95% ĐD tin rằng việc ăn uống lành mạnh sẽ có nhiều lợi ích giúp cải thiện cân nặng, cải thiện sức khỏe tinh thần, cải thiện chất lượng cuộc sống; kết quả này tương đương nghiên cứu của Petra và cộng sự 2015^[4].

Mặt khác, 50.5% ĐD cho rằng BN ung thư thường không quan tâm đến việc ăn uống lành mạnh, 28.1% ĐD cho rằng việc khuyến khích ăn uống lành mạnh cho bệnh nhân ung thư là tùy thuộc vào ĐD. Nhận thức này đã ảnh hưởng lớn đến quá trình điều trị của BN.

Rào cản ảnh hưởng đến việc tư vấn dinh dưỡng cho BN

Nghiên cứu hiện tại cũng quan tâm đến vấn đề xác định những rào cản có thể ảnh hưởng đến việc ĐD tư vấn dinh dưỡng cho BN. Các kết quả của chúng tôi cho thấy: 95.2% thiếu thời gian, 92.9% quá tải công việc, 86.6% thiếu phương tiện thực hiện tư vấn, 80.4% thiếu kiến thức về dinh dưỡng cho BN ung thư là những rào cản được nhận thức nhiều nhất. Nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Shane và cộng sự 2011^[3]; Petra và cộng sự 2015^[4].

Để khắc phục những vấn đề này và cải thiện tình trạng dinh dưỡng của BN, cần phải có nhiều nỗ lực hơn trong việc cung cấp đào tạo liên tục cho ĐD về lợi ích của việc tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư, cung cấp kiến thức và các phương tiện hỗ trợ thực hiện tư vấn dinh dưỡng. ĐD là người tiếp xúc trực tiếp thường xuyên với BN nên sẽ có nhiều thời gian tư vấn dinh dưỡng hơn tuy nhiên là không thực tế khi ĐD cho rằng trách nhiệm chính tư vấn dinh dưỡng là của BS và mạng lưới DD. Chính vì vậy các chính sách về chăm sóc sức khỏe của bệnh viện và quốc gia cần phải được xem xét để giảm bớt một số rào cản đối với việc tư vấn dinh dưỡng cho BN ung thư và việc khuyến khích ăn uống lành mạnh.

Đáng chú ý là thâm niên công tác (kinh nghiệm của ĐD) hoặc nơi các ĐD làm việc dẫn đến những khác biệt đáng kể trong thực hành tư vấn dinh dưỡng, niềm tin hoặc đó là rào cản của việc khuyến khích tư vấn dinh dưỡng. Người ta nghĩ rằng những ĐD có kinh nghiệm có thể sẽ dễ khuyến khích các hành vi ăn uống lành mạnh hơn ĐD ít kinh nghiệm. Trong nghiên cứu này cho thấy 79% số ĐD chưa tham gia mạng lưới dinh dưỡng, chưa được trang bị kiến thức, phương tiện tư vấn dinh dưỡng nên đây cũng là rào cản trong việc khuyến khích chế độ ăn uống lành mạnh của bệnh nhân ung thư.

KẾT LUẬN**Thực trạng tư vấn dinh dưỡng của ĐD**

45.7% ĐD cho rằng bác sĩ là người có trách nhiệm chính đối với việc tư vấn dinh dưỡng cho BN; 59.5 % ĐD cho rằng tư vấn dinh dưỡng cho BN trong suốt tất cả giai đoạn điều trị; 62.9% ĐD cho

rằng tư vấn dinh dưỡng cho BN khi có nhu cầu; 83.8% ĐD cho rằng tầm quan trọng của dinh dưỡng là nội dung chính của tư vấn dinh dưỡng.

Nhận thức về lợi ích của việc tư vấn dinh dưỡng

Tỉ lệ ĐD cho rằng việc ăn uống lành mạnh giúp BN cải thiện cân nặng, cải thiện sức khỏe tinh thần, cải thiện chất lượng cuộc sống chiếm tỉ lệ cao (>95%); 52.4% ĐD đồng ý việc ăn uống lành mạnh giúp làm giảm nguy cơ tái phát ung thư; chỉ có 28.1% ĐD cho rằng việc khuyến khích ăn uống lành mạnh cho bệnh nhân ung thư hay không là hoàn toàn tùy thuộc vào điều dưỡng.

Rào cản ảnh hưởng đến việc tư vấn dinh dưỡng cho BN

Rào cản lớn nhất đối với việc tư vấn dinh dưỡng cho BN là thiếu thời gian và quá tải công việc (chiếm trên 90%), kế đến là thiếu phương tiện thực hiện tư vấn, thiếu kiến thức về dinh dưỡng cho BN ung thư (chiếm trên 80%); thiếu sự hỗ trợ cấp trên ở mức độ trung bình (chiếm 59%).

KIẾN NGHỊ

Đối với bệnh viện

Tổ chức thêm các lớp tập huấn mạng lưới dinh dưỡng.

Tổ chức thường xuyên câu lạc bộ dinh dưỡng cho BN.

Tăng cường các phương tiện hỗ trợ tư vấn nhằm truyền thông, giáo dục sức khỏe cho BN ung thư về chế độ ăn uống.

Truyền thông giáo dục sức khỏe phổ biến bằng nhiều hình thức khác nhau như: kênh truyền thông, tờ rơi, poster,....

Đối với khoa phòng

Có qui trình tư vấn dinh dưỡng, huấn luyện ĐD trong khoa có kiến thức tư vấn dinh dưỡng cho BN.

Mỗi khoa phòng cần có thành viên trong mạng lưới dinh dưỡng phối hợp với bác sĩ điều trị thực hiện tư vấn hỗ trợ dinh dưỡng cho BN ung thư.

Nên có các các chương trình tư vấn về dinh dưỡng cho BN và thân nhân định kỳ trước, trong và sau điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mahmoud Al Kalaldehy và Mahmoud Shahein (2014), "Nurses' Knowledge and Responsibility toward Nutritional Assessment for Patients in Intensive Care Units", *Journal of Health Sciences*. 4(2).
2. Gustavo de CARVALHO, Maria Ermelinda Camilo và Paula Ravasco (2011), "What is the relevance of nutrition in oncology?", *Acta medica portuguesa*. 24, tr. 1041-50.
3. Shane E Dempsey, Naomi Findlay và Lesley MacDonald-Wicks (2011), "Increasing nutritional support for patients undergoing radiation therapy: the radiation therapist perspective", *Journal of Radiotherapy in Practice*. 10(03), tr. 181-189.
4. Petra G Puhlinger và các cộng sự. (2015), "Current nutrition promotion, beliefs and barriers among cancer nurses in Australia and New Zealand", *PeerJ*. 3, tr. e1396.

ĐÁNH GIÁ CHĂM SÓC ĐIỀU DƯỠNG NGƯỜI BỆNH UNG THƯ PHỔI TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

LÊ THỊ HOA¹, NGÔ THỊ TÍNH²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chăm sóc người bệnh ung thư phổi tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên.

Đối tượng nghiên cứu: 115 người bệnh ung thư phổi tới khám và điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên. Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả, cắt ngang.

Kết quả: Số người bệnh tuổi 70-79 chiếm 40%. Tỷ lệ nam/nữ: 3,6/1; Triệu chứng thường gặp của người bệnh trong nghiên cứu này là ho khan: 69,5%; đau ngực: 53%; khó thở chiếm 40%; sút cân: 30,4%; ho ra máu chiếm 24,3%; Số NB có tiền sử hút thuốc lá chiếm 64,3%; Có tiền sử bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: 2,6%; Giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu: giai đoạn III & IV chiếm 78,3%.

Đánh giá công tác chăm sóc điều dưỡng: Người bệnh được đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS và sau khi được thực hiện chăm sóc điều dưỡng thì mức đau nặng > 7 điểm từ 41,7% giảm còn 3,5%; 29,6% giảm được tình trạng ho và khó thở; chỉ số BMI mức trung bình (18,5-24,9kg/m²) chiếm 69,5%. Mức độ hài lòng của người bệnh trong công tác chăm sóc điều dưỡng: Rất hài lòng: 48,7%; Hài lòng: 51,3%.

Kết luận: Công tác chăm sóc điều dưỡng đạt hiệu quả cao sẽ giúp nâng cao thể trạng cho người bệnh, điều đó có ý nghĩa rất lớn trong cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư phổi.

Từ khóa: Ung thư phổi, chăm sóc điều dưỡng ung thư phổi.

To assess the care of lung cancer patients at Thai Nguyen Oncology Center

Objectives: To assess the care of lung cancer patients at Thai Nguyen Oncology Center. Research subject: 115 patients with lung cancer to visit and treatment at Thai Nguyen Oncology Center.

Research Method: Rescue, description, cross section.

Results: The number of patients aged 70-79 accounts for 40%. Male/ female ratio: 3.6/1; Common symptoms in this study were dry cough: 69.5%; chest pain: 53%; shortness of breath accounts for 40%; Weight loss: 30.4%; coughing blood accounted for 24.3%; NB had a smoking history of 64.3%; History of chronic obstructive pulmonary disease: 2.6%; Phase III & IV patients accounted for 78.3%; Evaluation of nursing care: Patients were evaluated for pain score on VAS scale and after receiving nursing care, severe pain > 7 points from 41.7% decreased to 3.5%; 29.6% of patients had cough and difficulty breathing; Average BMI (18.5-24.9kg/m²) accounted for 69.5%. Patient satisfaction in nursing care: Very satisfied: 48.7%; Satisfied: 51.3%.

Conclusion: Highly effective nursing care improves the quality of life for patients with lung cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong số các bệnh ung thư trên phạm vi toàn cầu. Tại Việt Nam, ung thư phổi được xếp hàng thứ nhất trong tổng số 10 loại ung thư thường gặp ở cả hai giới. Theo kết quả ghi nhận ung thư giai đoạn 2011-

2014^[1] thì số ca mắc mới ung thư phổi ở nam giới Việt Nam năm 2010 là 14.652 ca và ước tính tới năm 2020 thì số ca mắc mới ung thư phổi ở nam giới sẽ lên tới 22.938 ca. Mặc dù việc phát hiện sớm sẽ nâng cao tỷ lệ điều trị thành công cho căn bệnh này và tỷ lệ sống sót của ung thư phổi phụ thuộc chủ yếu vào giai đoạn chẩn đoán, tuy nhiên, vẫn có

¹ CNDD Khoa Khám bệnh-Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

² TS.BS. Giám đốc Trung tâm Ung Bướu-Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

Nhiều trường hợp khi phát hiện ra thì bệnh đã ở vào giai đoạn cuối, trong đó một phần do thói quen kiểm tra sức khỏe định kỳ của người dân còn thấp, ngoài ra, các triệu chứng ban đầu của bệnh ung thư phổi cũng khá khó để nhận ra và thường gây nhầm lẫn với các bệnh lý thông thường. Theo một nghiên cứu mới đây của Ngô Thị Tánh và cs^[5] thấy rằng trong số 10 bệnh ung thư hay gặp điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên thì bệnh ung thư phổi chiếm tỷ lệ cao nhất, đứng đầu ở nam giới và đứng thứ 3 ở nữ giới. Điều trị ung thư phổi là một quá trình phức tạp đòi hỏi phải phối hợp nhiều phương pháp (phẫu thuật, hóa trị, xạ trị...) Các phương pháp này đều gây ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh, để góp phần kéo dài tối đa đời sống của người bệnh và nâng cao chất lượng cuộc sống, vai trò của điều dưỡng rất quan trọng trong việc phối hợp với bác sĩ chăm sóc đánh giá tình trạng đau cũng như nhu cầu chăm sóc của người bệnh ở mỗi giai đoạn khác nhau. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

Đánh giá chăm sóc điều dưỡng người bệnh ung thư phổi tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

115 người bệnh có chẩn đoán ung thư phổi, tới khám và điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Những người bệnh có chẩn đoán ung thư phổi.

Những người bệnh đồng ý tham gia khảo sát <80 tuổi.

Thông thạo tiếng Việt, tự trả lời được bộ câu hỏi đã được lập sẵn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Những người bệnh quá nặng không có khả năng tham gia khảo sát.

Không có đủ tiêu chuẩn lựa chọn như trên.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 1/2017 đến tháng 5/2018 tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả, cắt ngang.

Chọn mẫu: Có chủ đích.

Cỡ mẫu: Thuận tiện.

Chỉ tiêu nghiên cứu

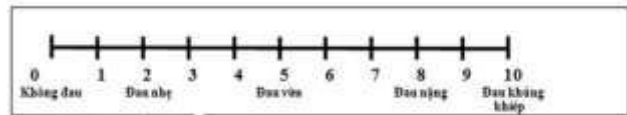
Giới, tuổi, nghề nghiệp.

Tiền sử của người bệnh: Tiền sử hút thuốc lá (Thang điểm Fagerstrom chẩn đoán mức độ nghiện thực tế).

Giai đoạn bệnh

Các công tác chăm sóc điều dưỡng:

- Đánh giá toàn trạng người bệnh.
- Đánh giá mức độ khó thở.
- Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS.



Hình. Thước hiển thị số VAS

Kết quả đánh giá

Mức độ đau	Thang điểm cường độ đau
Đau nhẹ	1-3
Đau vừa	4-6
Đau nặng	Trên 7

- Cải thiện tình trạng dinh dưỡng, chăm sóc về tinh thần.

- Đánh giá mức độ hài lòng của người bệnh.

Kỹ thuật thu thập số liệu

Lập bộ câu hỏi, phỏng vấn theo mỗi bệnh nhân để lấy số liệu.

Dựa vào bệnh án theo dõi nội trú.

Xử lý số liệu

Các thông tin được mã hóa bằng phần mềm Excel 2010 và xử lý bằng phần mềm EPI-INFO 6.04.

Đạo đức nghiên cứu

Các thông tin do đối tượng nghiên cứu cung cấp được đảm bảo giữ bí mật. Nghiên cứu chỉ mô tả, không can thiệp nên mọi chỉ định điều trị hoàn toàn do các bác sĩ điều trị quyết định theo tình trạng của người bệnh.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh về giới, tuổi

Tuổi	Giới	Nam		Nữ	
		n	%	n	%
30-39		3	2,6	0	0
40-49		6	5,2	2	1,7

50-59	27	23,5	5	4,3
60-69	19	16,5	7	6,1
70-79	35	30,4	11	9,6
Tổng số	90	78,2	25	21,7

Nhận xét: Trong số 115 BN, tuổi 70 - 79 chiếm 40%. Tỷ lệ nam/ nữ: 3,6/1.

Bảng 2. Yếu tố tiền sử của nhóm nghiên cứu

Tiền sử	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
Tiền sử hút thuốc lá	74	64,3	0	0
≤ 10 điếu/ ngày	15	13	0	0
11-20 điếu/ ngày	38	33	0	0
21-30 điếu/ ngày	12	10,4	0	0
> 30 điếu/ ngày	9	7,8	0	0
Hút thuốc > 10 năm	60	52,2	0	0
Sống chung với người hút thuốc lá	12	10,4	17	14,8
Môi trường làm việc (Khói, bụi, khí thải độc hại)	9	7,8	11	9,6
Tiền sử gia đình có người bị ung thư phổi	1	0,8	0	0
Có tiền sử mắc một số bệnh về phổi				
Tiền sử bệnh lao phổi	1	0,8	0	0
Tiền sử nhiễm nấm phổi	2	1,7	0	0
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)	3	2,6	0	0

Nhận xét: Số người bệnh có tiền sử hút thuốc lá (thuốc lòn) chiếm 64,3%; Số NB phải sống chung với người hút thuốc lá: 25,2%; Môi trường làm việc (khói, bụi, khí thải độc hại): 17,4%; Có tiền sử bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: 2,6%.

Bảng 3. Giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu

Giai đoạn bệnh	n	%
Giai đoạn I	10	8,7
Giai đoạn II	15	13
Giai đoạn III	34	29,6
Giai đoạn IV	56	48,7
Tổng số	115	100

Nhận xét: Giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu, giai đoạn III & IV chiếm 78,3%; giai đoạn I & II chiếm 21,7%.

Bảng 4. Đánh giá toàn trạng người bệnh

Triệu chứng	n	%
Khó thở	46	40
Sốt	23	21
Ho ra máu	28	24,3
Đau ngực khi hít thở hoặc ho	61	53
Đau vai, cánh tay	4	3,5
Ho khan	80	69,5
Sút cân	35	30,4
Nói khàn, khó nuốt	17	14,8

Nhận xét: Triệu chứng thường gặp của ung thư phổi trong nghiên cứu này là ho khan: 69,5%; đau ngực: 53%; khó thở chiếm 40%; sút cân: 30,4%; ho ra máu chiếm 24,3%. Các triệu chứng khác như sốt, nói khàn, đau vai cánh tay ít gặp hơn.

Bảng 5. Công tác chăm sóc điều dưỡng

Chăm sóc điều dưỡng		NB (n=115)		
		n	%	
Giảm đau cho NB	Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS	Mức độ 0 điểm	0	0
		Mức độ từ 1-3 điểm	17	14,8
		Mức độ > 7 điểm	48	41,7
	Thực hiện thuốc giảm đau	38	33	
	Đánh giá hiệu quả giảm đau (theo thang điểm VAS)	Mức độ 0 điểm	10	8,7
		Mức độ từ 1-3 điểm	24	20,8
Mức độ > 7 điểm		4	3,5	
Giảm ho, khó thở cho NB, giảm nguy cơ nhiễm khuẩn đường hô hấp	Hỗ trợ NB khi làm các thủ thuật (phụ giúp BS chọc dò màng phổi)	15	13	
	Cho bệnh nhân nằm đầu cao (tư thế Fowler).	46	40	
	Làm sạch dịch ứ đọng ở phế quản: vỗ rung lồng ngực, khuyến khích NB uống nhiều nước.	46	40	
	Hướng dẫn NB tập thở sâu để tăng cường sự giãn nở cơ hoành giúp NB thở dễ dàng	46	40	
	Thực hiện thuốc long đờm, kháng sinh	46	40	
	Đánh giá tình trạng giảm khó thở của NB (bảng theo dõi nhịp thở)	34	29,6	
Cải thiện tình trạng dinh dưỡng.	Giải thích cho người nhà và NB hiểu biết tầm quan trọng của dinh dưỡng	115	100	
	Hướng dẫn chế độ ăn cho NB và gia đình	115	100	
	Đánh giá cân nặng NB theo chỉ số BMI (kg/m ²)	BMI < 18,5	35	30,4
		BMI 18,5-24,9	80	69,5
Chăm sóc về tinh thần	Hạn chế yếu tố Stress.	80	69,5	
	Gần gũi chia sẻ, động viên, an ủi người bệnh	115	100	
	Chuẩn bị về mặt tư tưởng để NB đối phó với những diễn biến xấu của bệnh.	65	56,5	
	Lắng nghe ý kiến, nguyện vọng của NB để đáp ứng	115	100	
	Tư vấn giáo dục sức khỏe	115	100	
	NB yên tâm điều trị, giảm được nỗi lo bệnh tật	115	100	

Nhận xét: Mức độ đau nặng > 7 điểm từ 41,7% giảm còn 3,5%; 29,6% BN giảm được tình trạng ho và khó thở; 40% giảm được nguy cơ nhiễm khuẩn đường hô hấp; Số NB có chỉ số BMI 18,5-24,9 (kg/m²) chiếm 69,5%; 100% NB yên tâm điều trị.

Bảng 6. Đánh giá mức độ hài lòng của người bệnh

Mức độ	n	%
Rất hài lòng	56	48,7
Hài lòng	59	51,3
Không hài lòng	0	0
Không có ý kiến	0	0

Nhận xét: Mức độ hài lòng của người bệnh trong công tác chăm sóc điều dưỡng được đánh giá khá cao, rất hài lòng: 48,7%; Hài lòng: 51,3%.

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu này cho thấy, nhóm tuổi 70 - 79 chiếm 40%. Tỷ lệ nam/ nữ: 3,6/1. Cũng như trong một số nghiên cứu khác^{[4],[7],[8]} ung thư phổi là loại hay gặp nhất ở nam giới, mặc dù ở phụ nữ, tần xuất thấp hơn nhưng hiện nay cũng hàng thứ tư và gây tử vong hàng thứ hai.

Số BN có tiền sử hút thuốc lá chiếm 64,3%, chuyên gia sức khỏe đặc biệt nhấn mạnh, 80% ung thư phổi do thói quen hút thuốc lá gây ra, vì hút thuốc lá sẽ hun đốt làm tổn thương lá phổi, khiến đờm thấp không ngừng sinh ra và ngưng tụ, gây ra ho, đờm nhiều, khạc ra máu

Trong nghiên cứu số BN ở vào giai đoạn IV chiếm 48,7%, đa phần họ đều trong tâm lý lo lắng, bị quan về bệnh tật, do đó, người bệnh thường bị suy sụp về tinh thần và thể chất, đây là giai đoạn các điều dưỡng viên cần đặc biệt chú trọng về chăm sóc giảm nhẹ và theo dõi diễn biến tâm lý NB để kịp thời động viên khuyến khích, chia sẻ gánh nặng bệnh tật cùng NB.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga và cs^[3] tỷ lệ BN ho khan chiếm 75,9%; đau ngực chiếm 55,4%. Trong nghiên cứu của chúng tôi 69,5% bắt đầu bằng triệu chứng ho khan, đau ngực: 53%. Vai trò của điều dưỡng rất quan trọng trong việc phối hợp với bác sĩ chăm sóc đánh giá tình trạng đau cũng như nhu cầu chăm sóc của người bệnh ở mỗi giai đoạn khác nhau. NB được đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS và sau khi được thực hiện chăm sóc điều dưỡng thì mức đau nặng >7 điểm từ 41,7% giảm còn 3,5%; 29,6% BN giảm được tình trạng ho và khó thở; 40% giảm được nguy cơ nhiễm khuẩn đường hô hấp; Số NB có chỉ số BMI mức trung bình (18,5-24,9 kg/m²) chiếm 69,5%; Mức độ hài lòng của người bệnh trong công tác chăm sóc điều dưỡng được đánh giá khá cao, trong đó rất hài lòng: 48,7%; hài lòng: 51,3%. Việc chăm sóc điều dưỡng đạt hiệu quả cao sẽ giúp nâng cao thể trạng cho NB, điều đó có ý nghĩa rất lớn trong cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư phổi.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá công tác điều dưỡng trong chăm sóc người bệnh ung thư phổi tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên cho thấy:

Số NB tuổi 70-79 chiếm 40%. Tỷ lệ nam/ nữ: 3,6/1.

Triệu chứng thường gặp của NB trong nghiên cứu này là ho khan: 69,5%; đau ngực: 53%; khó thở chiếm 40%; sút cân: 30,4%; ho ra máu chiếm 24,3%.

Số NB có tiền sử hút thuốc lá chiếm 64,3%; Có tiền sử bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: 2,6%.

Giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu, giai đoạn III & IV chiếm 78,3%.

Công tác chăm sóc điều dưỡng đạt hiệu quả tốt: Mức độ đau nặng > 7 điểm từ 41,7% giảm còn 3,5%; 29,6% BN giảm được tình trạng ho và khó thở; Tình trạng dinh dưỡng đã được cải thiện hơn, chỉ số BMI mức trung bình (18,5-24,9 kg/m²) chiếm 69,5%. Mức độ hài lòng của người bệnh trong công tác chăm sóc điều dưỡng: Rất hài lòng: 48,7%; Hài lòng: 51,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Diệu và CS “Báo cáo tình hình hoạt động phòng chống ung thư giai đoạn 2011-2014 thuộc chương trình mục tiêu quốc gia về y tế”. Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 2-2014, tr.21-28.
2. Bùi Diệu và cs “Khảo sát giai đoạn bệnh ở bệnh nhân ung thư đến khám và điều trị tại một số cơ sở chuyên khoa ung bướu”. Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 4-2012, tr.29-32, Hội ung thư Việt Nam.
3. Nguyễn Thị Hoài Nga và CS “Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán điều trị tại Bệnh viện K trong 10 năm từ 2001-2010”. Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 2-2014, tr.261-267.
4. Đinh Ngọc Sỹ. ”Tổng quan về chẩn đoán và điều trị ung thư phổi”. Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 4-2013, tr.26-31.
5. Ngô Thị Tính và cs “Cơ cấu bệnh nhân đến khám và điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên 5 năm, giai đoạn 2012-201”. Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 4-2017, tr.41-45.
6. Ngô Thị Tính, Trần Thị Kim Phượng, Vũ Xuân Hùng, Nguyễn Thành Trung (2013), “Ghi nhận ung thư quản thể ở Thái Nguyên năm 2011-2012”.Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 4-2013, tr.76-81, Hội ung thư Việt Nam.
7. American Cancer Society (2011), “Cancer Facts & Figures 2011” Atlanta, G.<https://www.cancer.org/download>.
8. Globocan (2008), (IARC) “Lung Cancer Incidence and Mortality”. Worldwide in 2008.

ĐÁNH GIÁ THỰC TRẠNG CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐIỀU TRỊ TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

NGUYỄN ĐỨC THÀNH¹, NGÔ THỊ TÍNH², TRẦN BẢO NGỌC³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát thực trạng chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú và chỉ ra những yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 4 năm 2017 đến tháng 9 năm 2017.

Phương pháp nghiên cứu: Sử dụng nghiên cứu mô tả cắt ngang 109 bệnh nhân được phỏng vấn qua bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống QLI (Quality of life index).

Kết quả: Tuổi trung bình 50,8 tuổi. Điểm số chất lượng cuộc sống tổng quát là ở mức trung bình ($15,73 \pm 3,67$). Điểm số sự hỗ trợ xã hội ở mức cao 62,8. Điểm số trung bình triệu chứng đơn theo ESAS là ở mức trung bình. Có một sự tương quan thuận giữa sự hỗ trợ của xã hội và chất lượng cuộc sống ($r=0,433$, $p<0,01$). Triệu chứng đơn, tình trạng tái phát có tương quan nghịch với chất lượng cuộc sống ($r= - 0,233$, $r= - 0,16$, $p<0,01$).

Kết luận: Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú ở mức độ trung bình. Sự hỗ trợ của xã hội có tác động tốt vào chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Từ khóa: Ung thư vú, chất lượng cuộc sống, sự hỗ trợ xã hội.

ABSTRACT

Objectives: To describe the quality of life of breast cancer survivors, who being treated in oncology center of Thai Nguyen National Hospital, In addition, to determine factors effected to quality of life among breast cancer survivors in Oncology center, Thai Nguyen National Hospital, Thai Nguyen province, Vietnam.

Method: Using a descriptive cross-sectional study on 109 breast cancer survivors who selected by simple random technique. They were interviewed directly through three questionnaires on quality of life of (QLI), ESAS, social support.

Results: The mean total score of quality of life among breast cancer survivors was $15,73 \pm 3.67$ in median level. The mean total score of symptom distress, social support and spirituality were $62,38 \pm 9.89$, $53,94 \pm 14.21$, $29,43 \pm 4.5$. There were significantly positive correlation between social support and quality of life ($r=0,433$, $p<.001$). Symptom distress, recurrence status had a significantly negative correlation with quality of life ($r= -0,233$, $p<0,01$).

Conclusion: The quality of life breast cancer survivors was at median level. The social support had a positive effect, the symptom distress, recurrence status had a negative effect on quality of life. Therefore, and the breast cancer survivors should be monitored from the symptom distress, prevention from recurrence status and should get support to improve quality of life.

Keywords: Quality of life, breast cancer survivors, social support.

¹ ThS.ĐD. Khoa Khám bệnh-Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên

² TS.BS. Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên

³ TS.BS. Bộ môn Ung Bướu-Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất đối với phái nữ^[4]. Tại Việt Nam, 43/100.000 phụ nữ được chẩn đoán với ung thư vú. Ung thư vú chiếm khoảng 34% trong tất cả các trường hợp ung thư ở nữ giới được báo cáo ở Việt Nam. Tỷ lệ mắc phải của bệnh ngày càng gia tăng, năm 2005 là 15/100.000 phụ nữ với độ tuổi trung bình 51,3. Đến năm 2008, tỉ lệ này là 18-27/100.000 mỗi năm^[3]. Phụ nữ chẩn đoán với ung thư vú bị ảnh hưởng bởi rất nhiều yếu tố, bao gồm những ảnh hưởng tới thể chất, nỗi sợ bị tái phát, thay đổi hình ảnh của bản thân sau phẫu thuật vú, thay đổi trong mối quan hệ gia đình và thay đổi trong quan hệ vợ chồng^[1]. Mặc dù ung thư vú có thể được chữa khỏi và kéo dài sự sống cho người bệnh, chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú vẫn bị giảm sút rõ rệt so với người bình thường. Mặc dù tại các nước phát triển chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú cao, tuy nhiên vẫn có những nhóm nhỏ hơn bệnh nhân ung thư vú ở các nước đang phát triển có chất lượng cuộc sống thấp^[4].

Chất lượng cuộc sống là đánh giá chủ quan của người bệnh về sức khỏe của bản thân nó bao gồm các thành phần như: sức khỏe và hoạt động chức năng, kinh tế xã hội, tâm lý và gia đình. Cùng với sự tiến bộ của các phương pháp điều trị mới đã và đang kiểm soát được các triệu chứng nhưng nó cũng gây ra các ảnh hưởng lên tinh cảm, tâm lý, và thể chất, tất cả những ảnh hưởng này phối hợp và tương tác lẫn nhau dẫn đến sự giảm chất lượng cuộc sống^[4].

Bệnh viện Đa khoa trung ương Thái Nguyên là nơi điều trị cho rất nhiều bệnh nhân ung thư vú ở khu vực miền núi phía Bắc. Với điều kiện kinh tế xã hội đặc thù như tỷ lệ đồng bào dân tộc nhiều, thu nhập chưa thực sự cao, khả năng tiếp cận với dịch vụ y tế hạn chế, vấn đề chất lượng cuộc sống của người bệnh sau điều trị rất cần được quan tâm. Tuy nhiên, hiện nay chưa có nghiên cứu nào về nội dung này được tiến hành ở đây. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm:

Khảo sát chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú còn sống đã được điều trị tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và tìm ra những yếu tố quan trọng liên quan tới chất lượng cuộc sống của họ.

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

Gồm 109 bệnh nhân ung thư vú được điều trị tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú đã được điều trị từ 5 năm trở lên và trên 18 tuổi, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu có đủ khả năng nghe nói hiểu tiếng việt, không mắc các bệnh tâm thần.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Bệnh nhân dưới 18 tuổi, bệnh nhân vừa hoàn thành phẫu thuật can thiệp hoặc bệnh nhân giai đoạn cuối, bệnh nhân quá yếu không trả lời được phỏng vấn, bệnh nhân không hợp tác và từ chối trả lời.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, cỡ mẫu có chủ đích lựa chọn toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu: Tình trạng nhân khẩu học. Tình trạng hôn nhân, phương pháp điều trị.

Điểm chất lượng cuộc sống trung bình ở bệnh nhân nghiên cứu.

Cách thu thập số liệu

Thực hiện phỏng vấn trực tiếp các bệnh nhân ngoại trú tái khám và cấp thuốc với các thông tin hành chính và bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống, tình trạng tái phát, mức độ trầm trọng của bệnh.

Công cụ thu thập số liệu

Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống của giáo sư Ferren's (QLI). Đây là bảng câu hỏi chung cho tất cả các các loại ung thư gồm 70 câu hỏi. Bộ đo chất lượng cuộc sống gồm hai phần: Phần thứ nhất hỏi bệnh nhân về bạn cảm thấy thỏa mãn về sức khỏe và thể chất, kinh tế xã hội, tâm lý và gia đình, phần thứ hai với cùng những chủ đề như vậy bệnh nhân vẫn sẽ được hỏi những lĩnh vực đó quan trọng với bạn như thế nào. Đây là bộ công cụ đã được chuẩn hóa, nghiên cứu thăm dò cho thấy bộ công cụ đảm bảo chất lượng để sử dụng ở đối tượng nghiên cứu là người Việt.

Bảng câu hỏi ESAS hỏi về các triệu chứng hay gặp của bệnh nhân ung thư chia ra từ 0 đến 10 điểm.

Bảng câu hỏi về sự hỗ trợ xã hội gồm 23 câu hỏi chia làm 3 phần hỏi về sự hỗ trợ của gia đình, của bạn bè, của các tổ chức khác mỗi câu hỏi trong bộ câu hỏi chia từ 1 - 4 điểm.

Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và được phê duyệt thông qua quyết định của Bệnh viện.

Đối tượng nghiên cứu được giải thích kỹ lưỡng và chỉ thực hiện khi có sự đồng thuận. Người nghiên cứu chỉ sử dụng các số liệu phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

Xử lý số liệu

Theo chương trình SPSS version 17.0.

Pearson's correlation coefficient được thực hiện để kiểm tra mối liên hệ giữa (mức độ ảnh hưởng của triệu chứng, sự hỗ trợ của xã hội, yếu tố tâm linh) và biến phụ thuộc chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú.

Point biserial correlation coefficient được sử dụng để kiểm tra mối liên hệ giữa tình trạng bệnh tật và chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân ung thư vú tại Thái Nguyên, Việt Nam.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tuổi bệnh nhân nghiên cứu

Độ tuổi	Tuổi trung bình	Độ lệch chuẩn	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
20-30	50,8	8,11	2	1,8
31-40			9	8,2
41-50			38	33,9
51-60			54	50,5
> 60			6	5,6

Nhận xét: Độ tuổi bệnh nhân ung thư vú hay gặp nhất là 41-60. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư vú tham gia trong nghiên cứu này là 50,81 ± 8,1.

Bảng 2. Đặc điểm tình trạng hôn nhân, giai đoạn bệnh, kết quả điều trị

Đặc điểm bệnh nhân	Số bệnh nhân	Tỉ lệ phần %
Tái phát	30	27,5
Không tái phát	79	72,5
I	5	4,6
II	74	67,9
III	30	27,5
Độc thân, li dị, góa bụa	17	16
Đã kết hôn	92	84

Nhận xét: Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đa số không tái phát 72,5%. Hầu hết bệnh nhân

nghiên cứu được chẩn đoán giai đoạn II của bệnh 67,9%.

Bảng 3. Đặc điểm tôn giáo và nghề nghiệp của bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	Số bệnh nhân	Tỉ lệ phần %
Phật giáo	75	68,8
Thiên chúa giáo	28	25,7
Khác	6	5,5
Lao động	38	34,9
Công chức	18	16,5
Buôn bán	12	11,0
Nông dân	28	25,7
Khác	13	11,9

Nhận xét: Bệnh nhân nghiên cứu hầu hết phật giáo 68,8%, nông dân chiếm tỉ lệ lớn hơn 25,7%. Người tham gia là người lao động chiếm 34,9%, trong khi người buôn bán chiếm tỉ lệ thấp nhất (11%).

Bảng 4. Các phương pháp đã điều trị

Đặc điểm bệnh nhân	Số bệnh nhân	Tỉ lệ phần trăm
Hóa trị	1	0,9
Xạ trị	3	2,8
Phẫu thuật	3	2,8
Hóa trị và xạ trị	1	0,9
Hóa trị và phẫu thuật	17	15,6
Hóa trị, xạ trị và phẫu thuật	84	77

Nhận xét: Phần lớn người tham gia trải qua phẫu thuật, hóa trị liệu, và xạ trị (77%).

Bảng 5. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân (n = 109)

Chất lượng cuộc sống	Điểm số trung bình		Độ lệch chuẩn của điểm số	Mức độ
	Người bình thường	Bệnh nhân nghiên cứu		
Sức khỏe và hoạt động chức năng	20,9	14,19	4,31	TB
Kinh tế xã hội	22,9	16,40	3,58	TB
Tâm lý	22,5	16,08	4,64	TB
Gia đình	24,5	18,16	3,71	TB
Tổng	22,1	15,73	3,67	TB

Nhận xét: Điểm số trung bình chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú còn sống sót ở mức

độ trung bình ($15,73 \pm 3,67$). Khi xem xét từng phần riêng biệt, điểm số trung bình của sức khỏe và chức năng ở mức độ trung bình ($14,19 \pm 4,31$), điểm số trung bình của kinh tế xã hội ở mức độ trung bình ($16,40 \pm 3,58$), điểm số trung bình của tâm lý ở mức độ trung bình ($16,08 \pm 4,46$), điểm số trung bình của gia đình ở mức độ trung bình ($18,16 \pm 3,71$).

Bảng 6. Yếu tố tâm linh, mức độ ảnh hưởng của triệu chứng, sự hỗ trợ của xã hội ($n = 109$)

Chi tiêu nghiên cứu	Điểm thấp nhất, cao nhất		Điểm trung bình	Độ lệch chuẩn điểm trung bình	Mức độ
	Giới hạn	Trung bình			
Yếu tố tâm linh	10-40	19-39	29,43	4,50	Cao
Triệu chứng đơn	0-110	21-95	53,94	14,21	TB
Sự hỗ trợ xã hội	12-84	9,89	62,38	9,89	Cao
Gia đình	4-28	13-28	22,15	3,5	Cao
Bạn bè	4-28	12-28	20,11	3,84	Cao
Khác	4-28	4-28	20,1	3,99	Cao

Nhận xét: Tổng số điểm của yếu tố tâm linh là cao hơn ít so với điểm số trung bình yếu tố tâm linh có thể đạt được ($29,43 \pm 4,5$). Điểm số trung bình của triệu chứng đơn thấp hơn ít so với khoảng điểm trung bình ($53,94 \pm 14,21$). Điểm số trung bình của sự hỗ trợ xã hội của bệnh nhân ung thư vú còn sống cao hơn điểm số trung bình của sự hỗ trợ xã hội có thể đạt được.

Bảng 7. Mối tương quan giữa tình trạng tái phát, yếu tố tâm linh, mức độ ảnh hưởng của triệu chứng, sự hỗ trợ của xã hội và chất lượng cuộc sống trong số bệnh nhân ung thư vú ($n=109$).

Chi tiêu nghiên cứu	Hệ số tương quan
Tình trạng tái phát	-0,16*
Yếu tố tâm linh	0,12
Mức độ ảnh hưởng của triệu chứng	-0,23*
Sự hỗ trợ của xã hội	0,43**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Nhận xét: Mức độ ảnh hưởng của triệu chứng có mối tương quan nghịch với chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân ung thư vú ($r = -0,233$, $p < 0,05$). Sự hỗ trợ của xã hội của những người xung quanh có mối tương quan khá chặt chẽ với chất lượng cuộc sống. Tình trạng tái phát có mối tương quan nghịch với chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân. Yếu tố tâm linh có mối tương quan chưa

có ý nghĩa thống kê đến chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân ung thư vú.

BÀN LUẬN

Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú tại tỉnh Thái Nguyên, Việt Nam

Kết quả đã chỉ ra rằng điểm chất lượng cuộc sống tổng quát ở mức độ trung bình ($15,73 \pm 3,67$). Điểm số trung bình của sự hỗ trợ gia đình ở mức độ trung bình ($18,16 \pm 3,71$) nhưng cao hơn sự hỗ trợ về kinh tế xã hội và tâm lý. Điều này có thể giải thích rằng: 95,4% bệnh nhân ung thư vú còn sống ở giai đoạn I và II của bệnh tại thời gian chẩn đoán. Người tham gia chịu đựng tác dụng phụ của chu trình điều trị, họ không chỉ có những thay đổi về chức năng sức khỏe mà còn cả về tâm lý và gia đình. Kết quả trên đã phù hợp với các nghiên cứu trước đây về mức độ trung bình của chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân ung thư vú còn sống. Những nghiên cứu khác cũng đã sử dụng bộ câu hỏi đo chất lượng cuộc sống đã chứng tỏ rằng điểm số trung bình chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân ung thư vú còn sống sót tại Thái Nguyên, Việt Nam thấp hơn so với điểm số trung bình chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân ung thư vú còn sống sót tại các nước phát triển.

Mối liên hệ giữa tình trạng bệnh tật, triệu chứng đơn, sự hỗ trợ của xã hội, tâm linh, và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú sống sót tại tỉnh Thái Nguyên, Việt Nam

Kết quả nghiên cứu chỉ ra triệu chứng đơn có mối tương quan nghịch với chất lượng cuộc sống ($r = -0,233$, $p < 0,05$). Nhận định này phù hợp với những nghiên cứu trước đã chỉ ra triệu chứng đơn có liên quan đến giảm chất lượng cuộc sống. Triệu chứng đơn được biểu hiện sự thay đổi trong chức năng sinh lý liên quan tới bệnh của bệnh nhân. Những bệnh nhân ung thư còn sống sót được chẩn đoán với ung thư vú hơn 5 năm, đã phải trải qua phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, có thể dẫn đến những thay đổi về tâm sinh lý. Đánh giá tốt các triệu chứng đơn giúp tìm ra các giải pháp nâng cao chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú. Nhận định này phù hợp với những nghiên cứu trước đã chỉ ra rằng triệu chứng đau khổ có mối tương quan nghịch với chất lượng cuộc sống.

Kết quả đã chỉ ra mối tương quan thuận giữa sự hỗ trợ của xã hội và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú còn sống sót ($r = 0,433$, $p < 0,01$). Sự hỗ trợ của xã hội là sự chia sẻ, động viên, giúp đỡ từ gia đình, bạn bè và nhân viên y tế. Kết quả chỉ ra rằng của những bệnh nhân ung thư vú còn sống sót được nhận nhiều hơn sự giúp đỡ và bảo vệ sẽ được nâng cao hơn trong chất lượng cuộc

sống. Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu trước đã chỉ ra rằng sự hỗ trợ của xã hội có mối quan hệ tích cực tới chất lượng cuộc sống ($r = 0,388, p < 0,01$). Hơn nữa, trong một nghiên cứu thực hiện bởi Sammarco (2009)⁶ chỉ ra rằng có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa sự hỗ trợ xã hội với chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú.

Tình trạng tái phát có mối tương quan nghịch tới chất lượng cuộc sống ($r = -0,16, p < 0,05$),

Yếu tố tâm linh là chưa có mối tương quan có ý nghĩa thống kê tới chất lượng cuộc sống những bệnh nhân ung thư vú trong nghiên cứu này ($r = 0,115, p > 0,01$). Một lý do thỏa đáng giải thích kết quả nghiên cứu là sự khác nhau về văn hóa và phong tục tập quán dẫn tới sự khác nhau về kết quả nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 109 bệnh nhân ung thư vú còn sống sót sau điều trị tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên chúng tôi thấy: Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ở mức trung bình (điểm số trung bình: $15,73 \pm 3,67$).

- Mức độ ảnh hưởng triệu chứng, tình trạng tái phát có ảnh hưởng xấu tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Sự hỗ trợ của xã hội có tác động tốt tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Kết quả của nghiên cứu cung cấp sự hiểu biết về chất lượng cuộc sống trong số bệnh nhân ung thư vú. Từ đó giúp cho thầy thuốc, cộng đồng có phương pháp, kế hoạch nhằm tăng cường sự hỗ trợ xã hội, hạn chế tái phát, giảm mức độ ảnh hưởng

của triệu chứng để nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anh, P.T.H. & Duc, N.B (2008), "The situation with cancer control in Vietnam". National Cancer Institute.1837-1846.
2. Levine, E. G., Yoo, G., Aviv, C., Ewing, C., & Au, A, (2007), "Ethnicity and spirituality in breast cancer survivors". *Journa of cancer survivorship Research and practice*. 212-225.
3. Paraskevi, T, (2012), "Quality of life outcomes in patients with breast cancer" *Oncology review*.7-10.
4. Ganz, P. A., Desmond, K. A., Leedham, B., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R, (2002), "Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study". *Journal Of The National Cancer Institute*. 39-49.
5. Sammarco, A., & Konecny, L. M, (2008), "Quality of life, social support, and uncertainty among Latina breast cancer survivors". *Oncology Nursing Forum*.844-849.
6. 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
7. Ferrans, C.E, (1990), "Quality of life: Conceptual issues". *Seminars in Oncology Nursing*. 248-250.

KHẢO SÁT CHĂM SÓC BỆNH NHÂN SAU ĐIỀU TRỊ ³²P CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ DI CĂN XƯƠNG

TRẦN NGỌC ANH¹, PHẠM THỊ HỒNG HẠNH²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá công tác chăm sóc bệnh nhân sau điều trị ³²P của bệnh nhân ung thư di căn xương tại Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Trung tâm Ung bướu bệnh viện Trung ương Huế.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu trên 47 bệnh nhân di căn ung thư xương được điều trị bằng ³²P từ tháng 12/2017 đến ngày 7//2018. Tuổi trung bình 58,79 ± 14,89 tuổi (từ 20-86 tuổi), nam (61,7%).

Kết quả:

Loại UT xương gây di căn là UT tiền liệt tuyến, bàng quang chiếm tỷ lệ 31,9%, UT vú, tử cung chiếm 25,3%, UT phổi là 21,3%. Vị trí xương khi di căn UT tại cột sống (27,7%), xương sườn (24,3%) và xương chậu (21,3%). Triệu chứng lâm sàng di căn UT xương là đau xương (100%), mệt mỏi táo bón (97,9%). Triệu chứng cận lâm sàng calci máu tăng (74,5%), hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu giảm (70,2%). Thái độ NVYT là 95,7% nhân viên y tế tận tình và có trách nhiệm, 97,9% nhân viên y tế đã chia sẻ, động viên sự băn khoăn, lo lắng. Sau điều trị bằng ³²P bệnh nhân giảm đau nhiều từ 72,3% xuống còn 19,1%. Hướng dẫn chăm sóc chế độ dinh dưỡng, sinh hoạt, nghỉ ngơi phù hợp, 100% bệnh nhân được giảm đau bằng dùng thuốc theo chỉ định của bác sỹ.

Kết luận: Chăm sóc giúp đỡ tận tình của nhân viên y tế với thái độ ân cần nhẹ nhàng và thân thiện nhằm giúp cho bệnh nhân giảm bớt nỗi đau về thể xác lẫn tinh thần trong thời gian sống những chuỗi ngày còn lại.

ABSTRACT

Survey the care of patient after ³²P treatment with bone metastases cancer patient

Objectives: To evaluate the care of patients after ³²P treatment of patients with bone metastases at the Department of Palliative Care - Hue Central Hospital Cancer.

Materials and methods: A total of 47 patients with metastatic bone cancer treated with ³²P from December 2017 to April 7, 2018. Mean age was 58.79 ± 14.89 years (from 20-86 years), male (61.7%).

Result:

Bone marrow tumors (UT), bladder cancer, prostatectomy, urethral tumors (31.9%), uterine breast cancer (25.3%), and pulmonary UT (21.3%). Bone metastases in the spine (27.7%), ribs (24.3%) and pelvis (21.3%). UT is bone metastatic disease (100%), fatigue constipation (97.9%). Hemorrhagic symptoms increased by 74.5%, red blood cells, white blood cells, platelets decreased (70.2%). The attitude of health workers is 95.7% of dedicated and responsible medical staff, 97.9% of health workers have shared, encouraging anxiety. After treatment with ³²P, the pain was greatly reduced from 72.3% to 19.1%. Guide to proper nutrition, living and resting, 100% of patients are given pain relief by using drugs prescribed by doctors.

Conclusion: Careful care of health care workers with a gentle and friendly attitude to help the patient reduce physical cramps during the rest of the day.

¹ CNĐĐ. Điều dưỡng Trưởng Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ-Trung tâm Ung Bướu-Bệnh viện Trung Ương Huế

² CNĐĐ. Điều dưỡng Trưởng Khoa Phẫu thuật-Trung tâm Ung Bướu-Bệnh viện Trung Ương Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư di căn xương (Bone metastases) là tình trạng những tế bào ung thư từ ổ nguyên phát di căn đến tổ chức xương làm tổn hại đến cấu trúc của xương. Hầu hết tất cả các ung thư đều có khả năng di căn vào xương thường là ung thư tại các vị trí như phổi, vú, tiền liệt tuyến, thận, tuyến giáp, dạ dày. Vị trí xương hay bị di căn là: cột sống, xương chậu, xương sườn, xương sọ, xương cánh tay, xương dài ở chi dưới.

Khi có triệu chứng di căn xương thì bệnh đã phát triển lan tràn.

Bên cạnh nỗi đau về tinh thần, bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối cũng phải đương đầu với nỗi đau về thể xác khi nhiều triệu chứng khác nhau đồng loạt xuất hiện như đau đớn, nôn mửa, mệt mỏi, mất cảm giác thèm ăn, khó thở. Khi bệnh tiến triển nhanh và nặng, các triệu chứng trên cũng tăng lên về tần suất và ngày càng nghiêm trọng hơn.

Các bệnh nhân ung thư khi đã có di căn vào xương, sẽ phải chịu đau đớn tới lúc chết. Khi đó, điều trị giảm đau có vai trò quan trọng và cần thiết, nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh trong những ngày còn lại.

Do vậy, để góp phần chăm sóc, theo dõi tốt hơn những bệnh nhân ung thư di căn xương, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Khảo sát chăm sóc bệnh nhân sau điều trị ³²P của bệnh nhân ung thư di căn xương”** nhằm mục tiêu:

Đánh giá công tác chăm sóc bệnh nhân sau điều trị ³²P của bệnh nhân ung thư di căn xương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

47 bệnh nhân di căn ung thư xương được điều trị bằng ³²P từ tháng 12/2017 đến ngày 7/2018. tại Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng

Người bệnh điều trị di căn ung thư xương bằng ³²P.

Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không tuân thủ một trong các tiêu chuẩn lựa chọn ở trên.

Bệnh nhân không hợp tác nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu

Chọn ngẫu nhiên 47 bệnh nhân di căn ung thư xương được điều trị bằng ³²P tại Trung tâm Ung bướu.

Nội dung nghiên cứu

Ghi nhận các thông số về quản lý bệnh nhân bao gồm tên, tuổi, giới. Khảo sát tình trạng dấu hiệu của biểu hiện lâm sàng (đau xương, mệt mỏi táo bón, chèn ép rễ thần kinh...) và cận lâm sàng (CRP tăng, phosphatase tăng Caci máu tăng...). Chia sẻ động viên sự băn khoăn, lo lắng với bệnh nhân UT di căn xương. Đánh giá dấu hiệu giảm đau sau điều trị ³²P. Hướng dẫn chế độ dinh dưỡng, sinh hoạt nghỉ ngơi phù hợp và biện pháp giảm đau cho bệnh nhân.

Xử lý số liệu

Số liệu được nghiên cứu, mã hóa trên máy tính .Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê thông thường với Excel 1010. Số liệu được trình bày dưới dạng số và tỷ lệ %.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi

- Tuổi trung bình : 58,79 ± 14,89 tuổi.
- Nhỏ nhất : 20 tuổi
- Lớn nhất :86 tuổi

Giới

Giới	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nam	29	61,7
Nữ	18	38,3
Tổng	47	100

Bệnh nhân nam chiếm đa số với tỷ lệ 61,7%.

Loại ung thư gây di căn xương

Loại ung thư gây di căn xương	n	Tỷ lệ %
UT tiền liệt tuyến, bàng quang (nam)	14	31,9
UT vú, tử cung (nữ)	11	25,5
UT phổi	10	21,3
UT thận	3	10,6
UT dạ dày	3	6,4
UT khác	2	4,3
Tổng cộng	47	100

Bệnh nhân UT tiền liệt tuyến, bàng quang chiếm tỷ lệ 31,9%, UT vú, tử cung chiếm 25,3%, UT phổi là 21,3%.

Vị trí xương khi di căn UT

Vị trí xương	n	Tỷ lệ %
Cột sống	13	27,7
Xương chậu	10	21,3
Xương sườn	11	23,4
Xương sọ	6	12,8
Xương chi, cánh tay	5	10,6
Xương khác	2	4,3

Phần lớn bệnh nhân di căn UT xương tại cột sống (27,7%), xương sườn (24,3%) và xương chậu (21,3%).

Công tác chăm sóc BN di căn ung thư xương được điều trị bằng ³²P

Biểu hiện lâm sàng di căn UT xương

Đau xương	47	100,0
Mệt mỏi, táo bón	46	97,9
Chèn ép rễ thần kinh	30	63,8
Triệu chứng khác (thiếu máu; nhiễm trùng...)	28	59,6

Các bệnh nhân được NVYT thăm hỏi và ghi nhận về triệu chứng lâm sàng là đau xương (100%), mệt mỏi táo bón (97,9%).

Biểu hiện cận lâm sàng di căn UT xương

Biểu hiện cận lâm sàng	n	Tỷ lệ %
CRP tăng	30	63,8
Phosphatase tăng	27	57,4
Tăng calci máu	35	74,5
Hồng cầu, Bạch cầu, tiểu cầu giảm	33	70,2

Các bệnh nhân được NVYT giải thích về calci máu tăng (74,5%), Hồng cầu, Bạch cầu, tiểu cầu giảm (70,2%); CRP tăng (63,8%).

Phương pháp điều trị di căn ung thư xương

Phương pháp điều trị di căn UT xương	n	Tỷ lệ %
Bisphosphonates	11	23,4
Strontium 89 (⁸⁹ SR)	18	38,3
Phosphorus 32 (³² P)	47	100
Phẫu thuật (gãy xương)	33	70,2

Bệnh nhân có nghe NVYT giải thích là 100% được điều trị bằng ³²P.

Thái độ của nhân viên y tế khi chăm sóc

Thái độ của nhân viên y tế khi chăm sóc	n	Tỷ lệ %
Làm cho xong việc	2	4,3
Tận tình và có trách nhiệm	45	95,7
Không tỏ thái độ	0	0,0
Tổng	47	100

95,7% nhân viên y tế tận tình và có trách nhiệm.

Chia sẻ, động viên sự băn khoăn, lo lắng

Chia sẻ, động viên sự băn khoăn, lo lắng	n	Tỷ lệ %
Có	46	97,9
Không	1	2,1
Tổng	47	100

Nhận xét:

97,9% nhân viên y tế đã chia sẻ, động viên sự băn khoăn, lo lắng với bệnh nhân UT di căn xương.

Theo dõi dấu hiệu giảm đau sau điều trị ³²P

Theo dõi dấu hiệu đau trước và sau điều trị ³² P	Trước		Sau	
	n	%	n	%
Đau ít	2	4,3	18	38,3
Đau vừa	11	23,4	20	42,6
Đau nhiều	34	72,3	9	19,1
Tổng cộng	47	100	47	100

Sau điều trị bằng ³²P bệnh nhân giảm đau nhiều từ 72,3% xuống còn 19,1%.

Hướng dẫn chế độ dinh dưỡng, chăm sóc sinh hoạt, nghỉ ngơi phù hợp

Hướng dẫn chế độ dinh dưỡng, chăm sóc sinh hoạt, nghỉ ngơi phù hợp	n	Tỷ lệ %
Có	46	97,9
Không	1	2,1
Tổng	47	100

97,9% nhân viên y tế hướng dẫn chăm sóc chế độ dinh dưỡng, sinh hoạt, nghỉ ngơi phù hợp.

Biện pháp giảm đau

Biện pháp giảm đau	n	Tỷ lệ %
Dùng thuốc theo chỉ định của bác sỹ	34	100,0
Chăm sóc giảm nhẹ	34	100,0

100% bệnh nhân được giảm đau bằng dùng thuốc theo chỉ định của bác sỹ.

BÀN LUẬN

Phần lớn bệnh nhân đều ở lứa tuổi > 50 chiếm tỷ lệ 80,9%, tuổi trung bình là $58,79 \pm 14,89$ tuổi (từ 20 - 86 tuổi), nam 61,7%; nữ là 38,3%. Kết quả phụ hợp với các tác giả nghiên cứu ung thư trên toàn cầu.

Tỷ lệ di căn xương của các loại ung thư thường gặp trong đó ung thư tiền liệt tuyến, UT vú, tử cung, UT phổi điều này giải thích vì sao tỷ lệ di căn xương ở nam cao hơn nữ, nam.

Các xương mà UT di căn tới chủ yếu là các xương xốp, cột sống, xương chậu, xương sườn và xương sọ đây là các xương có hệ thống mạch máu dồi dào và là các xương xốp và cũng là yếu tố thuận lợi cho việc xâm lấn của các tế bào ung thư.

Đau là triệu chứng chính và nổi bật của ung thư di căn xương (100% bệnh nhân đau) triệu chứng này là nguyên nhân chính ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân đồng thời là bài toán khó cho các nhà điều trị khi bệnh nhân bị di căn xương. Vì vậy, việc dùng đồng vị phóng xạ ^{32}P điều trị giảm đau khi có di căn xương tại Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện trung ương Huế được thực hiện là mấu chốt cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

Bệnh nhân rất lo lắng, bi quan khi mình bị ung thư di căn xương chính vì vậy việc chăm sóc, chia sẻ nỗi đau về thể xác và tinh thần cũng như thái độ của nhân viên y tế cần phải cao hơn nữa so với mức 88,2% (bảng 7) trong nghiên cứu của chúng tôi.

Di căn xương là biểu hiện của sự lan tràn của ung thư có thể tạm gọi là giai đoạn cuối. Vì vậy, việc chăm sóc hướng dẫn chế độ dinh dưỡng, chế độ sinh hoạt nghỉ ngơi, chăm sóc tinh thần càng cần

không hơn nữa, sự ân cần chia sẻ động viên an ủi của NVYT mong giảm bớt, lo lắng bi quan và nỗi đau cho bệnh nhân ở giai đoạn này. Mặc dù trong nghiên cứu này đã đạt được kết quả rất cao nhưng vẫn chưa hoàn toàn tuyệt đối.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy khi đã có di căn xương toàn bộ bệnh nhân đều có đau, mức độ đau thường từ 5-10 điểm theo thang điểm đau (VAS). Hầu hết bệnh nhân lo lắng, bi quan chất lượng cuộc sống giảm rõ rệt. Do vậy, cần phải có sự chăm sóc giúp đỡ tận tình của nhân viên y tế với thái độ ân cần nhẹ nhàng và thân thiện nhằm giúp cho bệnh nhân giảm bớt nỗi đau về thể xác lẫn tinh thần trong thời gian sống những chuỗi ngày còn lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2006), "Xạ trị bệnh ung thư", Ung thư đại cương, Nhà xuất bản Y tế.
2. Bộ Y tế (2008), Điều dưỡng ngoại, Nhà Xuất bản Y học Hà Nội.
3. Bùi Nghĩa (2004), Hướng dẫn thực hành điều trị tập II. Ung thư thanh quản, Nhà xuất bản y học, p 521-523.
4. Trần Hữu Tuấn, Lê Văn Thảo (2003), Bài giảng bệnh ung thư, Nhà xuất bản y học, p.111-132.
5. Nguyễn Danh Thanh (2013), Nghiên cứu điều trị giảm đau ở bệnh nhân ung thư di căn xương bằng P-32 và chiếu xạ ngoài kết hợp bisphosphonate.

KHẢO SÁT SỰ HÀI LÒNG CỦA NGƯỜI BỆNH NỘI TRÚ TẠI ĐƠN NGUYÊN ĐIỀU TRỊ THEO YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG CAO BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI NĂM 2017

NGUYỄN THỊ THANH PHƯƠNG¹, LÊ THỊ NHƯ HOA², ĐỖ QUANG TRƯỜNG³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát sự hài lòng của người bệnh nội trú và các yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng của người bệnh tại Đơn nguyên Điều trị theo yêu cầu chất lượng cao bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2017.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Kết quả: Tiến hành khảo sát 156 người bệnh điều trị tại Đơn nguyên Điều trị theo yêu cầu chất lượng cao bệnh viện Ung Bướu Hà Nội thu được kết quả: Tỷ lệ hài lòng của người bệnh về cơ sở vật chất, trang thiết bị là trên 94%, về thái độ ứng xử của nhân viên y tế đạt trên 96,2%, về công tác chăm sóc của điều dưỡng đạt trên 97%. Tỷ lệ người bệnh hài lòng về thực đơn dinh dưỡng thấp nhất đạt 45,5%. Có mối liên quan chặt chẽ giữa nhóm tuổi, trình độ học vấn của người bệnh, cơ sở vật chất, năng lực, thái độ giao tiếp của nhân viên y tế đến sự hài lòng của người bệnh.

ABSTRACT

Objectives: Survey of inpatient satisfaction and factors affecting patient satisfaction in High-quality services care unit of the Hanoi Oncology Hospital in 2017.

Methods: Horizontal cut representation.

Results: Conducting a survey of 156 patients treated at the High-quality services care unit at the Hanoi Oncology Hospital achieved results: The rate of satisfaction of patients with facilities and equipment was over 94 %, the attitudes of health workers attained over 96.2%, the nursing care of over 97%. The lowest proportion of patients satisfied with dietary menus reached 45.5%. There is a close relationship between the age group, the level of counseling of the patient, the facilities, the capacity and the attitude of the medical staff to the satisfaction of the patients.

ĐẶT VẤN ĐỀ VÀ MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Xã hội ngày càng phát triển nhu cầu con người ngày càng cao, việc đáp ứng nhu cầu con người trong công tác khám, chữa bệnh, điều trị và chăm sóc tại BV lại càng cần phải hoàn thiện và phát triển về mọi mặt. Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), chất lượng dịch vụ y tế tác động đến sự hài lòng của người bệnh và ngược lại sự hài lòng của người bệnh có thể đánh giá được hiệu quả của các dịch vụ do bệnh viện và ngành y tế cung cấp.

Ngày nay, trong sự cạnh tranh lành mạnh của xã hội, thì việc đánh giá sự hài lòng người bệnh tại các bệnh viện là vô cùng quan trọng, để xác định được nhu cầu thiết yếu nhất ở người bệnh, kịp thời khắc phục những tồn tại để bệnh viện hoàn thiện và

phát triển. Những tiến bộ trên nhiều mặt trong xã hội đã khiến người dân ý thức rõ hơn về quyền lợi của mình. Họ càng đòi hỏi cao hơn với hệ thống bệnh viện, vì thế bệnh viện ngày càng phải nâng cao trách nhiệm và tăng cường chất lượng khám, chữa bệnh, do đó nhiệm vụ của những nhân viên y tế của bệnh viện cũng nặng nề hơn.

Có nhiều phương pháp để đánh giá chất lượng dịch vụ khám chữa bệnh, sự hài lòng của người bệnh là một nội dung quan trọng của chất lượng bệnh viện. Sự hài lòng của người bệnh phụ thuộc vào các yếu tố: kỹ năng, thái độ của nhân viên y tế, thông tin điều trị của bác sĩ, chăm sóc của điều dưỡng, cơ sở vật chất, trang thiết bị và môi trường bệnh viện.

¹ ThS. Điều dưỡng Trưởng Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

² CN. Phòng Điều dưỡng Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

³ TS. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá chất lượng dịch vụ y tế tại các cơ sở đang thực hiện mô hình xã hội hóa y tế. Một số nghiên cứu ở Việt Nam cũng đã cho thấy người bệnh chưa thật sự hài lòng với chất lượng chăm sóc sức khỏe tại các bệnh viện công lập vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu:

Đánh giá mức độ hài lòng của người bệnh tại Đơn nguyên điều trị theo yêu cầu chất lượng cao Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng của người bệnh.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Lấy ngẫu nhiên 156 thân nhân hoặc Người bệnh điều trị nội trú tại đơn nguyên điều trị theo yêu cầu chất lượng cao bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Sự hài lòng của người bệnh được đánh giá theo thang điểm Liked.

+ Điểm 1,2,3: Không hài lòng.

+ Điểm 4,5: Hài lòng.

Đánh giá của người bệnh về cơ sở vật chất, trang thiết bị

Bảng 2. Sự hài lòng của người bệnh về cơ sở vật chất, trang thiết bị

TT	Nội dung	Điểm TB	Số phiếu	Hài lòng		Không HL	
				Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
1	Buồng bệnh nằm điều trị khang trang, sạch sẽ, có đầy đủ các thiết bị tiện nghi	4,47	156	151	96,8	5	3,2
2	Giường bệnh chắc chắn, an toàn, sử dụng thuận tiện	4,60	156	156	100	0	0
3	Chăn, ga, gối đầy đủ, sạch sẽ	4,60	156	156	100	0	0
4	Nhà vệ sinh, nhà tắm thuận tiện, sạch sẽ, thiết kế hiện đại	4,48	156	154	98,7	2	1,3
5	Vệ sinh môi trường buồng bệnh.	4,20	156	147	94,2	9	5,8
6	Được cung cấp quần áo đầy đủ, sạch sẽ và được thay hàng ngày	4,51	156	155	99,4	1	0,6
7	Đồ dùng cá nhân đầy đủ, tiện sử dụng	4,50	156	154	98,7	2	1,3
8	Trang thiết bị y tế đầy đủ	4,47	156	153	98,1	3	1,9
Điểm trung bình		4,48					

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Thông tin về đối tượng nghiên cứu

Thông tin chung	Tần số (N)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
Dưới 30	6	3.8
30 - 50	37	23.7
> 50 – 70	86	55.2
≥ 70	27	17.3
Nơi cư trú		
Nội thành Hà Nội	79	50.6
Ngoại thành Hà Nội	53	34.0
Tỉnh khác	24	15.4
Giới tính		
Nam	76	48.7
Nữ	80	51.3
Đối tượng KCB		
Có BHYT	148	94.9
Không có BHYT	8	5.1

Đánh giá của người bệnh về thái độ ứng xử và kỹ năng của NVYT

Bảng 3. Sự hài lòng của NB về thái độ ứng xử, kỹ năng của NVYT

TT	Nội dung	Điểm TB	Số phiếu	Hài lòng		Không HL	
				SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ
1	Bác sỹ có lời nói, thái độ giao tiếp đúng mực.	4,60	156	155	99,4	1	0,6
2	Điều dưỡng có lời nói, thái độ giao tiếp đúng mực.	4,58	155	154	99,4	1	0,6
3	Người bệnh biết được tên NVYT điều trị, chăm sóc trong quá trình điều trị.	4,21	156	150	96,2	6	3,8
4	Người bệnh được nhân viên y tế tôn trọng, đối xử công bằng	4,62	156	156	100	0	0
5	Bác sỹ, điều dưỡng hợp tác tốt, xử lý công việc thành thạo kịp thời	4,58	156	153	98,1	3	1,9
Điểm trung bình		4,53					

Đánh giá của người bệnh về công tác chăm sóc điều dưỡng

Bảng 4. Sự hài lòng của NB về công tác chăm sóc điều dưỡng

TT	Nội dung	Điểm TB	Số phiếu	Hài lòng		Không HL	
				SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ
1	Người bệnh được ĐD hướng dẫn nội quy, quyền lợi và nghĩa vụ đầy đủ.	4,62	156	156	100	0	0
2	ĐD thực hiện các kỹ thuật chuyên môn thành thạo	4,58	156	155	99,4	1	0,6
3	ĐD thường xuyên theo dõi, thăm hỏi người bệnh.	4,60	156	151	96,8	5	3,2
4	Người bệnh được ĐD đưa đi đón về khi có chỉ định xét nghiệm.	4,65	156	156	100	0	0
5	ĐD giải thích dễ hiểu trước khi thực hiện các quy trình kỹ thuật.	4,42	156	152	97,5	4	2,5
6	ĐD hướng dẫn tận tình, chu đáo cách sử dụng thuốc.	4,49	156	154	98,7	2	1,3
7	Người bệnh được ĐD tư vấn dinh dưỡng theo bệnh lý	4,36	156	146	93,6	10	6,4
8	Người bệnh được ĐD thực hiện chăm sóc vệ sinh cá nhân hàng ngày	4,37	156	148	94,8	8	5,2
9	Người bệnh được điều dưỡng công khai thuốc sử dụng hàng ngày	4,51	156	154	98,7	2	1,3
10	Người bệnh được ĐD hướng dẫn cách tự theo dõi, chăm sóc và phòng bệnh khi ra viện	4,45	156	150	96,2	6	3,8
11	Điều dưỡng sẵn sàng giúp đỡ NB và người nhà với trách nhiệm cao	4,65	156	156	100	0	0
12	Điều dưỡng luôn có mặt kịp thời khi NB yêu cầu.	4,62	156	155	99,4	1	0,6
Điểm trung bình		4,53					

Nhận xét: Tỷ lệ 100% người bệnh hài lòng về điều dưỡng ở các nội dung: được hướng dẫn nội quy khoa phòng, đưa đón làm xét nghiệm khi có chỉ định và sẵn sàng giúp đỡ với trách nhiệm cao khi người bệnh yêu cầu.

Còn một số ít người bệnh chưa hài lòng về điều dưỡng ở các nội dung: tư vấn chế độ dinh dưỡng hợp lý (6,4 %) chăm sóc vệ sinh cá nhân (5,2%).

Đánh giá của người bệnh về công tác dinh dưỡng

Bảng 5. Sự hài lòng của NB về công tác dinh dưỡng

TT	Nội dung	Điểm TB	Số phiếu	Hài lòng		Không HL	
				SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ
1	Được cung cấp đầy đủ nước uống nóng lạnh	4,53	156	153	98,2	3	1,9
2	Thức ăn ngon, trình bày đẹp mắt hấp dẫn.	4,55	156	82	54,5	71	45,5
3	Thực đơn phong phú, phù hợp với tình trạng bệnh	3,57	156	84	53,8	72	46,2
4	Được điều dưỡng đưa xuất ăn đến giường bệnh và giúp đỡ khi có yêu cầu.	3,63	156	156	100	0	0
Điểm trung bình		4,07					

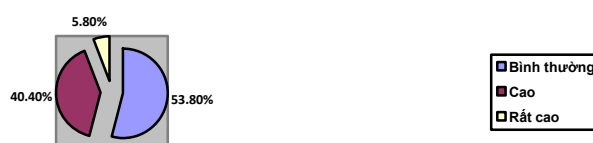
Nhận xét: Tỷ lệ người bệnh hài lòng thấp nhất về thức ăn ngon, trình bày đẹp mắt hấp dẫn 54,5% và thực đơn phong phú phù hợp với tình trạng bệnh là 53,8%.

Đánh giá của người bệnh về thông tin điều trị của bác sỹ

Bảng 6. Sự hài lòng của NB về thông tin điều trị của bác sỹ

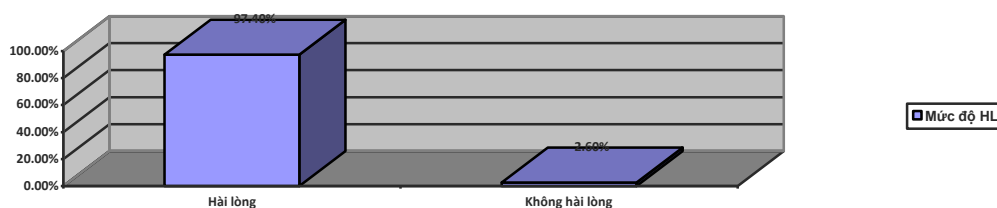
TT	Nội dung	Điểm TB	Số phiếu	Hài lòng		Không HL	
				SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ
1	Người bệnh được làm xét nghiệm, chẩn đoán bệnh kịp thời .	4,62	156	153	98,1	3	1,9
2	Người bệnh tin tưởng vào chẩn đoán của bác sỹ.	4,47	156	155	99,4	1	0,6
3	Người bệnh bác sỹ giải thích rõ ràng, dễ hiểu tình trạng bệnh.	4,51	156	154	98,7	2	1,3
4	Người bệnh được bác sỹ dặn dò chu đáo trước khi ra viện	4,49	156	152	97,5	4	2,5
Điểm trung bình		4,52					

Đánh giá của người bệnh về giá dịch vụ



Biểu đồ 1. Sự hài lòng của NB về giá dịch vụ

Đánh giá chung của NB về chất lượng dịch vụ và chăm sóc điều dưỡng tại đơn nguyên điều trị TYC



Biểu đồ 2. Đánh giá chung của NB về chất lượng dịch vụ và công tác chăm sóc điều dưỡng

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng của người bệnh.

Bảng 7. Mối liên quan giữa thông tin cá nhân của người bệnh với sự hài lòng của NB

Thông tin cá nhân	Tỷ lệ		P
	Hài lòng %	Không hài lòng %	
Nhóm tuổi			
Dưới 30 tuổi	100	0	0,046
Từ 30 - <50 tuổi	100	0	
Từ 50 - <70 tuổi	96,5	3,5	
Trên 70 tuổi	96,3	3,7	
Thông tin cá nhân	Tỷ lệ		P
	Hài lòng %	Không hài lòng %	
Trình độ			
Tiểu học trở xuống	88,9	11,1	0,037
THCS - THPT	97,3	2,7	
Cao đẳng - ĐH, > ĐH	98,6	1,4	

Nhận xét:

Nhóm dưới 50 tuổi có mức độ hài lòng cao hơn nhóm trên 50 tuổi. Với số P=0,046 thấy rằng có mối liên quan giữa nhóm tuổi đến sự hài lòng của người bệnh.

Trình độ học vấn càng cao thì tỷ lệ hài lòng với chất lượng dịch vụ tại đơn nguyên với số (P=0,037) có ý nghĩa thống kê.

Bảng 8. Mối liên quan giữa các yếu tố cung cấp dịch vụ và sự hài lòng của người bệnh

Các yếu tố ảnh hưởng	Tỷ lệ hài lòng		P
	Hài lòng %	Không hài lòng %	
Cơ sở vật chất	98,1	1,9	0,01
Thái độ giao tiếp của NVYT	99,4	0,6	0,00
Năng lực của NVYT	98,5	1,5	0,00
Chế độ dinh dưỡng	53,8	46,2	0,00
Chăm sóc của điều dưỡng	97,9	2,1	0,00
Thông tin điều trị của bác sỹ	98,4	1,6	0,00

Nhận xét:

Có mối liên quan chặt chẽ giữa cơ sở vật chất trang thiết bị, năng lực của nhân viên y tế, thái độ giao tiếp ứng xử, thông tin điều trị của bác sỹ, chăm

sóc của điều dưỡng với sự hài lòng của người bệnh (P=0,00).

Tỷ lệ hài lòng ở các nhóm đạt trên 98%, duy chỉ có nhóm về chăm sóc dinh dưỡng có tỷ lệ hài lòng thấp là 53,8%.

BÀN LUẬN

Thông tin đối tượng nghiên cứu

Giới

Trong tổng số 156 đối tượng nghiên cứu tỉ lệ nữ là 51,3% cao hơn không đáng kể so với nhóm đối tượng nam giới là 48,7%.

Tuổi

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 1, nhóm tuổi đối tượng nghiên cứu chủ yếu nằm ở nhóm >50 - 70 tuổi (chiếm tỉ lệ 55,2%) kết quả này phù hợp với các kết quả nghiên cứu về dịch tễ học bệnh ung thư.

Đối tượng

Nhóm đối tượng nghiên cứu chủ yếu là có BHYT chiếm tỉ lệ 94,9% chỉ có 5,1% người bệnh điều trị tại Đơn nguyên là không có thẻ BHYT.

Nơi cư trú

Nhóm đối tượng nghiên cứu chủ yếu cư trú trên địa bàn Hà Nội chiếm tỉ lệ 84,6%; các tỉnh khác chỉ có 16,4% là do bệnh viện Ung Bướu Hà Nội là bệnh viện chuyên khoa hạng I trực thuộc Sở Y tế Hà Nội, với chức năng nhiệm vụ khám chữa bệnh cho nhân dân thủ đô Hà Nội.

Sự hài lòng của người bệnh về cơ sở vật chất của Đơn nguyên

Theo kết quả nghiên cứu tại bảng 2 người bệnh rất hài lòng về giường bệnh, chăn ga gối đệm đầy đủ sạch sẽ (tỉ lệ 100%).

Nhà vệ sinh được thiết kế hiện đại có vách ngăn cách nơi khô với nơi ướt, giảm thiểu các nguy cơ gây té ngã cho người bệnh khiến cho tỷ lệ người bệnh hài lòng cao ở mức 98,7%.

Sự hài lòng của người bệnh về thái độ ứng xử và kỹ năng của NVYT

Phần lớn người bệnh hài lòng với thái độ ứng xử và kỹ năng của nhân viên y tế tại Đơn nguyên. Thể hiện là 100% người bệnh hài lòng vì được tôn trọng và đối xử công bằng.

Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng có 96,2% người bệnh hài lòng khi được biết tên điều dưỡng chăm sóc cho mình, tỷ lệ này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Sỹ Thắng (2014) tại BVĐK Hà Tĩnh là 80,6%.

Sự hài lòng của người bệnh về công tác chăm sóc điều dưỡng

Tỷ lệ người bệnh hài lòng cao với việc thực hiện công khai thuốc hàng ngày, lên tới 98,7% với điểm trung bình 4,51. Thực tế, công khai thuốc thể hiện sự minh bạch trong chuyên môn, người bệnh yên tâm hơn khi chi trả viện phí, do đó tăng sự hài lòng của người bệnh.

Người bệnh cũng hài lòng với công việc chăm sóc của điều dưỡng như thực hiện kỹ thuật chuyên môn thành thạo (99,4%), thường xuyên theo dõi và thăm hỏi người bệnh (96,8%), giải thích dễ hiểu trước khi thực hiện thao tác chuyên môn (97,5%) và hướng dẫn người bệnh chu đáo cách sử dụng thuốc (98,7%).

Có 100% người bệnh hài lòng ở các tiêu mục: người bệnh vào khoa được hướng dẫn nội quy và quyền lợi, người bệnh được đưa đi đón về khi làm các xét nghiệm. Ở 2 tiêu mục này đều cao hơn so với kết quả nghiên cứu tại viện Tim Hà Nội^[3] lần lượt là 91,9% và 90,4%.

Tuy nhiên vẫn còn 6,4% người bệnh chưa hài lòng về tiêu mục điều dưỡng tư vấn dinh dưỡng theo bệnh lý.

Kết quả bảng 4 cho thấy, người bệnh hài lòng về việc được điều dưỡng chăm sóc vệ sinh cá nhân hàng ngày đạt 94,8% cao hơn kết quả nghiên cứu tại bệnh viện tim Hà Nội^[3] là 85,1%.

Đơn nguyên được trang bị hệ thống chuông báo gọi hiện đại lắp tại mỗi đầu giường bệnh và trong nhà vệ sinh. Chính vì vậy, người bệnh có thể gọi được nhân viên y tế khi cần thiết, vì vậy tỷ lệ hài lòng ở tiêu mục này đạt 99,4%.

Có 96,2% người bệnh hài lòng khi được điều dưỡng hướng dẫn cách tự theo dõi, chăm sóc, phòng bệnh tại nhà. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu tại bệnh viện Tim Hà Nội^[3] năm 2010 là 78,1%.

Sự hài lòng của người bệnh về công tác dinh dưỡng

Người bệnh chưa hài lòng về thực đơn của bữa ăn và cách chế biến thức ăn do đó có đến 45,5% người bệnh cho rằng thức ăn chưa được ngon và 46,2% người bệnh không hài lòng về thực đơn hàng ngày.

Sự hài lòng của người bệnh về thông tin điều trị của bác sĩ

Tỷ lệ hài lòng cao nhất ở sự tin tưởng vào chẩn đoán của bác sĩ và sự giải thích rõ của bác sĩ đối

với người bệnh và người nhà trong hướng điều trị (99,4% và 98,1%).

Đánh giá chung của người bệnh về chất lượng dịch vụ và chăm sóc ĐD

Có tới 97,4% người bệnh hài lòng với chất lượng dịch vụ tại đơn nguyên, chỉ có tỷ lệ rất nhỏ người bệnh không hài lòng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng của người bệnh

Theo kết quả tại bảng 7 có mối liên quan giữa độ tuổi đến sự hài lòng của người bệnh với $P=0,046$ người bệnh có tuổi càng trẻ thì tỉ lệ hài lòng càng cao.

Có mối liên quan chặt chẽ giữa cơ sở vật chất trang thiết bị, năng lực của nhân viên y tế, thái độ giao tiếp ứng xử, thông tin điều trị của bác sĩ, chăm sóc của điều dưỡng với sự hài lòng của người bệnh ($P=0,000$).

KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Qua khảo sát 156 người bệnh và thân nhân điều trị nội trú tại đơn nguyên điều trị theo yêu cầu, nhóm nghiên cứu của chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

Kết luận

Tỷ lệ hài lòng về cơ sở vật chất cao nhất từ 96,8 - 100%.

Thái độ ứng xử và năng lực của nhân viên y tế tại đơn nguyên được người bệnh đánh giá cao với điểm trung bình đạt 4,21 - 4,63 với mức hài lòng đạt trên 97%.

Tỷ lệ hài lòng của người bệnh ở công tác chăm sóc của điều dưỡng khá cao: với 100% người bệnh hài lòng với việc được điều dưỡng phổ biến nội quy và quyền lợi của người bệnh và được điều dưỡng đưa đi làm xét nghiệm; các tiêu mục khác cũng đạt từ 93,6% trở lên.

Việc cung cấp thông tin điều trị của bác sĩ được người bệnh hài lòng cao với tỉ lệ 98,1% và điểm trung bình từ 4,47 - 4,62.

Chăm sóc dinh dưỡng có tỷ lệ người bệnh hài lòng thấp nhất đặc biệt ở tiêu mục thức ăn và thực đơn không phong phú chỉ đạt tỷ lệ 54,5% và 53,8%.

Sự hài lòng chung của người bệnh về chất lượng dịch vụ tại Đơn nguyên là 97,4%, chỉ có 2,6% người bệnh chưa hài lòng.

Sự hài lòng chung của người bệnh liên quan chặt chẽ với cơ sở vật chất, năng lực của nhân viên y tế, thái độ giao tiếp ứng xử, thông tin điều trị của

bác sĩ, chăm sóc của điều dưỡng và chế độ dinh dưỡng với $P=0,001$.

Kiến nghị, đề xuất

Từ kết quả nghiên cứu, nhóm nghiên cứu xin đề xuất một số kiến nghị như sau:

Tiếp tục duy trì và nâng cao hơn nữa chất lượng chăm sóc người bệnh toàn diện, đổi mới phong cách, thái độ phục vụ của nhân viên y tế để đạt sự hài lòng của người bệnh.

Thường xuyên tập huấn cho điều dưỡng đặc biệt là điều dưỡng trẻ về kỹ năng giao tiếp ứng xử, truyền thông giáo dục sức khỏe và đặc biệt là kiến thức về dinh dưỡng để điều dưỡng làm tốt hơn nữa công tác giáo dục sức khỏe cho người bệnh.

Người bệnh phải được cung cấp kịp thời các thông tin như chẩn đoán, phương pháp điều trị, các can thiệp thủ thuật, phẫu thuật, các chăm sóc, theo dõi sẽ thực hiện, thuốc điều trị hàng ngày, diễn biến và tiến triển bệnh, chi phí khám chữa bệnh, quyền và nghĩa vụ của người bệnh và người nhà người bệnh đối với bệnh viện.

Bác sĩ điều trị phối hợp với khoa Dinh dưỡng trong việc xây dựng thực đơn, đa dạng phong phú các món ăn để nâng cao chất lượng điều trị, tạo sự hài lòng cho người bệnh.

Chủ động kiểm tra phát hiện kịp thời khắc phục các sự cố liên quan đến cơ sở vật chất, công tác vệ sinh môi trường để đảm bảo phục vụ người bệnh.

Thường xuyên đánh giá sự hài lòng người bệnh để có cơ sở cho việc cải tiến nâng cao chất lượng dịch vụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Phạm Nhật Yên (2008), Đánh giá sự hài lòng của NB về chất lượng KCB tại khoa Khám, chữa bệnh theo yêu cầu của bệnh viện Bạch Mai năm 2008, Luận văn Thạc sĩ Y tế công cộng, Trường Đại học Y tế Công cộng, Hà Nội.
2. "Khảo sát sự hài lòng của NB và thân nhân người bệnh tại bệnh viện tim Hà Nội giai đoạn 2007 - 2010", Bệnh viện tim Hà Nội.
3. Trần Sỹ Thắng, Nguyễn Hồng Lam (2014)" Khảo sát hài lòng của bệnh nhân nội trú đối với sự phục vụ của điều dưỡng tại BVĐK tỉnh Hà Tĩnh".
4. Vương Kim Lộc, Trần Thị Hà & Ngô Huỳnh Chúc (2008), "Làm thế nào để tăng cường sự hài lòng của người bệnh", Kỷ yếu đề tài nghiên cứu khoa học điều dưỡng Bệnh viện Xanh Pôn lần III, Hà Nội 3/2008, pp. 12-20.

KHẢO SÁT NHU CẦU TƯ VẤN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ TẠI KHOA XẠ TRỊ - XẠ PHẪU, BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

NGUYỄN XUÂN HẢI¹, NGUYỄN ĐÌNH VĂN¹, NGUYỄN THỊ HÀ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định nhu cầu cần tư vấn của bệnh nhân (BN) ung thư đang điều trị tại khoa Xạ trị-Xạ phẫu, Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 BN ung thư đang điều trị tại khoa Xạ trị-Xạ phẫu, Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108 từ tháng 5 đến tháng 6/2018. BN được phát và điền phiếu khảo sát về nhu cầu tư vấn, thu thập và xử lý các thông tin thu được.

Kết quả: Nhu cầu tư vấn của BN ung thư như sau: tư vấn về chẩn đoán 90%; phương pháp điều trị 93%; thời gian điều trị 83%; chi phí điều trị 81%; khả năng điều trị khỏi 92%; thời gian sống thêm 91% BN; chăm sóc trong quá trình điều trị 90%; chế độ dinh dưỡng 84%. 75% BN cần phòng tư vấn riêng. Thời điểm tư vấn cần thiết là trước khi bắt đầu điều trị và khi đang điều trị bệnh có diễn biến xấu (92%). Đa số BN (95%) có nhu cầu được bác sỹ điều trị tư vấn.

Kết luận: BN ung thư tại Khoa Xạ trị - xạ phẫu, Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108 có nhu cầu cao được tư vấn về chẩn đoán, phương pháp điều trị, thời gian sống thêm, cách chăm sóc và chế độ dinh dưỡng. Nhân viên y tế cần được đào tạo về kỹ năng tư vấn và quan tâm nhiều hơn đến nhu cầu tư vấn của BN ung thư.

Từ khóa: Nhu cầu tư vấn, bệnh nhân ung thư.

ABSTRACT

Survey of cancer patients' needs for consultation at department of radiation oncology and radiosurgery, 108 Central Military Hospital

Objective: To determine consultation needs of cancer patients whom treated at Department of Radiation Oncology and Radiosurgery, 108 Military Central Hospital.

Subject and Method: A cross-sectional descriptive study of 100 cancer patents treated at Department of Radiation Oncology and Radiosurgery, 108 Military Central Hospital. All patients were asked to fill in a survey form regarding their needs for consultation. The information was collected and analysed.

Results: The cancer patients' needs for consultation were as follows: about diagnosis 90%; treatment options 93%; treatment time 83%; treatment cost 81%; ability of curative treatment 92%; survival 91%; self-care during treatment 90%, nutrition 84%. 75% of patients asked for private consultation room. Patients often needed consultation before treatment and when disease got worse during treatment (92%). Most of patients (95%) required to be counseled by physician.

Conclusion: Cancer patients at Department of Radiation Oncology, 108 Military Central Hospital have an essential needs for consultation about diagnosis, treatment options, survival, self-care and nutrition. Medical staffs need be well-trained in counselling skills and must care for patients' needs for consultation.

Key words: Consultation needs, cancer patients.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong cao và đang trở thành gánh nặng tại các

quốc gia trên thế giới, đặc biệt tại các nước nghèo, các nước đang phát triển. Tại Việt Nam theo Tổ chức y tế thế giới (WHO) công bố tháng 5/2014, Việt Nam đứng thứ 78/172 quốc gia và vùng lãnh thổ với

¹ Khoa Xạ trị - Xạ phẫu - Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

tỷ lệ mắc mới là hơn 126.000 ca và khoảng 94.000 người tử vong hàng năm. Hầu hết bệnh nhân (BN) đến khám và phát hiện khi bệnh đang ở giai đoạn muộn nên việc điều trị gặp rất nhiều khó khăn^[4,8]. Từ thực tế trên, đòi hỏi phải nâng cao chất lượng công tác tuyên truyền, phát hiện sớm, nâng cao hiệu quả điều trị. Để nâng cao chất lượng điều trị BN ung thư cần nhiều yếu tố, trong đó đóng vai trò quan trọng là sự phối hợp giữa BN và nhân viên y tế, đồng thời phải trang bị và tư vấn cho người bệnh những kiến thức cơ bản về căn bệnh mà họ đang mắc phải.

Ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu về kiến thức, thái độ trong phòng chống ung thư^[5,7]. Tuy nhiên nhu cầu tư vấn của BN ung thư còn ít được quan tâm nghiên cứu^[2]. Tại khoa Xạ trị-Xạ phẫu, bệnh viện TƯQĐ 108, trong những năm vừa qua số lượng BN đến khám và điều trị ngày càng tăng. Năm 2016, số BN đến khám là 2.501 lượt, điều trị cho 736 BN với 14.341 lần xạ trị. Năm 2017, số lượng BN đến khám là 3.225 lượt, điều trị cho 860 BN với 16.317 lần xạ trị. Đa số BN ung thư điều trị tại khoa đều là BN ngoại trú. Ung thư là căn bệnh nguy hiểm, các phương pháp điều trị có nhiều tác dụng phụ. BN ung thư thường hoang mang, có rất nhiều câu hỏi, băn khoăn về căn bệnh họ mắc phải cũng như phương pháp điều trị, theo dõi dự phòng sau điều trị. Để nâng cao chất lượng công tác khám, chẩn đoán và điều trị cho BN ung thư, việc tư vấn, giải thích cho BN trước, trong và sau điều trị cần phải được coi trọng để người bệnh an tâm, tin tưởng và phối hợp tốt với nhân viên y tế.

Do đó chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: “Xác định nhu cầu tư vấn của bệnh nhân ung thư đang điều trị tại khoa Xạ trị - Xạ phẫu, bệnh viện Trung Ương Quân đội 108”. Từ đó đề xuất những nội dung mà nhân viên y tế cần quan tâm tư vấn cho BN ung thư điều trị tại khoa.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 BN ung thư đang điều trị tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108 từ 01/05 đến 15/06/2018.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

BN đã được chẩn đoán ung thư đang điều trị tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu.

Biết đọc, biết viết, không bị rối loạn về tâm thần kinh.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN không chẩn đoán ung thư, không điều trị tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu.

Không biết đọc, biết viết, có rối loạn về tâm thần kinh.

Từ chối tham gia phỏng vấn.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Xây dựng mẫu phiếu khảo sát thống nhất.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện. BN nằm trong tiêu chuẩn lựa chọn được phát phiếu khảo sát, hướng dẫn và trả lời các câu hỏi trong phiếu khảo sát, sau đó phiếu được thu lại.

Phương pháp xử lý số liệu: nhập số liệu và xử lý bằng phần mềm Excel 2010 (Microsoft).

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: giới tính, nghề nghiệp, nhóm bệnh.

+ Các nhu cầu cần tư vấn của BN: kiến thức cơ bản về bệnh ung thư, địa điểm tư vấn, thời điểm tư vấn, đối tượng thực hiện tư vấn, hình thức tư vấn.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của BN nghiên cứu

Đặc điểm chung của BN nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1. BN có tuổi trung bình 55,5, BN nhỏ nhất 6 tuổi và lớn nhất 85 tuổi. Tỷ lệ BN ung thư là nam giới chiếm đa số (73%) so với BN ung thư là nữ giới (27%). Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Thị Tuyết Hạnh có tỷ lệ BN ung thư nam và nữ tương ứng là 68% và 31%^[5]. Nhiều BN ung thư là nam giới có lẽ do nam giới có nhiều yếu tố nguy cơ mắc ung thư như hút thuốc, uống rượu hơn nữ giới.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (N=100)

	Đặc điểm	n	%
Tuổi	Trung bình	55,5 ± 15,7	
	Độ tuổi	6 - 85	
Giới	Nam	73	73
	Nữ	27	27
Nghề nghiệp	Nghỉ hưu	41	41
	Nông dân	36	36
	Bộ đội	13	13
	Công chức	10	10
Nhóm bệnh	Ung thư vùng đầu – cổ	52	52

Ung thư vùng ngực	33	33
Ung thư vùng bụng – chậu	13	13

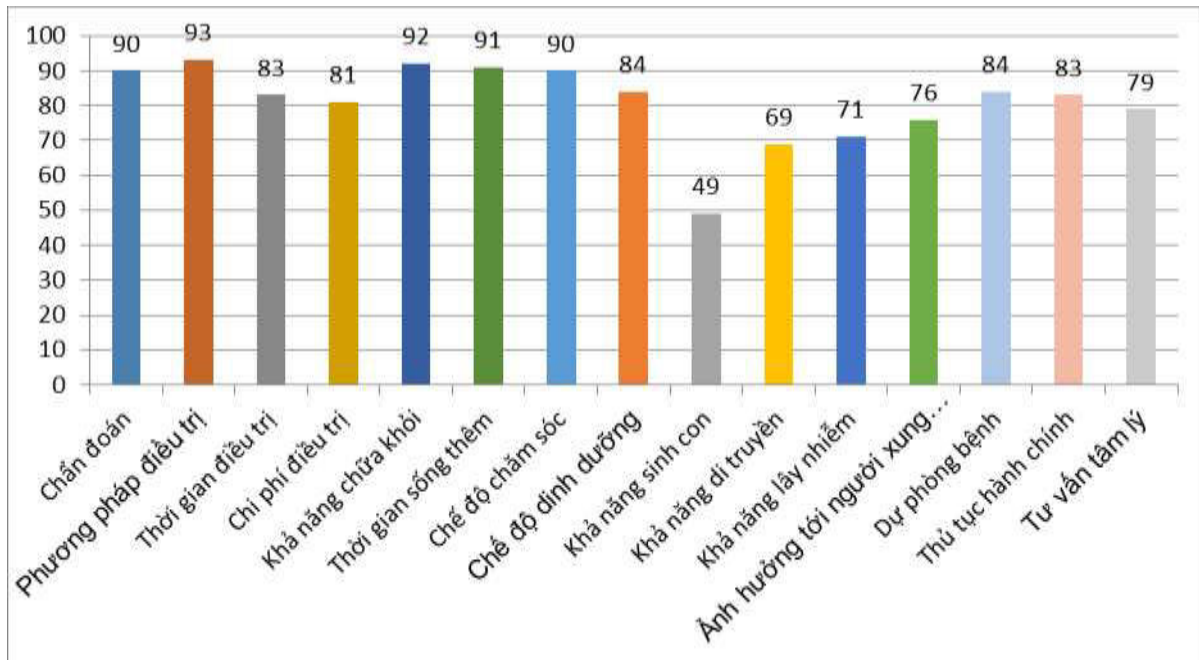
Về nghề nghiệp, đối tượng nghỉ hưu chiếm tỷ lệ cao nhất 41%, sau đó là nông dân 36%, bộ đội tại ngũ 13% và chỉ 10% là công chức. Điều này phù hợp với BN ung thư đa số ở người cao tuổi và nước ta cơ bản vẫn là nước nông nghiệp nên số BN là nông dân chiếm tỷ lệ cao hơn so với các ngành nghề khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh ung thư vùng đầu - cổ (vòm, amygdal, hạ họng thanh quản...) chiếm tỷ lệ cao nhất (52%), sau đó đến nhóm bệnh ung thư vùng ngực (phổi, tuyến ức, thực quản...) với 33% và nhóm bệnh ung thư vùng bụng-chậu (trực tràng, tiền liệt tuyến, cổ tử cung) chiếm tỷ lệ thấp nhất 13%. Kết quả này tương tự với

kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác khi nhận thấy trong khoa Xạ trị tỷ lệ BN ung thư vùng đầu-cổ chiếm tỷ lệ cao nhất do ung thư vùng đầu-cổ thường được chỉ định xạ trị nhiều hơn so với ung thư ở vị trí khác^[8].

Nhu cầu cần tư vấn của BN trong nghiên cứu

Nhu cầu tư vấn về chẩn đoán, phương pháp điều trị, khả năng chữa khỏi, thời gian sống thêm và chế độ chăm sóc chiếm tỷ lệ cao nhất từ 90 - 93%, sau đó đến thời gian và chi phí điều trị, chế độ dinh dưỡng, dự phòng bệnh và thủ tục hành chính với tỷ lệ từ 81- 84%, thấp hơn là khả năng di truyền, khả năng lây nhiễm, ảnh hưởng tới người xung quanh của bệnh, nhu cầu tư vấn tâm lý với tỷ lệ 69 – 79%, và thấp nhất là ảnh hưởng của bệnh tới khả năng sinh con chỉ 49% (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Kết quả khảo sát các nội dung cần tư vấn của BN

Kết quả này cho thấy BN ung thư rất quan tâm đến chẩn đoán và kết quả điều trị cũng như chế độ chăm sóc, dinh dưỡng, phòng bệnh. Khi mắc bệnh, họ rất hoang mang, lo lắng và cần được nhân viên y tế giải thích, tư vấn chu đáo để có thể yên tâm, phối hợp và tuân thủ tốt quy trình điều trị. Theo một số nghiên cứu, nếu BN ung thư được tư vấn giải thích tốt trước khi điều trị sẽ làm giảm lo lắng, tăng tỷ lệ tuân thủ với điều trị^[2]. Theo nghiên cứu của Phùng Trọng Nghị, tỷ lệ BN và người nhà cần tư vấn về

phương pháp điều trị lần lượt là 90,33% và 94%, tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi^[7]. Điều đó chứng tỏ BN rất quan tâm đến các phương pháp điều trị, mong muốn được lựa chọn các phương pháp điều trị tốt nhất. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Châu, 87,3% BN có nhu cầu tư vấn về khả năng điều trị khỏi, tỷ lệ cũng tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi^[2]. Điều này cho thấy BN ung thư muốn được tìm hiểu sâu hơn về bệnh, tiên lượng và hiệu quả của các phương pháp

điều trị, đây cũng là một yêu cầu mang tính giải tỏa tâm lý cho BN và người nhà.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 90% BN được phỏng vấn mong muốn được tư vấn về cách chăm sóc trong quá trình điều trị và tại nhà. Theo tác giả Nguyễn Thị Minh Châu, tỷ lệ này là 87,3%^[2]. Khi xạ trị có các tác dụng phụ thường gặp như viêm da, niêm mạc gây đau đớn, khó chịu, ăn uống khó khăn^[6]. Hơn nữa đa số BN lại điều trị ngoại trú. Do đó BN và người nhà rất quan tâm tới việc chăm sóc tại chỗ và toàn thân nhằm hạn chế các tác dụng phụ trong quá trình điều trị.

Có 83% và 81% BN có nhu cầu cần tư vấn về thời gian và chi phí điều trị. Điều trị ung thư thường kéo dài và khá tốn kém do cần kết hợp nhiều phương pháp như phẫu thuật, hóa chất và xạ trị. BN thường phải nghỉ làm ảnh hưởng đến công việc và thu nhập. Hơn nữa, hiện nay bảo hiểm y tế thường chỉ chi trả một phần chi phí điều trị nên BN và người nhà rất quan tâm tới thời gian cũng như chi phí điều trị. Khi được tư vấn đầy đủ về chi phí điều trị BN và bác sĩ sẽ lựa chọn được phương pháp điều trị phù hợp và giảm thiểu nguy cơ không có khả năng thanh toán hoặc cáo yêu cầu thanh toán chi phí điều trị sau này.

Dinh dưỡng cho BN ung thư là một vấn đề rất quan trọng. Nhiều loại ung thư có liên quan chặt chẽ với vấn đề ăn uống của người bệnh^[1]. Một số BN khi biết bị ung thư không ăn uống đủ chất và năng lượng do sợ ung thư phát triển. Một số BN ăn uống kém do bản thân bệnh ung thư dẫn đến sụt cân. Trong quá trình hóa xạ trị có tác dụng phụ viêm niêm mạc miệng, đường tiêu hóa, khô miệng, nôn và buồn nôn dẫn đến đau, ăn uống khó khăn, sụt cân. Do đó việc tư vấn chế độ dinh dưỡng cho BN ung thư là rất quan trọng, có ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Nhu cầu tư vấn về dinh dưỡng của BN trong nghiên cứu là 84%. Kết quả này cũng tương đương với kết quả của Phùng Trọng Nghị là 82%^[7]. Điều này hoàn toàn phù hợp với tâm lý của người bệnh, họ muốn nâng cao thể trạng, tăng sức đề kháng, đảm bảo sức khỏe trong suốt quá trình điều trị. Chúng tôi cũng nhận thấy BN ung thư nào được nuôi dưỡng tốt sẽ tuân thủ tốt hơn với điều trị và có kết quả điều trị tốt hơn.

Bệnh ung thư và các phương pháp điều trị như hóa chất và xạ trị đều có ảnh hưởng lớn đến khả năng sinh sản của BN. Tư vấn về sinh sản như việc lập gia đình, quan hệ vợ chồng, bảo quản trứng, tinh trùng cho BN trong độ tuổi sinh nở là vấn đề cần được quan tâm^[1]. Tuy nhiên chỉ có 49% BN trong nghiên cứu quan tâm tới bệnh có ảnh hưởng tới sinh con hay không. Có thể giải thích điều này do đa số BN ung thư trong nghiên cứu đều có tuổi cao,

ngoài độ tuổi sinh nở nên ít có nhu cầu tư vấn về nội dung này.

Một số bệnh ung thư có liên quan đến yếu tố di truyền như ung thư vú, ung thư đại trực tràng. Do đó, tư vấn về di truyền cho BN và người nhà là rất cần thiết^[1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 69% BN muốn biết đến bệnh ung thư có di truyền hay không. Điều này chứng tỏ có khá nhiều BN quan tâm đến khả năng mắc bệnh của người thân trong gia đình và nhân viên y tế cần tư vấn cụ thể cho BN và người nhà về vấn đề này.

Nhiều BN ung thư và người nhà thường lo lắng về khả năng lây nhiễm bệnh và ảnh hưởng của các phương pháp điều trị như xạ trị, hóa chất đối với người xung quanh, đặc biệt là trẻ em. Cụ thể trong nghiên cứu này có 71% và 79% BN ung thư có nhu cầu tư vấn về khả năng lây nhiễm bệnh và ảnh hưởng tới người xung quanh. Vì vậy, việc quan tâm tư vấn cho BN ung thư và người nhà hai nội dung trên là cần thiết.

Dự phòng bệnh ung thư là một vấn đề quan trọng được BN và người nhà rất quan tâm. Nhiều BN và người nhà muốn được tư vấn về chế độ ăn uống, sinh hoạt, các thuốc dự phòng và biện pháp phát hiện sớm ung thư trước, trong và sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 84% BN ung thư muốn được tư vấn về phòng bệnh. Điều đó cho thấy khá nhiều BN có nhu cầu tư vấn về nội dung này. Bác sĩ và điều dưỡng cần tư vấn cho BN bỏ hút thuốc, hạn chế uống bia rượu, dùng thực phẩm sạch, hạn chế thịt đỏ và thực phẩm chế biến công nghiệp, sinh hoạt điều độ, tập luyện thể dục thường xuyên, tập thiền, yoga để nâng cao sức khỏe, dự phòng ung thư^[1].

Thủ tục hành chính khi ra vào viện, tái khám định kỳ đối với BN nói chung và BN ung thư nói riêng còn khá phức tạp và cần được hướng dẫn đầy đủ cho BN. Tuy nhiên, trên thực tế vấn đề này còn ít được nhân viên y tế quan tâm so với các nội dung về chẩn đoán, điều trị bệnh. Trong nghiên cứu này, 83% BN được khảo sát có nhu cầu tư vấn về thủ tục hành chính. Do đó, chúng tôi cho rằng nên có nhân viên công tác xã hội tại khu vực tiếp đón tư vấn về nội dung này cho BN.

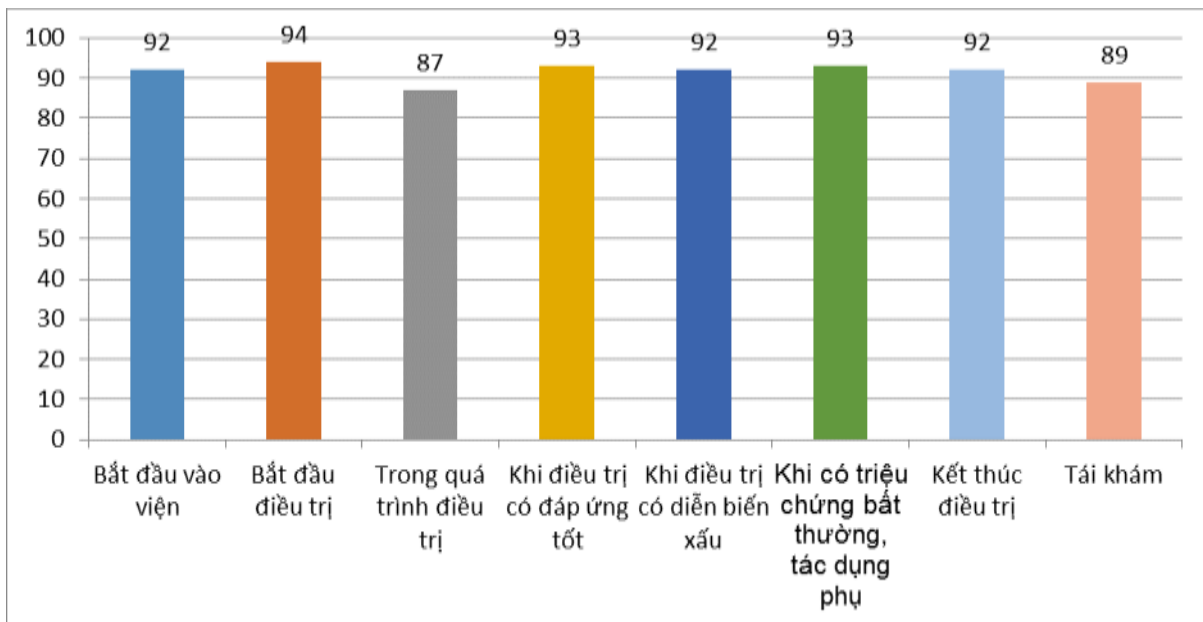
Vấn đề tâm lý của BN ung thư cũng cần được quan tâm. BN ung thư thường có diễn biến tâm lý phức tạp, nhiều BN bị sốc, stress khi được chẩn đoán bị ung thư. Tại các nước phát triển, nhân viên y tế được đào tạo cách thông báo cho BN bị chẩn đoán ung thư hoặc có thông tin xấu về kết quả chẩn đoán, điều trị. Bên cạnh đó, sau khi điều trị, nhiều BN ung thư bị trầm cảm, khó hòa nhập lại với xã hội và tìm được việc làm phù hợp^[1]. Có 79% BN trong nghiên cứu của chúng tôi muốn được tư vấn tâm lý.

Điều đó cho thấy nhân viên y tế cần chú trọng đến nhu cầu này của người bệnh và vai trò của nhân viên công tác xã hội là rất quan trọng giúp cho BN ung thư ổn định về tâm lý trong quá trình điều trị cũng như hòa nhập tốt hơn với xã hội sau điều trị.

Địa điểm và thời điểm tư vấn

Ung thư là một căn bệnh nguy hiểm và có tiên lượng xấu. BN và người nhà có rất nhiều câu hỏi cần được giải đáp về chẩn đoán, điều trị và tiên lượng. Do đó, BN và người nhà thường muốn giữ bí mật và được tư vấn một cách riêng tư với đủ thời gian để được bác sĩ giải đáp hết các câu hỏi này. Trong nghiên cứu này, 75% BN có nhu cầu về phòng tư vấn riêng, 78% BN mong muốn được tư vấn mỗi lần vào điều trị. Về thời điểm, BN ung thư có nhu cầu được tư vấn trong suốt quá trình điều trị. Cụ thể nhu cầu tư vấn nhiều nhất khi bắt đầu điều trị

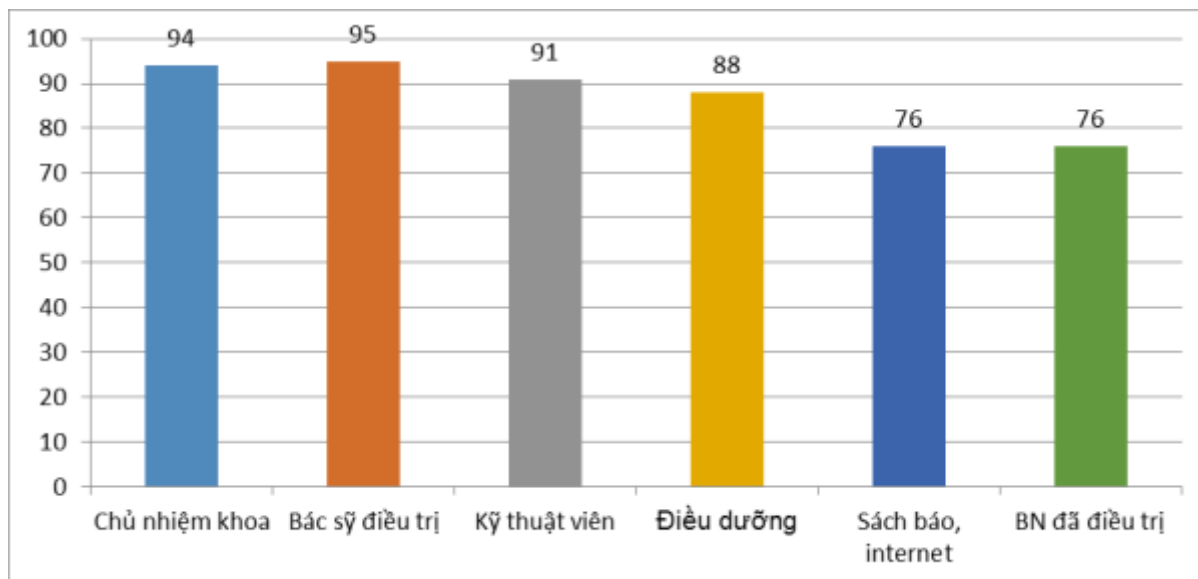
(94%), khi điều trị có đáp ứng tốt hoặc xuất hiện các triệu chứng bất thường và tác dụng phụ (93%), khi bắt đầu vào viện, kết thúc điều trị và khi điều trị có diễn biến xấu (92%). Tại các thời điểm khác BN vẫn có nhu cầu tư vấn khá cao 87 – 89% (Biểu đồ 2). Điều này hoàn toàn phù hợp với tâm lý và nhu cầu cần được tư vấn của BN ung thư và người nhà trước, trong và sau điều trị. Vì vậy, nhân viên y tế cần chú ý tư vấn cho BN trong suốt quá trình chẩn đoán, điều trị và sau điều trị, đặc biệt là các thời điểm BN có nhu cầu tư vấn nhiều nhất như trước khi bắt đầu điều trị, khi điều trị có đáp ứng tốt hoặc xuất hiện các triệu chứng bất thường và tác dụng phụ, khi bắt đầu vào viện, kết thúc điều trị và khi điều trị có diễn biến xấu.



Biểu đồ 2. Kết quả khảo sát thời điểm cần tư vấn

Đối tượng thực hiện và hình thức tư vấn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số BN mong muốn được bác sĩ điều trị trực tiếp tư vấn (95%), sau đó là chủ nhiệm khoa (94%), kỹ thuật viên (91%), điều dưỡng (88%) (Biểu đồ 3). Đây là những người luôn theo sát BN trong suốt quá trình điều trị, phát hiện và xử trí kịp thời khi xuất hiện các tác dụng phụ không mong muốn. Tuy nhiên, theo chúng tôi do bác sĩ thường khá bận rộn nên một số nội dung tư vấn như chế độ chăm sóc, dinh dưỡng, thủ tục hành chính, tư vấn tâm lý nên đào tạo cho điều dưỡng và nhân viên công tác xã hội thực hiện sẽ phù hợp hơn. Qua đó sẽ giảm áp lực công việc với bác sĩ đồng thời giúp điều dưỡng, nhân viên công tác xã hội thực hiện đúng vai trò của mình.



Biểu đồ 3. Kết quả khảo sát đối tượng thực hiện tư vấn

Về hình thức tư vấn, hầu hết BN (94%) muốn được tư vấn trực tiếp từ nhân viên y tế. Họ muốn được trao đổi trực tiếp thông tin, giải đáp những băn khoăn, thắc mắc mà chỉ những người có chuyên môn sâu mới giải đáp được. Tuy nhiên, tỷ lệ BN có nhu cầu được tư vấn qua sách báo, internet và qua BN đã điều trị cũng khá cao tới 76%. Trong thời đại công nghệ, các phương tiện truyền thông có vai trò rất quan trọng trong quảng bá kiến thức và nâng cao nhận thức cho BN và người nhà, giảm bớt nhu cầu tư vấn trực tiếp cho nhân viên y tế. Hiện nay, tất cả BN điều trị tại khoa Xạ trị - Xạ phẫu đều có sổ hướng dẫn cho BN xạ trị, trong đó cung cấp các thông tin cơ bản về quy trình điều trị, các kỹ thuật điều trị, tác dụng phụ và cách dự phòng, khắc phục. Các bài viết cho BN ung thư của khoa trên trang tin điện tử của bệnh viện cũng được liên tục được cập nhật hàng tháng.

KẾT LUẬN

BN ung thư tại Khoa Xạ trị - xạ phẫu, Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108 có nhu cầu cao được nhân viên y tế trực tiếp tư vấn về chẩn đoán, phương pháp điều trị, thời gian sống thêm, cách chăm sóc và chế độ dinh dưỡng. Nhân viên y tế cần được đào tạo về kỹ năng tư vấn và quan tâm nhiều hơn đến nhu cầu tư vấn của BN ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ASCO, Communication: What Do Patients Want and Need?, Journal of Oncology Practice 4, no. 5 (September 1 2008) 249-253.

2. Nghiêm Thị Minh Châu, Nguyễn Văn Bằng, Nghiên cứu nhu cầu tư vấn của bệnh nhân ung thư tại Bệnh viện 103, <http://www.benhvien103.vn>.
3. Dimoska A et al (2008), An examination of the initial cancer consultation of medical and radiation oncologists using the Cancocde interaction analysis system, Br J Cancer. 2008 May 6; 98(9): 1508–1514.
4. Phạm Xuân Dũng và cs (2017) Kết quả ghi nhận ung thư quản thể Thành phố Hồ Chí Minh 1995-2014, Tạp chí ung thư học Việt nam, số 4.2017, tr 26-33.
5. Lê Thị Tuyết Hạnh (2017) Đánh giá thực trạng và nhu cầu chăm sóc bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối tại nhà tại tỉnh Thừa Thiên Huế, Tạp chí ung thư học Việt nam, số 5.2017, tr 253-259.
6. IAEA, Radiotherapy - What patients need to know, <https://www.iaea.org/resources/rpop/patients-and-public/radiotherapy>.
7. Phùng Trọng Nghị, Nghiêm Thị Minh Châu (2017), Nghiên cứu nhận thức và nhu cầu tư vấn của người dân với một số bệnh ung thư thường gặp, Tạp chí ung thư học Việt nam, số 4.2017, tr 35-40.
8. Ngô Thị Tính (2017), Cơ cấu bệnh nhân đến khám và điều trị tại trung tâm ung bướu Thái Nguyên 5 năm, giai đoạn 2012-2016, Tạp chí ung thư học Việt nam, số 4.2017.

CHĂM SÓC BUỒNG TIÊM DƯỚI DA

ĐỖ ĐÌNH THANH¹, ĐẶNG THỊ BÍCH NGUYỄN², TRẦN THỊ THANH TUYỀN²,
NGÔ NGỌC BẢO HÂN³, ĐÀO THỊ XUÂN MỸ², PHẠM ĐỨC NHẬT MINH⁴

TÓM TẮT

Buồng tiêm dưới da ngày càng được sử dụng thường xuyên trên bệnh nhân ung thư vì giúp truyền dịch, hóa chất hay lấy máu xét nghiệm dễ dàng. Tuy nhiên việc tiếp cận buồng tiêm cần được thực hiện bởi nhân viên y tế được đào tạo. Điều dưỡng chăm sóc cần phải biết cơ chế hoạt động của buồng tiêm, biết cách sử dụng và chăm sóc đúng kỹ thuật, biết cách xử trí khi buồng tiêm không hoạt động.

ABSTRACT

Nowadays, Port - A- Cath (Implanted port or port) is increasingly used in oncology patients since it would be more beneficial for them in infusion chemotherapy or draw blood than using traditional IV. However, only trained clinicians should access and de-access implantable ports. This raises the question nurses must know the mechanism of operation of ports and know how to use proper techniques and know the way to manage when the port do not work.

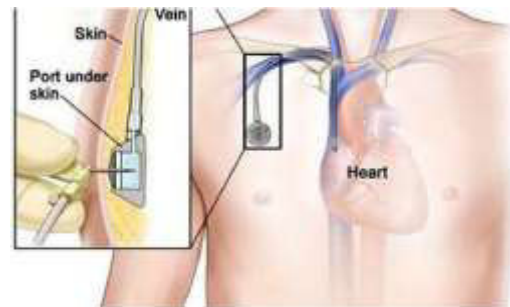
TỔNG QUAN VỀ ĐẶT BUỒNG TIÊM

Buồng tiêm dưới da là một hệ thống bao gồm ống thông và buồng tiêm trong đó ống thông được đặt vào tĩnh mạch lớn trung tâm và buồng tiêm được cấy hoàn toàn vào mô dưới da, nơi dễ sờ thấy nhằm mục đích tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp cận với vòng tuần hoàn chung một cách thuận lợi, dễ dàng và lặp đi lặp lại nhiều lần. Buồng tiêm dưới da được chỉ định chủ yếu cho những bệnh nhân cần tiến hành hóa trị liệu.

Trước đây, hầu hết bệnh nhân có chỉ định điều trị ung thư bằng hóa chất đều xảy ra tình trạng viêm xơ cứng mạch, vỡ mạch, hoại tử phần mềm... do các loại thuốc hóa trị gây kích ứng da, mô và tĩnh mạch ngoại vi. Việc tiêm truyền vào tĩnh mạch lúc này lại càng khó khăn hơn.

Riêng những bệnh nhân được đặt buồng tiêm dưới da, rất dễ dàng, thuận lợi việc thao tác trong việc tiêm truyền lẫn lấy máu xét nghiệm, thay vì phải tìm đôi khi phải bộc lộ cả mạch máu rất khó khăn thì người ta chỉ cần chọc kim vào ngay BTDD này là có thể tiêm thuốc hoặc lấy máu dễ dàng.

Cho đến nay, đây là thủ thuật ngoại khoa thường quy tại các bệnh viện ở nước ngoài, nhất là các nước phát triển.



Chỉ định

- Để tiêm truyền các loại thuốc hóa chất có thể gây tổn thương cho các tĩnh mạch ngoại vi và da, và là đường thay thế với các bệnh nhân mà tĩnh mạch ngoại vi nhỏ hay bị tổn thương không thể tiêm truyền
- Cần tiêm truyền tĩnh mạch lâu dài: Hóa chất, kháng sinh, ghép tủy, nuôi dưỡng tĩnh mạch.
- Cần truyền máu hay xét nghiệm máu thường xuyên.

Chống chỉ định

Nhiễm trùng vùng da dự kiến được đặt.
Huyết khối tĩnh mạch dự kiến được đặt.
Bệnh nhân có rối loạn đông máu.

¹ Điều dưỡng Trưởng Khoa Ngoại 2-Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² CNĐD Khoa Ngoại 2-Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

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

⁴ BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 2-Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

TÌNH HÌNH ĐẶT BUỒNG TIÊM DƯỚI DA TẠI KHOA NGOẠI II BỆNH VIỆN UNG BƯỚU

Từ 01/2018 đến 10/2018, tại khoa Ngoại II bệnh viện Ung bướu đã phẫu thuật đặt buồng tiêm dưới da cho 30 trường hợp bệnh nhân ung thư với đặc điểm như sau:

Giới	Số ca	Tỉ lệ (%)
Nam	5	16.7
Nữ	25	83.3
Tổng cộng	30	100

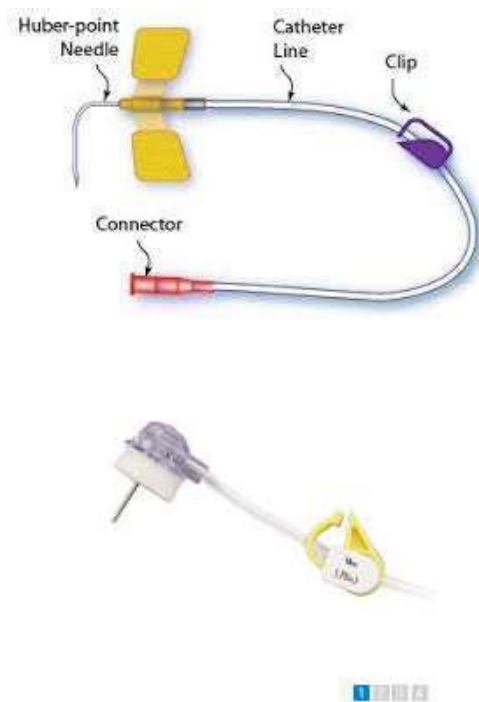
Tuổi trung bình 51.7 tuổi. Lớn nhất 70 tuổi. Nhỏ nhất 20 tuổi.

Bệnh lý	Số ca	Tỉ lệ (%)
Bướu não	1	3.3
K buồng trứng	1	3.3
K đại tràng	1	3.3
K trực tràng	1	3.3
K phổi	1	3.3
K vòm hầu	3	10
K vú	22	73.4
Tổng cộng	30	100

NGUYÊN TẮC TIẾP CẬN BUỒNG TIÊM

Tổng quan

- Chỉ nhân viên y tế được đào tạo chuyên môn mới có thể tiếp cận buồng tiêm.
 - Nhân viên y tế nên thực hiện vệ sinh tay bằng dung dịch có chứa chất sát trùng trước và sau tiếp cận buồng tiêm.
 - Do tính chất lâu dài của các thiết bị này, nhân viên y tế nên cẩn thận không làm hỏng màng buồng tiêm. Nếu bị hỏng, toàn bộ port cần được thay thế.
- Một loại kim được thiết kế chuyên biệt sẽ không làm hỏng port và cũng là loại kim duy nhất được sử dụng khi dùng BTDD.
- Chỉ sử dụng bơm tiêm 10ml hoặc lớn hơn. (Không dùng bơm tiêm nhỏ vì áp lực cao, có khả năng làm vỡ ống thông).



Hiện tại không có sự nhất trí về khoảng thời gian tối ưu để bắt đầu sử dụng port sau khi hoàn thành thủ thuật đặt BTDD.

Nếu port được sử dụng ngay lập tức, kim phải được đặt đúng vị trí và dán băng vô khuẩn kín vết mổ.

Nếu port chưa cần sử dụng ngay, kim cần được tháo ra và thay băng vết mổ vô trùng trong 7 ngày.

Lý tưởng nhất, port không nên được sử dụng trong vài ngày đến khi giảm bớt phù nề.

Kỹ thuật cắm và lưu kim

Xác định vị trí đặt kim tiêm bằng cách sờ nắn tìm BTDD.

Nếu có thể, đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa.

Nếu bệnh nhân ho hoặc không thể quay đầu ra khỏi vùng đặt kim, thì họ cần được mang khẩu trang.

Nhân viên y tế nên tuân thủ kỹ thuật vô trùng khi sử dụng port.

Trước khi chích kim, da nên được sát trùng với dung dịch cồn I ốt trừ trường hợp có chống chỉ định. Làm sạch tỉ mỉ theo chuyển động tròn, bắt đầu ở giữa, rộng ra xung quanh vị trí chích kim 4cm. Lặp lại ba lần bằng tấm bông mới, sau đó để vùng da được sát khuẩn tự khô.

Kích thước kim chuyên dụng nhỏ nhất thường là 19-22G.

Kim và bộ dây dẫn phải đui khí hoàn toàn bằng NaCl 0.9%.

Với người thuận tay phải, dùng ngón trỏ và giữa tay trái giữ cố định buồng tiêm, ngón cái và ngón trỏ tay phải cầm cánh bướm kim đâm vào buồng tiêm đến khi chạm đáy. Kiểm tra vị trí kim đúng bằng cách rút nhẹ nòng ống tiêm cho đến khi có máu ra.

Sau khi chích kim, và nếu cần truyền dịch, bằng vị trí chích kim bằng gạc vô trùng bán thấm.

Để tránh hư hỏng màng buồng tiêm, kim không nên bị "rung" hoặc nghiêng.

Thay kim phải được thực hiện mỗi 7 ngày hoặc khi cần thiết.

Việc luân chuyển các điểm chích của kim làm giảm nguy cơ hoại tử da và nhiễm trùng.

Sử dụng kim mới cho mỗi lần thử truy cập.

Kỹ thuật rút kim

Sử dụng găng tay sạch.

Bơm 3 – 5ml Natrichlorid 0,9% nhẹ nhàng đẩy máu vào, sau đó khóa lại (giữ áp lực dương), rút bỏ ống tiêm.

Với người thuận tay phải, dùng ngón trỏ và giữa tay trái giữ cố định buồng tiêm, ngón cái và ngón trỏ tay phải cầm cánh bướm kim rút một cách từ từ, hướng thẳng đứng.

Sau khi rút kim, bằng kín vị trí rút kim bằng gạc vô trùng trong khoảng một giờ.

Kỹ thuật tráng buồng tiêm- khóa heparin

Hiện tại không có số liệu cụ thể về tần số tráng và khóa heparin, nên tham khảo các khuyến nghị của nhà sản xuất.

Nên dùng bơm tiêm có đường kính trong tương tự với ống tiêm 10mL (hoặc lớn hơn), để tránh áp lực quá mức và vỡ ống thông (đường kính của ống tiêm 10mL thay đổi đôi chút giữa các nhà sản xuất nhưng thường là khoảng 14.5-15.5mm). Ống tiêm có đường kính trong nhỏ hơn so với ống tiêm 10mL có thể tạo ra áp suất cao hơn trong lòng ống và vỡ ống

thông. (Đường kính trong của ống tiêm tiêu chuẩn 3mL tạo ra áp lực lớn hơn 25 psi, trong khi một ống tiêm có đường kính bên trong của một ống tiêm 10mL tạo ra nhỏ hơn 10 psi).

Áp lực truyền dịch không bao giờ vượt quá 25 psi vì nếu cao hơn có thể gây tổn thương ống thông.

Nhân viên y tế nên tráng buồng tiêm theo phương pháp ngắt quãng.

Đảm bảo nguyên tắc vô trùng.

Tráng buồng tiêm

Tráng buồng tiêm được khuyến khích để ngăn chặn sự pha trộn của thuốc và các dịch truyền không tương thích.

Nên dùng 5ml NaCl 0,9% để tráng buồng tiêm.

Thời điểm tráng buồng tiêm

Ngay sau khi đặt BTDD

Ngay trước và sau khi truyền dịch

Ngay trước và sau khi lấy máu.

Thông tin dung dịch tráng BTDD và khoảng thời gian tráng phải được ghi chép bởi bác sĩ ở hồ sơ bệnh nhân.

Khóa Heparin

Nhằm ngăn chặn huyết khối gây tắc nghẽn khi BTDD không sử dụng.

Nhân viên y tế nên sử dụng 5mL nước muối sinh lý pha heparin (10UI/1mL) để khóa heparin cho 1 port trong thời gian tạm thời chưa dùng đến.

Đồng thời phải tham khảo khuyến cáo từ nhà sản xuất về tần suất phải khóa heparin. Thông thường từ 1 tháng - 3 tháng tùy loại buồng tiêm.

Phần quan trọng nhất của việc khóa heparin là đảm bảo toàn bộ hệ thống BTDD được lấp đầy bởi dung dịch heparin, ngăn chặn dòng chảy ngược của máu vào hệ thống hình thành cục máu đông.

Không nên kê đơn warfarin uống liều thấp hoặc các thuốc chống đông máu toàn thân khác cho dự phòng tắc catheter.

TAI BIẾN VÀ XỬ TRÍ

Triệu chứng	Tai biến	Nguyên nhân	Xử trí	Dự phòng
<ul style="list-style-type: none"> Tại vùng da nơi đặt kim bị: sưng, đỏ, Hoặc tiết dịch, mủ. BN than đau tại vị trí đặt kim 	Nhiễm trùng	<ul style="list-style-type: none"> Không tuân thủ kỹ thuật vô trùng khi cắm kim, thay băng buồng tiêm hoặc khi thực hiện các y lệnh tiêm truyền Cắm kim tại vị trí cũ khi mới rút bỏ kim → loét da, 	<ul style="list-style-type: none"> Báo BS Thực hiện YL xét nghiệm: cấy máu tại buồng tiêm và cấy máu ngoại biên Chăm sóc vùng da bị nhiễm trùng 	<ul style="list-style-type: none"> Tuân thủ kỹ thuật vô trùng khi chăm sóc buồng tiêm và khi thực hiện các y lệnh tiêm truyền Theo dõi DSH Theo dõi vùng da nơi đặt kim

<ul style="list-style-type: none"> • BN có sốt • Cấy máu buồng tiêm có kết quả • Dương tính 		thành lập các ổ áp xe	<ul style="list-style-type: none"> • Thực hiện thuốc theo y lệnh 	<ul style="list-style-type: none"> • Không cấm kim khi vùng da tại buồng tiêm có dấu hiệu nhiễm trùng • Không cấm kim lại tại vị trí vừa rút
<ul style="list-style-type: none"> • Dịch truyền không chảy • Bơm dịch vào được nhưng rút không ra máu 	Tắc nghẽn hệ thống	<ul style="list-style-type: none"> • Do hệ thống dây truyền bị gập, xoắn • Do tư thế của BN • Do catheter bị áp thành • Do kim đặt không đúng vị trí 	<ul style="list-style-type: none"> • Kiểm tra toàn bộ hệ thống dây truyền: <ul style="list-style-type: none"> + Đã mở khóa chưa? + Dây có bị gập, bị xoắn không? Cho BN thay đổi tư thế • Hướng dẫn BN hít vào sâu • Hướng dẫn BN ho <ul style="list-style-type: none"> → thử rút với ống tiêm 10ml có chứa Natrichlorid 0,9% sau mỗi động tác. • Kiểm tra lại vị trí kim bằng cách rút ngược ống tiêm, nếu không có máu có thể đặt lại kim Nếu dịch truyền vẫn không chảy → báo BS	<ul style="list-style-type: none"> • Tuân thủ bơm rửa buồng tiêm bằng Natrichlorid 0,9% sau mỗi lần chăm sóc hoặc lấy máu xét nghiệm • Bơm đúng phương pháp để làm sạch buồng tiêm và giữ áp lực dương trong buồng tiêm Sử dụng kẹp khóa đúng cách
Vùng da xung quanh buồng tiêm bị sưng phù Bệnh nhân than đau, tức tại vị trí xung quanh buồng tiêm Khi vừa cắm kim vào thấy có dịch, máu chảy ra nhiều	Tụ máu, dịch dưới da vùng đặt buồng tiêm	Đặt kim vào chưa đúng vị trí, đầu kim chưa chạm đáy <ul style="list-style-type: none"> • Do sút chỗ nối giữa catheter và buồng chứa • Cắm kim vào nhiều lần liên tiếp và cố gắng bơm dịch khi bị nghẽn • Kim bị tuột ra khỏi màng silico 	Ngưng truyền <ul style="list-style-type: none"> • Kiểm tra lại vị trí đặt kim, rút ngược ống tiêm cho máu ra, nếu không có • Báo BS • Chụp XQ, siêu âm kiểm tra • Theo dõi tại vị trí buồng tiêm, thay băng tránh nhiễm trùng 	Khi cấm kim phải chạm đáy buồng tiêm <ul style="list-style-type: none"> • Không cấm kim nhiều lần liên tiếp, không cố bơm dịch vào khi bị nghẽn • Kéo dần thời gian cấm kim, đợi cho màng silicon khép kín
Phù tĩnh mạch cổ nơi luồn catheter	Bể catheter	<ul style="list-style-type: none"> • Sử dụng ống tiêm nhỏ hơn 10ml • Do cố gắng dùng áp lực bơm khi buồng tiêm bị tắc 	Ngưng truyền dịch <ul style="list-style-type: none"> • Báo BS • Chụp XQ vị trí buồng tiêm 	Không sử dụng ống tiêm < 10ml để bơm <ul style="list-style-type: none"> • Không cố gắng dùng áp lực để bơm khi buồng tiêm bị tắc

HƯỚNG DẪN CHĂM SÓC TẠI NHÀ

Vệ sinh da, tắm rửa hằng ngày.

Khi bị ngứa, dị ứng tại vị trí đặt BTDD, bệnh nhân không được chà xát.

Thường xuyên theo dõi vùng da có BTDD.

Trở lại bệnh viện ngay khi có: sốt >38°C hoặc vùng da đặt buồng tiêm: đỏ, sưng, phù, đau nhức, chảy máu, buồng tiêm bị trôi lên hoặc thay đổi vị trí.

Cần thiết phải tráng buồng tiêm và khóa Heparin mỗi 1 – 3 tháng tùy loại buồng tiêm khi buồng tiêm không sử dụng. Do đó cần phải tái khám đúng hẹn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heibl C1, Trommet V, Burgstaller S, Mayrbaeurl B, Baldinger C, Kopl Müller R, Kühr T, Wimmer L, Thaler J. Complications associated with the use of Port-a-Caths in patients with malignant or haematological disease: a single-centre

- prospective analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Sep;19(5):676-81
2. Department of health of Queensland. Guideline of of totally implantable central venous access ports. 2017. Tr 01 – tr 28.
 3. Burney IA1, Khurshaidi N, Akbar MT, Bhatti FN, Siddiqui T, Sophie Z. Complications of In-Dwelling Venous Access Devices: a Single Institution Experience. *J Pak Med Assoc*. 2001 Dec;51(12):434-7.
 4. Mehmet Aziret, Oktay İrkörücü, Cihan Gökler, Enver Reyhan, Süleyman Çetinkünar, Timuçin Çil, Edip Akpınar, Hasan Erdem, and Kamuran Cumhuri Değer. Performance of Venous Port Catheter Insertion by a General Surgeon: A Prospective Study. *Int Surg*. 2015 May; 100(5): 827–835.
 5. D'Souza PC1, Kumar S, Kakaria A, Al-Sukaiti R, Zahid KF, Furrukh M, Burney IA, Al-Moundhri MS. Use of port-a-cath in cancer patients: a single-center experience. *J Infect Dev Ctries*. 2014 Nov 13; 8(11):1476-82.

CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA BỆNH NHÂN SAU CẮT THANH QUẢN TOÀN PHẦN

LÊ VĂN CƯỜNG¹, HOÀNG QUỐC VIỆT²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu:

Mô tả chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau cắt thanh quản toàn phần.

Xác định các yếu tố liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân sau cắt thanh quản toàn phần.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Chúng tôi hồi cứu mô tả cắt ngang 37 bệnh nhân sau cắt thanh quản toàn phần tại Bệnh viện Ung Bướu từ 1/1/2015 đến 30/6/2017. Chúng tôi ghi nhận các đặc điểm bệnh lý và nhân khẩu từ hồ sơ bệnh án và đánh giá chất lượng sống thông qua phỏng vấn bệnh nhân bằng bảng câu hỏi WU - QOL.

Kết quả: Kết quả của câu hỏi về chất lượng sống chung: 32% rất tốt, 21% tốt, 37% trung bình, 8% kém, và 0% rất kém. Điểm số của câu hỏi về giao tiếp có điểm thấp nhất (59), trong khi điểm tổng của bảng câu hỏi bằng 80/100. Xạ trị là yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng sống qua 2 triệu chứng khô miệng ($p=0,028$) và hạn chế hoạt động ($p=0,034$).

Kết luận: Sau cắt thanh quản toàn phần, kết quả của câu hỏi về chất lượng sống chung là thấp. Giới hạn hoạt động và khô miệng là hai yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng sống có ý nghĩa trong nhóm bệnh nhân có xạ trị.

ABSTRACT

Quality of life of the patients following total laryngectomy

Objectives of the study:

1. To describe the quality of life of patients after total laryngectomy.
2. To determine the factors related to quality of life of patients after total laryngectomy.

The patients and methods: Patients: 37 patients after total laryngectomy at the Oncology Hospital from 1/1/2015 to 30/6/2017. Study design: the Cross-sectional retrospective descriptive study. We recorded the demographic information and medical history from medical records and interviewed the patients to determine the quality of life through using the WU-QOL questionnaire.

Results: As regards the overall QOL, 53% of our patients cited it as very good (32%) to good (21%). Patients identified speech (59/ 100) as the most important issues following total laryngectomy. While the mean (SD) composite score of the QOL in our series of patients with total laryngectomy was 80/100. We found the statistical differences in saliva ($p=0,028$) and activity ($p=0,034$) domains in relation to the radiotherapy.

Conclusion: The overall QOL score in our series of TL patients was low. Limitation of activity and dry mouth were the factors that significantly affect the quality of life in patients with radiotherapy.

Key words: Quality of life, Total laryngectomy, University of Washington Quality of Life Questionnaire.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật cắt thanh quản toàn phần là một phương pháp điều trị tận gốc ung thư thanh quản. Tuy nhiên, phương pháp này để lại di chứng bao

gồm: Rối loạn giao tiếp bằng giọng nói, rối loạn cảm giác mùi và nuốt. Trên bệnh nhân xạ trị còn phải chịu những biến chứng của xạ trị. Sự giảm chức năng này dẫn đến những hạn chế hoạt động, những căng

¹ ThS.BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² CNĐD - Điều dưỡng Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

thăng tâm lý và giảm chất lượng sống (CLS) của bệnh nhân. Ngày nay, CLS sau điều trị được xác định là một phần quan trọng trong chiến lược điều trị ung thư, là 1 phương pháp đánh giá hiệu quả điều trị.

Hàng năm, bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh tiến hành phẫu thuật cho khoảng 50 trường hợp cắt thanh quản toàn phần. Chất lượng sống của nhóm bệnh nhân này chưa được nghiên cứu.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định chất lượng sống của bệnh nhân sau cắt thanh quản toàn phần với 2 mục tiêu:

- Mô tả chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau cắt thanh quản toàn phần.
- Một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau cắt thanh quản toàn phần.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được cắt thanh quản toàn phần tại khoa Ngoại 3, BVUB từ 1/1/2015 đến 30/6/2017, còn đủ hồ sơ và liên lạc được.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc đã mất.

Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống

Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống của Đại học Washington (UW-QOL v4) gồm 3 phần: đặc điểm nhân khẩu học, chất lượng cuộc sống trong 7 ngày qua và câu hỏi chung. Mỗi câu hỏi bệnh nhân chọn trả lời từ 0 đến 100, với 100 điểm là điểm tốt nhất. Điểm tổng là trung bình cộng của 12 câu hỏi trên.

Bên cạnh đó, các thông tin như tuổi, giới tính, nghề nghiệp, trình độ văn hóa, tình trạng bệnh cũng như chẩn đoán, giai đoạn bệnh, phương pháp điều trị, bệnh lý kèm theo cũng được thu thập nhằm tìm hiểu mối liên quan đến chất lượng cuộc sống.

Xử lý số liệu

Các số liệu được kiểm tra, làm sạch, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 21.0.

KẾT QUẢ

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi chọn ra 37 ca đủ tiêu chuẩn.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học

STT	Đặc điểm	Kết quả
1	Tuổi	Tuổi trung bình là 56,9 ± 8 (khoảng tuổi 31-70)
2	Giới tính	Tỷ lệ Nam/Nữ là 35/2
3	Trình độ văn hóa	Số người
	Mù chữ	1
	Tiểu học, THCS	19
	THPH	15
	Đại học	2
4	Tôn giáo	Số người
	Không tôn giáo	22
	Đạo phật	9
	Thiên chúa giáo	5
	Đạo khác	1

Bảng 2. Đặc điểm nghề nghiệp trước và sau mổ

STT	Đặc điểm	Kết quả	
		Trước mổ	Sau mổ
1	Nghề nghiệp		
	Nông dân	20	6
	Nghề sử dụng giọng chuyên nghiệp	1	0
	Nghề khác	12	5
	Không nghề	4	26
2	Đổi nghề	Số người	
	Không đổi	11	
	Đổi nghề	1	
	Thất nghiệp	25	

Bảng 3. Đặc điểm Giai đoạn bệnh, GPBL và phương pháp mổ

STT	Đặc điểm	Kết quả
1	Giai đoạn bướu (T)	Số người
	T2	6
	T3	21
	T4	9
	Tái phát	3

2	Giai đoạn N	Số người
	N0	28
	N1	6
	N2	2
	N3	1
3	Giải phẫu bệnh	Số người
	Carcinôm grad 1	32
	Carcinôm grad 2	5
4	Điều trị	Số người
	Cắt thanh quản toàn bộ	12
	Cắt thanh quản toàn bộ kèm nạo vét hạch cổ	9
	Kết hợp cắt thanh quản toàn bộ + Xạ trị bổ túc	16

Kết quả thang điểm WU- QOL

Trung vị thời gian từ khi mổ đến phỏng vấn là 12 tháng. Kết quả của câu hỏi về chất lượng sống nói chung: rất tốt 32%, tốt 21%, trung bình 37%, kém 8%, và rất kém 0%.

Bảng 4. Bảng kết quả câu hỏi

Đặc điểm	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Tình trạng đau	87	16
Ngoại hình	82	21
Hoạt động	77	20
Vui chơi, giải trí	73	19
Nuốt	89	14
Nhai	87	12
Lời nói	59	15
Đau vai	89	14
Vị giác	87	20
Nước bọt	80	16
Tinh thần	76	23
Lo lắng	75	19
Điểm tổng	80	10

Các yếu tố liên quan

Bảng 5. Tương quan giữa chất lượng sống và xạ trị, giai đoạn và tuổi

Đặc điểm	Xạ trị (t test)	T (t test)	Tuổi (tương quan pearson)
Tình trạng đau	0,2	0,8	0,5
Ngoại hình	0,4	0,1	0,2
Hoạt động	0,034	0,5	0,9
Vui chơi, giải trí	0,8	0,4	0,1
Nuốt	0,7	0,3	0,054
Nhai	0,3	0,9	0,5
Lời nói	0,8	0,2	0,3
Đau vai	0,4	0,6	0,7
Vị giác	0,4	0,9	0,1
Nước bọt	0,028	0,7	0,07
Tinh thần	0,08	0,5	0,4
Lo lắng	0,9	0,9	0,5
Điểm tổng	0,1	0,9	0,1
Chất lượng sống nói chung	0,1	0,4	0,5

Trong 2 nhóm xạ trị và không xạ trị khô miệng và hạn chế hoạt động là các yếu tố khác biệt có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

Có 2 nhóm yếu tố ảnh hưởng lên chất lượng sống sau cắt thanh quản toàn phần, bao gồm nhóm các yếu tố truyền thống và nhóm chiến lược thích nghi với cuộc sống. Nhóm các yếu tố truyền thống bao gồm tuổi, giới, giai đoạn bệnh, phương pháp điều trị, phương pháp giao tiếp và căng thẳng tinh thần^{[2],[5],[8]}. Nhóm chiến lược thích nghi cuộc sống gồm: (1) tìm kiếm và sử dụng sự trợ giúp của xã hội; (2) tập trung vào các điểm tích cực; (3) tránh xa các yếu tố tiêu cực; (4) vượt qua khó khăn trong cuộc sống bằng tinh thần và (5) vượt qua khó khăn trong cuộc sống bằng hành vi^[3]. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ tập trung nghiên cứu về ảnh hưởng của các yếu tố truyền thống lên chất lượng sống sau cắt thanh quản toàn phần.

Trong nghiên cứu này câu trả lời cho câu hỏi về chất lượng sống chung có kết quả thấp (53% là khá và tốt) khi so sánh với các tác giả khác^{[1],[4],[7]} (khoảng 80%). Tuy nhiên chúng tôi tương đồng với các tác giả khác rằng câu hỏi về giao tiếp có kết quả điểm thấp nhất^{[1],[7]}. Điều đó cho thấy giao tiếp sau mổ cắt thanh quản toàn phần là yếu tố then chốt trong chất lượng sống. Trong loạt nghiên cứu của chúng tôi đa số bệnh nhân (35/37 ca) giao tiếp bằng

chữ viết hay ngôn ngữ cơ thể và 2 ca giao tiếp bằng thanh quản điện tử nên điểm số trên là phù hợp. Trong các phương pháp giao tiếp sau mổ thì chữ viết và ngôn ngữ cơ thể là kém hiệu quả nhất. Để cải thiện chất lượng sống trong nhóm bệnh nhân này, có thể thay đổi phương pháp giao tiếp sau mổ bằng các phương pháp giao tiếp hiệu quả hơn như giọng thực quản hay khí thực quản.

Theo một số nghiên cứu, chất lượng sống sau mổ liên quan yếu với giai đoạn bệnh, tuổi, giới, điều trị, phương pháp giao tiếp^{[6],[8]} và căng thẳng tinh thần^[6]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, trừ giao tiếp sau mổ, không có yếu tố nào liên quan lên chất lượng sống sau mổ. Chúng tôi không phân tích so sánh sự khác biệt giữa các phương pháp giao tiếp sau mổ và chất lượng sống vì trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi phần lớn bệnh nhân (35/37) giao tiếp bằng chữ viết hay ngôn ngữ cơ thể.

Trong nhóm có xạ trị khô miệng và giảm hoạt động là những than phiền nhiều nhất. Do vậy trong nhóm này chúng ta nên chú trọng can thiệp điều trị khô miệng và hỗ trợ cho bệnh nhân tham gia hoạt động nhiều hơn.

KẾT LUẬN

Sau cắt thanh quản toàn phần, kết quả của câu hỏi về chất lượng sống chung là thấp. Không có yếu tố nào trong các yếu tố sau: hạn chế trong giao tiếp, hạn chế hoạt động và những căng thẳng tinh thần, liên quan có ý nghĩa, mặc dù phương pháp giao tiếp sau mổ có điểm thấp. Giới hạn hoạt động và khô miệng là hai yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng sống có ý nghĩa trong nhóm bệnh nhân có xạ trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baioni, Brooke L., (2017), "Quality of Life after Total Laryngectomy". Rehabilitation, Human

Resources and Communication Disorders, Undergraduate Honors Theses. 52. <http://scholarworks.uark.edu/rhrcuht/52>.

2. De Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. (2000), "Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer". *Head Neck*. 22:398-407.
3. Dunkel-Schetter C, Feinstein LG, Taylor SE, Falke RL. (1992), "Patterns of coping with cancer". *Health Psychol*, 11:79-87.
4. Kazi J R., De Cordova (2007), "Quality of Life following Total Laryngectomy: Assessment Using the UW-QOL Scale". *ORL*; 69:100-106.
5. Lewellyn CD, McGurk M, Weinman J. (2005), "Are psycho-social and behavioural factors related to health related-quality of life in patients with head and neck cancer? A systematic review". *Oral Oncol*. 41:440-454.
6. Perry A., Casey E. and Cotton S., (2015), "Quality of life after total laryngectomy: functioning, psychological well-being and self-efficacy". *INT J Lang Commun Disord*, 50 (4), 467- 475.
7. Tanya L. E., Brianne C. Bowker, M.S. (2012), "Coping and Quality of Life After Total Laryngectomy". [Otolaryngol Head Neck Surg](#). 146(6):959-65.
8. Vilaseca I, Chen AY, Backscheider AG., (2006), "Long-term quality of life after total laryngectomy". *Head Neck*. 28:313-320.

KHẢO SÁT SỰ HÀI LÒNG CỦA NGƯỜI BỆNH VỀ CHẤT LƯỢNG KHÁM TƯ VẤN VÀ SUẤT ĂN KHOA DINH DƯỠNG

TRẦN THỊ THÙY TRANG¹, HOÀNG THỊ QUÝ²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các đặt điểm nhân khẩu học của bệnh nhân, sự hài lòng của bệnh nhân về công tác khám, tư vấn dinh dưỡng và suất ăn khoa dinh dưỡng, tìm mối tương quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với chất lượng khám tư vấn và suất ăn khoa dinh dưỡng.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Kết quả: Tiến hành trên 340 bệnh nhân đến khám tư vấn tại khoa Dinh Dưỡng tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh năm 2018 thu được kết quả như sau: tỉ lệ hài lòng đối với chất lượng khám tư vấn dinh dưỡng là 90,9%, tỉ lệ bệnh nhân tham gia nghiên cứu có câu trả lời không chắc chắn là: 9,1%. Kết quả khảo sát hài lòng đối với suất ăn khoa Dinh Dưỡng trên 5 thực đơn cơm được tiến hành trên 30 bệnh nhân nội trú kết quả như sau: tỷ lệ hài lòng ở mức độ trung bình là 100%, trong đó món thịt kho trứng có mức độ hài lòng cao nhất (mean=2.82), món thịt kho thơm có mức độ hài lòng thấp nhất (mean=2.46)

ABSTRACT

Objectives: To examine the demographic characteristics of the patients, the satisfaction of the patients on the examination, nutritional counseling and nutritional nutrition, to find correlations between demographic factors and quality. Nutrition counseling and nutrition.

Study method: Description of cross section.

Results: The follow-up questionnaire was distributed to 340 physicians at the Nutrition Unit at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital in 2018. The results were as follows: The satisfaction rate for the quality of the nutrition consultation was 90,9%, the percentage of patients who participated in the study was uncertain: 9.1%. The results of the satisfaction survey on Nutrition Diet on 5 diet menus were conducted on 30 inpatients with the following results: the average satisfaction rate was 100%, in which meat dishes Eggs had the highest satisfaction (mean=2.82), aromatic meat with lowest satisfaction (mean=2.46)

ĐẶT VẤN ĐỀ VÀ MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Theo báo cáo của tổ chức Y tế thế giới năm 2015, trong năm 2015 có khoảng 90,5 triệu người bị ung thư. <https://en.wikipedia.org/wiki/Cancer> - cite_note-GBD2015Pre-6 Khoảng 14,1 triệu trường hợp mới xảy ra một năm (không bao gồm ung thư da ngoài khối u ác tính)^[1]. Nó gây ra khoảng 8,8 triệu người chết (15,7% số người chết)^[2].

Tại thành phố Hồ Chí Minh tổng số trường hợp mắc bệnh ung thư ngày càng tăng, trong giai đoạn 1995-2014 có 120.644 trường hợp mắc bệnh tỷ lệ ung thư mắc bệnh theo tuổi là 146/100000 dân ở nam và 115,7/100000 dân ở nữ^[3].

Đối với bệnh nhân ung thư, tùy vào giai đoạn bệnh mà phác đồ điều trị có thể trải qua một số

phương pháp phẫu thuật, hóa trị, xạ trị. Các phương pháp này có thể góp phần kéo dài tuổi thọ của người bệnh tuy nhiên kéo theo một số tác dụng phụ như nôn ói, tiêu chảy, hậu quả là bệnh nhân có thể sụt cân trong quá trình điều trị^{[4][5][6]}. Tuy nhiên, phần lớn các bệnh nhân tập trung vào điều trị mà chưa chú trọng đến vấn đề dinh dưỡng và nâng cao thể trạng^{[4][7]}.

Đối với bệnh nhân ung thư bên cạnh những nhu cầu được chăm sóc, điều trị tốt thì nhu cầu cần được tư vấn về chế độ dinh dưỡng cũng rất cao^{[8][9]}, với mục tiêu nâng cao kiến thức, cải tiến chất lượng trong chăm sóc dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

¹ CNĐD. Khoa Dinh dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² CNĐD. Nguyễn Điều dưỡng Trưởng Khoa Dinh dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Kết quả, đề cương nghiên cứu này sẽ cung cấp các thông tin cơ bản về sự hài lòng của bệnh nhân về chất lượng tư vấn dinh dưỡng và vai trò cung cấp kiến thức của tư vấn dinh dưỡng đã hỗ trợ tốt hơn trong công tác chăm sóc và điều trị. Mức độ hài lòng của bệnh nhân đối với suất ăn của khoa Dinh dưỡng trên cơ sở đó chúng tôi có những đề xuất cải tiến phù hợp.

Mục tiêu nghiên cứu

Mục tiêu tổng quát

Mức độ hài lòng của người bệnh về tư vấn dinh dưỡng và các suất ăn của khoa Dinh dưỡng.

Mục tiêu cụ thể

Khảo sát các đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân nội trú đến khám, tư vấn tại khoa Dinh Dưỡng.

Khảo sát sự hài lòng của bệnh nhân về công tác khám, tư vấn dinh dưỡng.

Khảo sát mức độ hài lòng của bệnh nhân về suất ăn khoa Dinh dưỡng.

Tìm mối tương quan giữa các yếu tố nhân khẩu học với chất lượng khám tư vấn và suất ăn khoa Dinh dưỡng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian và địa điểm

Từ 20/8/2018 đến 20/9/2018 Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng mục tiêu

Bệnh nhân ung thư đến khám tư vấn tại khoa Dinh dưỡng.

Bệnh nhân nội trú đang ăn suất ăn của khoa Dinh dưỡng.

Đối tượng chọn mẫu

Bệnh nhân ung thư đến khám tư vấn tại khoa Dinh dưỡng từ 20 /8/2018 đến 20/9/2018.

Bệnh nhân nội trú đang ăn suất ăn của khoa Dinh dưỡng từ 20/8/2018 đến 20/9/2018.

Tiêu chí chọn mẫu

BN ung thư trên 18 tuổi đến khám tư vấn tại Bệnh viện Ung Bướu.

BN không có các bệnh lý khác đi kèm như suy thận, tiểu đường, xơ gan.

BN tình tiếp xúc được.

BN biết viết, đọc được chữ.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại trừ

Các BN không thỏa tiêu chí chọn.

Các BN không hoàn tất bộ câu hỏi.

Kỹ thuật chọn mẫu:

Chọn mẫu thuận tiện.

Công cụ thu thập số liệu: Bộ câu hỏi gồm 3 phần

Phần 1: Thông tin đối tượng tham gia nghiên cứu

Gồm 12 câu hỏi về tuổi, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tình trạng kinh tế gia đình, người nuôi, nơi sinh sống, chẩn đoán bệnh, thời gian phát hiện bệnh đến nay, tiền sử bệnh tật khác, tình trạng nuôi dưỡng hiện tại, tình trạng nuôi dưỡng khi điều trị ở bệnh viện.

Phần 2: Bộ câu hỏi khảo sát về sự hài lòng BN về chất lượng khám, tư vấn

BN được yêu cầu tự trả lời mỗi câu hỏi với 5 mức độ:

Rất không hài lòng = 1 điểm.

Không hài lòng = 2 điểm.

Không chắc chắn = 3 điểm.

Hài lòng = 4 điểm.

Rất hài lòng = 5 điểm.

Cách tính điểm = (điểm cao nhất – điểm thấp nhất)/5 = (5-1)/5 = 0.8

Điểm trung bình Mức độ hài lòng

Rất Không hài lòng	Không hài lòng	Không chắc	Hài lòng	Rất hài lòng
1- 1.8	1.81-2.6	2.61-3.4	3.41-4.2	4.21-5

Phần 3: Bộ câu hỏi khảo sát hài lòng chất lượng suất ăn

Sử dụng và cải biến bộ câu hỏi của Amany (2012)^[20] điểm số: Có = 3, không chắc chắn =2 và Không =1.

Cũng có câu hỏi chấm đảo ngược. Ví dụ: câu hỏi "Có sự chậm trễ trong cung cấp bữa ăn?" sẽ được chấm điểm: Có =1, không chắc chắn =2, và Không = .

Tính điểm = (điểm cao nhất-điểm thấp nhất)/3 = (3-1)/3=0.67

Không hài lòng	Hài lòng mức trung bình	Hài lòng
1-1.67	1.68-2.34	2.35-3

Phân tích số liệu

Số liệu sau khi thu thập sẽ được làm sạch và nhập vào máy tính bằng phần mềm SPSS phiên bản 2.0.

Thống kê mô tả và thống kê phân tích đều được thực hiện với mức ý nghĩa thống kê $\alpha=0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm nhân khẩu học của nhóm bệnh nhân khám tư vấn dinh dưỡng tham gia nghiên cứu

Thông tin chung	Tần số (N)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
Dưới 30	17	5
30-39	42	12,4
40-49	48	14,1
50-60	130	38,2
≥60	103	30,3
Giới		
Nam	199	58,5
Nữ	141	41,5
Trình độ học vấn		
Tiểu học	167	49,1
Cấp hai	67	19,7
Cấp ba	78	22,9
Cao đẳng	16	4,7
Đại học	11	3,2
Nghề nghiệp		
Cán bộ	19	5,6
Công nhân	57	16,8
Nông dân	207	60,9
Nội trợ	7	2,1
Buôn bán	9	2,6
Tự do	18	5,3
Già	16	4,7
Khác	7	2,1
Nơi sinh sống		
Nông thôn	295	86,8
Thành thị	45	13,2
Cha/ mẹ	15	4,4
Anh /chị	27	7,9
Cha mẹ	204	60,0
Người nuôi	3	,9
Gia đình	21	6,2
Độc thân	10	2,9
Vợ /chồng	60	17,6

Người nuôi

Cha mẹ	15	4,4
Anh /chị	27	7,9
Con	204	60,0
Người nuôi	3	,9
Gia đình	21	6,2
Độc thân	10	2,9
Vợ /chồng	60	17,6

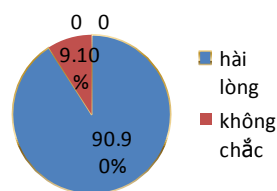
Kết quả khảo sát hài lòng của bệnh nhân đến khám tư vấn tại khoa Dinh dưỡng

Kết quả

Kết quả	Các giá trị
TB	4,0572
Giá trị nhỏ nhất	3,77
Giá trị lớn nhất	5,00

Phân loại mức độ hài lòng	Phân độ	Số người	Phần trăm
4	3.41 - 4.2	309	90,9
5	4.42 - 5	31	9,1
Total		340	100,0

Bảng phân độ hài lòng



biểu đồ kết quả

Tuy nhiên để tìm được nguyên nhân của mức độ kém hài lòng chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến và chia kết quả theo thang điểm 3 mức độ 3 để tìm mối tương quan giữa các yếu tố nhân khẩu học và mức độ hài lòng.

Phân loại mức độ hài lòng	Phân độ	Số người	Phần trăm
1	1-2,99	0	0
2	3-3,99	76	22,4
3	4-5	264	77,6

Bảng phân loại hài lòng theo 3 mức độ

Sau khi phân tích đơn biến kết quả tìm được hai giá thuộc mức độ 2 như sau:

Tên Biến	N	Minimum	Maximum	Mean
Mức độ hài lòng về tính khả thi của thực đơn	340	3	5	3,84
Mức độ hài lòng về sự phù hợp kinh tế	340	3	5	3,99

Mối tương quan giữa các yếu tố nhân khẩu học và mức độ hài lòng của bệnh nhân

Phép kiểm chi – Square được thực hiện để tìm mối tương quan giữa các yếu tố nhân khẩu học và mức độ hài lòng

Kết luận 1: Không có mối liên quan giữa giới tính và mức độ hài lòng của bệnh nhân (P=0.64, P>0.05).

Kết luận 2: Không có mối liên quan giữa quê quán và mức độ hài lòng của bệnh nhân (P=0.56, P>0.05).

Các yếu tố còn lại cỡ mẫu không đủ lớn để thực hiện phép kiểm trên.

Kết quả của khảo sát hài lòng về suất ăn khoa Dinh dưỡng

Yếu tố nhân khẩu học

Thông tin chung	Tần số (N)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
<30	2	6,7
30-39	2	6,7
(39-40)	9	30,0
50-59	17	56,7
Giới		
Nam	13	43,3
Nữ	17	56,7
Trình độ học vấn		
Tiểu học	17	56,7
Cấp hai	6	20,0
Cấp 3	7	23,3
Nơi sinh sống		
Nông thôn	23	76,7
Thành thị	7	23,3
Kinh tế		
Nghèo	2	6,7
Cận nghèo	17	56,7
Trung bình	10	33,3
Khá	1	3,3

Người nuôi		
Cha mẹ	2	6,7
Anh /chị	1	3,3
Con	13	43,3
Người quen	3	10,0
Độc thân	4	13,3
Vợ chồng	7	23,3
Nghề nghiệp		
Công nhân	2	6,7
Nông dân	16	53,3
Nội trợ	4	13,3
Buôn bán	3	10,0
Già	1	3,3
Khác	4	13,3

KẾT QUẢ KHẢO SÁT

Thực đơn cơm - thịt kho trứng-canh soup

Kết luận chung: 100% bệnh nhân có câu trả lời nằm trong mức độ hài long 2,35-3 (mean =2,82).

Phân tích đơn biến tìm được các biến thuộc khoảng 1-1.67 và 1.68-2.34 như sau.

Tên biến	N	Mean
Bạn có hài lòng với món rau	30	1,20
Nếu không xin cho ý kiến		
Bạn có nhận được bữa ăn đúng giờ không	30	2,00
Bạn có ăn hết toàn bộ bữa ăn không	30	2,00
Bạn có hài lòng với người giao thức ăn của bạn	30	2,00
Bạn có muốn ý kiến gì không	30	2,00

Thực đơn cơm-thịt kho thơm-canh chua thơm

Kết luận chung: 100% bệnh nhân có câu trả lời nằm trong 2,35-3 (tương đối hài lòng với mean: 2.46).

Phân tích đơn biến tìm được các biến thuộc khoảng 1-1.67 và 1.68- 2.34 như sau.

Tên biến	N	Mean
Bạn có hài lòng với nhiệt độ của thức ăn không	30	2,00
Bạn có hài long với hương vị của thức ăn không	30	1,00
Bạn có hài lòng với món rau hay không	30	1,00
Bạn có hài lòng với thời gian phân phối hay không	30	2,00
Khi bạn nhận bữa ăn có đúng giờ hay không	30	2,00
Bạn có ăn hết toàn bộ bữa ăn hay không	30	2,00
Bạn có hài lòng với người giao thức ăn hay không	30	2,00

Bạn có muốn ý kiến gì không	30	2,00
Bạn có muốn đăng ký ăn tại bệnh viện nếu phải trả phí	30	2,00

Thực đơn cơm-đậu hũ-canh chua chay

Kết luận chung: 100% bệnh nhân có câu trả lời nằm trong 2,35-3 (tương đối hài lòng với mean: 2.65).

Phân tích đơn biến tìm được các biến thuộc khoảng 1-1.67 và 1.68-2.34 như sau:

Tên biến	N	Mean
Bạn có hài lòng với hương vị của bữa ăn	30	1,20
Bạn có hài lòng với món rau của bữa ăn không	30	1,00
Bạn có ăn hết bữa ăn không	30	2,00
Bạn có muốn đăng ký ăn tại bệnh viện nếu phải trả phí	30	2,00

Thực đơn cơm-gà kho-canh bí

Kết luận chung: 100% bệnh nhân có câu trả lời nằm trong 2,35-3 (tương đối hài lòng với mean: 2.47).

Phân tích đơn biến tìm được các biến thuộc khoảng 1-1.67 và 1.68-2.34 như sau:

Tên biến	N	Mean
	Statistic	Statistic
Bạn có hài lòng với nhiệt độ của thức ăn	30	2,00
Bạn có hài lòng với hương vị của thức ăn	30	1,23
Bạn có hài lòng với màu sắc của bữa ăn	30	2,00
Bạn có hài lòng với món thịt của bữa ăn	30	1,00
bạn có hài lòng với món rau hay không	30	1,00
Bạn có nhận được bữa ăn đúng giờ	30	2,00
Bạn có ăn hết toàn bộ bữa ăn không	30	2,00
Bạn có muốn khiếu nại gì không	30	2,00
Có nơi để bạn vệ sinh tay trước khi ăn không	30	2,00
Bạn có muốn đăng ký ăn tại bệnh viện	30	1,97

Cơm- Cá hộp- canh rau má

Kết luận chung: 100% bệnh nhân có câu trả lời nằm trong 2,35-3 (tương đối hài lòng với mean: 2.49).

Phân tích đơn biến tìm được các biến thuộc khoảng 1-1.67 và 1.68-2.34 như sau:

Tên biến	N	Mean
	Statistic	Statistic
Bạn có hài lòng với nhiệt độ của thức ăn không	30	2,33
Bạn có hài lòng với hương vị của bữa ăn không	30	1,00
Bạn có hài lòng với món cá trong bữa ăn không	30	1,93
Bạn có hài lòng với món rau của bữa ăn không	30	1,20
Bạn có nhận được sự đa dạng của thực phẩm không	30	2,27
Bạn có hài lòng với thời gian phân phối của bữa ăn không	30	2,40
Khi bạn nhận bữa ăn bạn có ăn đúng giờ không	30	2,00
Bạn đã ăn toàn bộ bữa ăn chưa	30	2,00
Bạn có hài lòng với thái độ của nhân viên phục vụ không	30	2,00
Bạn có muốn khiếu nại gì không	30	2,00
Bạn có muốn đăng kí ăn tại bệnh viện nếu phải trả phí	30	1,93

KẾT LUẬN

Tỷ lệ hài lòng của bệnh nhân đến khám và tư vấn dinh dưỡng tại bệnh viện năm 2018 là 90%, trong đó yếu tố kinh tế được cho là có ảnh hưởng đến mức độ hài lòng của người bệnh.

Tỷ lệ hài lòng của bệnh nhân ung thư đối với 5 thực đơn đều ở mức hài lòng ở mức trung bình và khác nhau ở cả 5 thực đơn. Trong đó mức độ hài lòng cao nhất đối với thực đơn thịt kho trứng canh soup.và thấp nhất là với thực đơn thịt kho thơm và canh chua. Khi phân tích đơn biến chúng tôi tìm thấy mức độ hài lòng của người bệnh đối với hương vị của bữa ăn và món rau là rất thấp, tuy nhiên cỡ mẫu quá nhỏ chúng tôi không tìm được mối tương quan giữa các yếu nhân khẩu và mức độ hài lòng. Nghiên cứu bước đầu tìm ra được những mặt tích cực và một số hạn chế của chất lượng các dịch vụ của khoa dinh dưỡng để chúng tôi có được những ý tưởng bước đầu trong công tác cải thiện và nâng cao chất lượng phục vụ người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GBD. (2015). Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

- 2015". *Lancet*. 388 (10053): 1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6. PMC 5055577. PMID 27733282
2. GBD. (2015). Mortality and Causes of Death, Collaborators. (October 2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388 (10053): 1459–1544. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31012-1. PMC 5388903. PMID 2773328
 3. Phạm Xuân Dũng và cộng sự. (2017). Một số nhận định về tuổi và bệnh ung thư tại thành phố Hồ Chí Minh, *Tạp chí Ung Thư học Việt Nam*. Số 4(2017), trang 11.
 4. Dương Thị Phương, Lê Thị Hương, Nguyễn Thùy Linh, Dương Thị Yến (2016). Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân Ung thư tại bệnh viện đại học Y
 5. Sabela Borges Ferreira Eduarda da Costa Marinho .Isis Danyelle Dias Custódio. Cristiana Araújo Gontijo. Carlos Eduardo Paiva .Cibele Aparecida Crispim.Yara Cristina de Paiva Maiaticle Approved. Food intake and the nutritional status of women undergoing chemotherapy (22/08/2015), Final version submitted 24/08/2015, 2210.
 6. World Health (2018). Cancer Facts & Figures (2018).<http://vi.m.wikipedia.org>.
 7. Menon, K., Razak, S.A, Ismail, K.A, et al (2014). Nutrient intake and nutritional status of newly diagnosed patients with cancer from the East Coast of Peninsular Malaysia. *BMC Res Notes*, 7, 680.
 8. Nghiêm Minh Châu, Nguyễn Văn Bằng. (2014). Nghiên cứu nhu cầu tư vấn của thân nhân bệnh nhân bị bệnh lý ung thư .*Tạp chí ung thư học Việt Nam*. Số 4,lần 1 ,trang 151-155
 9. Phùng Trọng Nghị, Nghiêm Thị Minh Châu. (2017). Nghiên cứu nhận thức và nhu cầu tư vấn của người dân đối với một số vấn đề ung thư thường gặp, *Tạp chí ung thư học*. Số 4 (2017),trang 35-38
 10. World health Organization. (2018).Cancer. <https://vi.wikipedia.org/wiki/Cancer>.
 11. Kotler P., Keller K. (2006), *Marketing Management*.
 12. Zeithaml V., Bitner M. (2000), *Services Marketing: Integrating customer focus across the Firm*, McGraw-Hill.
 13. Parasuraman V., Berry L. (1991), "Refinement and Reassessment of theSERVQUAL Scale", *Journal of Retailing*, 67(4), 420-50.
 14. Cronin J., Taylor S. (1992), "Measuring service quality: A reexamination and extension", *Journal of Marketing*, 56, 55-68.
 15. Parasuraman V., Berry L. (1991), "Refinement and Reassessment of the SERVQUAL Scale", *Journal of Retailing*, 67(4), 420-50.
 16. .Ebn Ahmady A., Pakkhesal M., Zafarmand A. H., et al. (2015), "Patient satisfaction surveys in dental school clinics: a review and comparison", *Journal of Dental Education*, 79(4), 388-93.
 17. Nguyễn văn Út .Nguyễn văn Ngọt.Phạm Thị Hà. (2008) .Sự hài lòng của bệnh nhân nội về tình hình cung cấp suất ăn của khoa dinh dưỡng tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương năm 2008.
 18. .[1] Stephanie Barrera, M.S., R.D.Nutrition During and After Cancer Therapy (2010 Feb 1). .Senior Research Coordinator and Wendy Demark-Wahnefried, PhD., R.D., Science of Behavioral Professor. Oncology (Williston Park). 2009 Feb; 23(2 Suppl): 15–21.HHS pulic Access. NCBI.
 19. Gabriele Messina, Roberto Fenucci, Francesco Vencia, Fabrizio Niccolini (2013) .Patients' evaluation of hospital foodservice quality in Italy: what do patients really value (2013). *Public Health Nutrition*, Volume 16 Issue 4(2013). <https://doi.org/10.1017/S136898001200333>.

NGHIÊN CỨU SỰ HÀI LÒNG CỦA NGƯỜI BỆNH XẠ TRỊ SÁU THÁNG ĐẦU NĂM 2018 TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMES CITY

ĐẬU THỊ CÚC¹, ĐOÀN TRUNG HIỆP², TRẦN BÁ BÁCH³, NGUYỄN VĂN HÂN⁴,
BỒ THỊ MINH CHÂM⁵, NGUYỄN VĂN ĐĂNG⁶

TÓM TẮT

Giới thiệu: Sự hài lòng của người bệnh (NB) là một nội dung quan trọng đánh giá chất lượng bệnh viện. Việc thu thập và phân tích các phiếu đánh giá mức độ hài lòng của NB sẽ giúp nhà quản lý trong việc cải tiến chất lượng dịch vụ tại bệnh viện.

Mục tiêu: Khảo sát sự hài lòng của người bệnh (NB) ngoại trú về dịch vụ xạ trị tại Trung tâm Xạ trị Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City nhằm làm cơ sở cải thiện, nâng cao chất lượng dịch vụ.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu theo phương pháp hồi cứu: Phỏng vấn 99 NB đã xạ trị xong bằng câu hỏi thiết kế sẵn.

Kết quả: Đã có 99 phiếu trả lời được hoàn thành, (tỷ lệ khách hàng trả lời là 92%). Tất cả phiếu đánh giá được hoàn thành thể hiện trong bài báo cáo này là những phiếu đánh giá được khách hàng hoàn thành đầy đủ, trả lời hết các câu hỏi được đưa ra, còn những phiếu đánh giá không trả lời đủ bộ câu hỏi thì đã bị loại ra coi như khách hàng chưa tham gia bộ đánh giá.

Kết luận: Nghiên cứu đã chỉ ra rằng tỷ lệ NB hài lòng đối với Trung tâm Xạ trị bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City ở mức rất cao cả về môi trường điều trị, bác sỹ điều trị, điều dưỡng, KTV xạ trị, lễ tân tiếp đón, tuy nhiên cũng chỉ ra được những điểm khiến NB chưa hài lòng giúp trung tâm có thể cải thiện và nâng cao được chất lượng dịch vụ xứng tầm “bệnh viện 5 sao đẳng cấp quốc tế”.

Từ khóa: Xạ trị, sự hài lòng của bệnh nhân, Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec. ...

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu của Ghi nhận ung thư toàn cầu (GLOBOCAL) và ước tính của ghi nhận ung thư Việt Nam, mỗi năm Việt Nam có hơn 126.000 ca mắc mới và khoảng 94.000 người tử vong vì ung thư^[1]. Trong xếp hạng 172 quốc gia và vùng lãnh thổ về tỷ lệ chết vì bệnh ung thư do Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) công bố tháng 5/2014, Việt Nam đứng ở vị trí 78. Theo số liệu này, WHO xếp Việt Nam nằm trong 50 nước thuộc top 2 của bản đồ ung thư (50 nước cao nhất thuộc top 1). Và trung bình cứ 2 NB ung thư thì sẽ có 1 NB được chỉ định điều trị xạ trị, chính vì vậy mà xạ trị được coi là một phương pháp phổ biến trong điều trị ung thư hiện

nay. Số lượng NB ngày càng tăng lên kèm theo đó là sự gia tăng các trung tâm điều trị xạ trị. NB ngày càng có nhiều sự lựa chọn nơi xạ trị cho bản thân. Cuộc sống hiện đại cho phép NB chọn những nơi có trình độ chuyên môn tốt, máy móc thiết bị hiện đại, và hơn thế nữa là chất lượng dịch vụ cao.

Trung tâm Xạ trị Bệnh viện ĐKQT Vinmec luôn mong muốn có thể cung cấp một môi trường điều trị tốt nhất cả về chất lượng chuyên môn và chất lượng dịch vụ. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu về tỷ lệ hài lòng của NB xạ trị để cung cấp thông tin, cải thiện chất lượng dịch vụ, nâng cao mức độ hài lòng của NB để tăng cường hiệu quả điều trị cho NB.

¹ Nhân viên hành chính - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² ThS.BS. Trưởng Khoa - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ ThS. Kỹ sư trưởng - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

⁴ Kỹ thuật viên trưởng - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

⁵ Điều dưỡng - Trung tâm xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

⁶ Bác sỹ xạ trị - Khoa Ung Bướu và Điều trị giảm nhẹ - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tổng số 99 NB có chỉ định điều trị xạ trị thông qua Hội đồng ung thư đa chuyên khoa (Tumorboard) tại trung tâm xạ trị từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2018.

Phương pháp nghiên cứu và xử lý số liệu

Nghiên cứu theo phương pháp hồi cứu: Phòng vấn 99 NB đã xạ trị xong từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2018 bằng bộ câu hỏi thiết kế sẵn. Để đảm bảo tính trung thực trong việc cung cấp thông tin thì việc thu thập dữ liệu nhân viên hành chính (NVHC) khoa đã không yêu cầu khách hàng để lại bút danh trên tờ đánh giá. NVHC đã thu thập dữ liệu và hoàn thành việc đánh giá vào tháng 8 vừa qua, tất cả phiếu đánh giá của khách hàng đã hoàn thành đều được lưu trữ ở tủ của quầy lễ tân.

Nội dung nghiên cứu: Mức độ hài lòng của NB đối với trung tâm xạ trị bệnh viện Vinmec Times City, có tham khảo chọn lọc theo bộ câu hỏi EORTC IN-PATSAT32 và tiêu chuẩn dịch vụ 28 chỉ số của hội xạ trị ung thư Hoa Kỳ ASTRO. Bộ câu hỏi được thiết kế bao gồm 34 câu hỏi chia làm 5 phần, phần thứ nhất là mức độ hài lòng của NB về môi trường điều trị gồm 5 câu hỏi, phần thứ 2 là mức độ hài lòng của NB về bác sỹ điều trị gồm 8 câu hỏi, phần thứ 3 là mức độ hài lòng của NB về điều dưỡng chăm sóc gồm 8 câu hỏi, phần thứ 4 là mức độ hài lòng của NB về KTV xạ trị gồm 6 câu hỏi, phần thứ 5 là mức độ hài lòng của NB về lễ tân tiếp đón gồm 7 câu hỏi. Sau khi hoàn thành bộ câu hỏi đánh giá chúng tôi bắt đầu nghiên cứu phân tích.

Mức độ hài lòng của NB đối với môi trường điều trị.

Bảng 2. Mức độ hài lòng của NB với môi trường điều trị

Câu hỏi	Đánh giá theo thang điểm				
	1	2	3	4	5
Q1: Trung tâm xạ trị có dễ tìm hay không?	0	0	0	0	99
Q2: Sự thuận lợi khi tiếp cận bệnh viện? (chỗ đậu xe, phương tiện đi lại, bảo vệ, ...)	0	0	12	45	42
Q3: Cách trang trí ở các phòng bạn thấy đã hài hòa hay chưa?	0	0	0	12	87
Q4: Sự dễ dàng trong việc tìm kiếm các phòng/ khoa khác nhau?	0	4	10	55	30
Q5: Cách trang trí tại phòng gia tốc có làm cho bạn cảm thấy thoải mái hay không?	0	0	2	40	57
Tổng hợp	0 0%	0 0%	24 4,9%	152 31%	315 64,1%

Chú thích: 1 điểm - Kém, 2 điểm - Trung bình, 3 điểm - Khá, 4 điểm - Hài lòng, 5 điểm - Rất hài lòng

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn toàn bộ NB có chỉ định xạ trị ngoại trú từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2018.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Sau khi thu thập số liệu đánh giá từ NB xạ trị sáu tháng đầu năm 2018 (tháng 1/2018 đến tháng 6/2018) chúng tôi đã rút ra được một số kết quả cụ thể như sau:

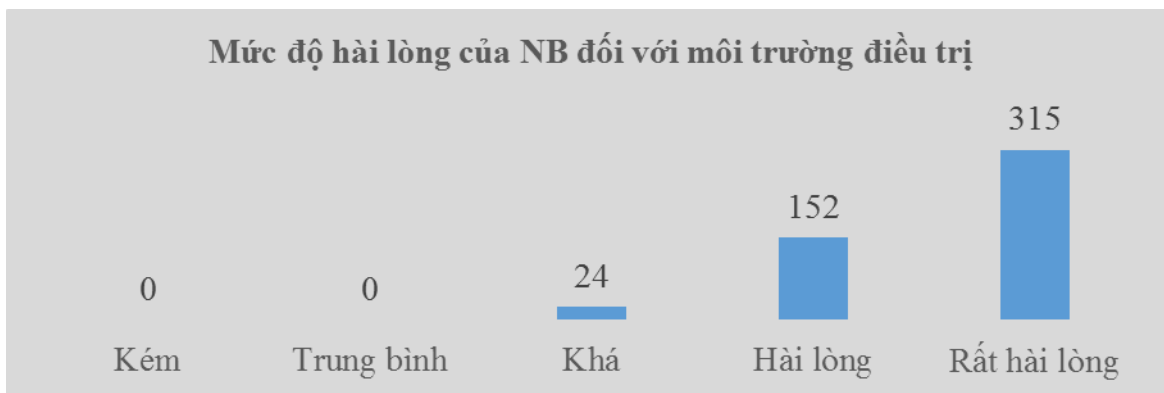
Một số đặc điểm của NB nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm của NB nghiên cứu.

Đặc điểm	Số lượng NB	Tỷ lệ (%)
Nam giới	52	52,5
Nữ giới	47	47,6
Tuổi > 60	40	40,5
Tuổi < 60	59	59,5
Dân tộc kinh	92	92,9
Dân tộc thiểu số	7	7,1
Người Hà Nội	30	30,9
Địa phương khác	69	69,1

Nhận xét: Tỷ lệ NB nam/nữ gần như ngang bằng nhau không chênh lệch lớn; NB lớn tuổi (trên 60 tuổi) chiếm 59,5%, dân tộc kinh chiếm đa số 92,9%, còn lại là các dân tộc khác, đại bộ phận NB có hộ khẩu thường trú tại các địa phương ngoài Hà Nội 69,1%.

Nhận xét: Đa số NB đều hài lòng về môi trường cảnh quan của bệnh viện cũng như khoa điều trị 95,1% NB hài lòng ở mức độ tốt trở lên, 4,9% NB hài lòng ở mức khá, khi phỏng vấn chúng tôi tìm ra được nguyên nhân NB cho rằng khoa xạ trị nằm độc lập tách biệt vì vậy nếu NB muốn đến khám hay thăm quan các khoa phòng khác đều cần có nhân viên y tế đi cùng để dẫn đường, cách trang trí đánh số ở các khoa phòng khá giống nhau nên theo ý kiến của NB thì họ cảm thấy khó tìm đường và một vài NB cảm thấy chỗ gửi xe để đi vào khoa xạ trị hơi xa, họ phải đi bộ một quãng đường khá dài để quay lại khoa sau khi gửi xe, và chỗ gửi xe nằm ở góc khuất khó tìm. Còn lại các yếu tố khác thì tất cả NB đều rất hài lòng, nhất là cách trang trí của khoa xạ trị, mang lại cho họ cảm giác ấm áp, thân thiện.



Hình 1. Biểu đồ mức độ hài lòng của NB với môi trường điều trị

Mức độ hài lòng của NB đối với bác sỹ điều trị

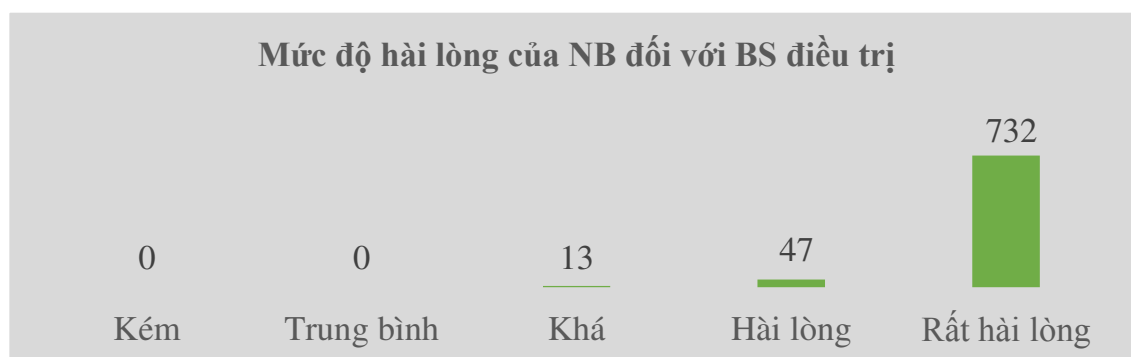
Bảng 3. Mức độ hài lòng của người bệnh đối với Bác sỹ điều trị.

Câu hỏi	Đánh giá theo thang điểm				
	1	2	3	4	5
Q6: Bạn có hiểu các thông tin được cung cấp trong phiếu cam kết trước khi xạ trị hay không?	0	0	10	25	64
Q7: Bạn có cơ hội để đặt câu hỏi trước khi ký cam kết hay không?	0	0	0	0	99
Q8: Bạn có tin tưởng vào bác sỹ sẽ điều trị xạ trị cho bạn hay không?	0	0	0	0	99
Q9: Bạn có được các bác sỹ tôn trọng và đối xử công bằng khi điều trị xạ trị hay không?	0	0	0	0	99
Q10: Bạn có được các bác sỹ cung cấp các thông tin về xạ trị trước khi tiến hành điều trị xạ trị hay không?	0	0	0	0	99
Q11: Bạn có nhận được những thông tin để giúp quản lý các tác dụng phụ của xạ trị hay không?	0	0	3	9	87
Q12: Quá trình trị xạ của bạn có thường xuyên được bác sỹ thăm khám hay không?	0	0	0	6	93
Q13: Bạn có cảm thấy được chăm sóc toàn diện tại trung tâm xạ trị hay không?	0	0	0	7	92
Tổng hợp	0 0%	0 0%	13 1,6%	47 5,9%	732 92,5%

Chú thích: 1 điểm - Kém, 2 điểm - Trung bình, 3 điểm - Khá, 4 điểm - Hài lòng, 5 điểm - Rất hài lòng.

Nhận xét: Trong tổng số 792 lượt trả lời thì có 732 lượt đánh giá 5 điểm tương ứng với 92,42% NB đánh giá rất hài lòng với bác sỹ điều trị, 47 lượt đánh giá 4 điểm tương ứng với 5,93% NB đánh giá hài lòng, 13 lượt đánh giá 3 điểm tương ứng 1,64% NB đánh giá khá hài lòng, không có NB nào đánh giá kém hay trung bình. Tỷ lệ hài lòng của NB đạt ở mức rất cao. Ở câu hỏi Q6 có 10 phiếu đánh giá ở mức khá sau khi đối chiếu với

bộ câu hỏi chúng tôi tìm ra được nguyên nhân NB có trình độ thấp (dưới 12 có 4 phiếu) và người dân tộc thiểu số (chiếm 6 phiếu). Khi bác sỹ giải thích về cam kết điều trị và cách xử lý tác dụng phụ của xạ trị họ chỉ hiểu được một phần.



Hình 2. Biểu đồ mức độ hài lòng của người bệnh đối với Bác sỹ điều trị

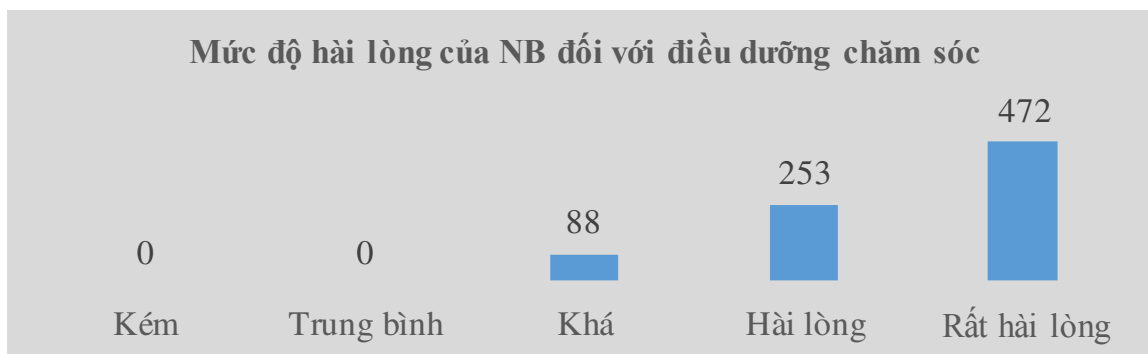
Mức độ hài lòng của NB đối với Điều dưỡng chăm sóc

Bảng 4. Mức độ hài lòng của NB đối với Điều dưỡng chăm sóc

Câu hỏi	Đánh giá theo thang điểm				
	1	2	3	4	5
Q14: Bạn có hài lòng về thái độ của điều dưỡng khoa xạ trị hay không?	0	0	0	45	54
Q15: Cách mà họ tiến hành kiểm tra sức khỏe cho bạn? (mạch, nhiệt độ, huyết áp...)	0	0	0	25	74
Q16: Sự quan tâm tới vấn đề thoải mái về bệnh tật của bạn?	0	0	16	34	49
Q17: Sự chia sẻ thông tin riêng tư của bạn?	0	0	25	40	54
Q18: Sự chia sẻ thoải mái và ủng hộ mà họ đã dành cho bạn?	0	0	16	36	47
Q19: Sau mỗi lần xạ trị bạn có được chăm sóc, hẹn lịch xạ trị ngày sau không?	0	0	0	12	87
Q20: Bạn có được hướng dẫn quản lý tác dụng phụ của xạ trị hay không?	0	0	15	36	49
Q21: Thời gian họ dành cho bạn?	0	0	16	25	58
Tổng hợp	0 0%	0 0%	88 10,8%	253 31,1%	472 58,1%

Chú thích: 1 điểm - Kém, 2 điểm - Trung bình, 3 điểm - Khá, 4 điểm - Hài lòng, 5 điểm - Rất hài lòng.

Nhận xét: Đa số NB đều hài lòng với điều dưỡng chăm sóc tại khoa xạ trị: 89,2% NB đánh giá ở mức hài lòng; 10,8% NB đánh giá ở mức khá hài lòng. Tỷ lệ NB đánh giá ở mức khá hài lòng ở câu hỏi số Q16, Q17, Q18, Q20, Q21 khá cao. Ở câu hỏi Q16, Q17, Q20, Q21 có một số phiếu đánh giá ở mức khá, đây là những NB có điều kiện khá tốt, nhu cầu về dịch vụ cao, họ mong muốn được điều dưỡng chăm sóc, an ủi, động viên không những ở giới hạn bệnh tật mà họ muốn được chăm sóc kể cả vấn đề riêng tư, đời sống hàng ngày.



Hình 3. Biểu đồ mức độ hài lòng của người bệnh đối với Điều dưỡng chăm sóc

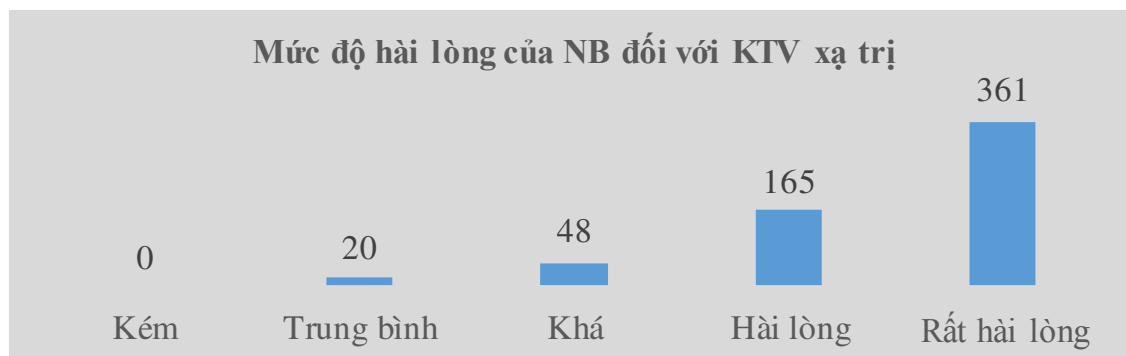
Sự hài lòng của NB đối với bộ phận KTV xạ trị

Bảng 5. Mức độ hài lòng của NB đối với bộ phận KTV xạ trị

Câu hỏi	Đánh giá theo thang điểm				
	1	2	3	4	5
Q22: Bạn có hiểu được các thông tin cho buổi hẹn xạ trị đầu tiên hay không?	0	0	0	42	57
Q23: Bạn có cảm thấy lo lắng bất an ở buổi đầu tiên xạ trị hay không?	0	20	25	23	31
Q24: Thông tin mà bạn nhận được từ các KTV trong mỗi lần điều trị có giống với thông tin mà được bác sỹ cung cấp trước đó hay không?	0	0	0	21	78
Q25: Nếu có bất kỳ câu hỏi nào về xạ trị bạn có được trao đổi với các KTV hay không?	0	0	0	0	99
Q26: Trong tuần cuối xạ trị bạn có biết mình còn bao nhiêu buổi xạ trị hay không? (nhân viên xạ trị thông báo cho bạn)	0	0	0	54	45
Q27: Quá trình xạ trị của bạn có được thường xuyên thăm khám đánh giá bởi bác sỹ hay KTV xạ trị hay không?	0	0	23	25	51
Tổng hợp	0 0%	20 3,4%	48 8,1%	165 27,8%	361 60,7%

Chú thích: 1 điểm - Kém, 2 điểm - Trung bình, 3 điểm - Khá, 4 điểm - Hài lòng, 5 điểm - Rất hài lòng

Nhận xét: 6 câu hỏi đưa ra thì sự hài lòng của NB ở mức rất cao, 88,5% NB hài lòng ở mức tốt, 8% NB hài lòng ở mức khá, 3,4% NB hài lòng ở mức trung bình, khi xem lại phiếu đánh giá thì chỉ có câu hỏi Q23 tỷ lệ NB hài lòng ở mức thấp hơn. Khi phỏng vấn NB chủ yếu chia sẻ NB do đã trải qua quá nhiều cảm giác sợ hãi từ khi bắt đầu biết đến căn bệnh của mình nên cảm xúc cho lần đầu dù được các bác sỹ, KTV trấn an, động viên tinh thần nhưng vẫn cảm thấy sợ hãi lo lắng.



Hình 4. Biểu đồ mức độ hài lòng của người bệnh đối với bộ phận KTV xạ trị

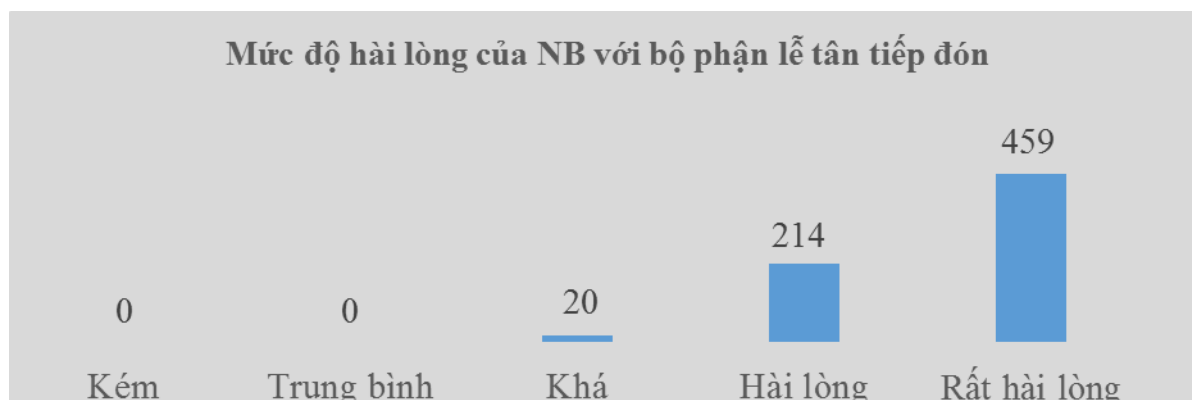
Sự hài lòng của người bệnh đối với bộ phận lễ tân tiếp đón

Bảng 6. Mức độ hài lòng của NB đối với bộ phận lễ tân tiếp đón

Câu hỏi	Đánh giá theo thang điểm				
	1	2	3	4	5
Q28: Thủ tục nhập viện để bắt đầu quá trình xạ trị có được giải thích rõ ràng hay không?	0	0	0	15	84
Q29: Bạn có được giải thích về số tiền bạn sẽ chi trả trong quá trình điều trị hay không?	0	0	0	0	99
Q30: Khi có sự thay đổi về thời gian xạ trị bạn có được thông báo trước đó hay không?	0	0	0	40	59
Q31: Bạn có được điều trị đúng thời gian hay không?	0	0	5	35	59
Q32: Bạn có được cung cấp số điện thoại để liên lạc khi cần thiết hay không?	0	0	0	55	44
Q33: Thông tin về buổi hẹn xạ trị đầu tiên có dễ hiểu hay không?	0	0	0	40	59
Q34: Thủ tục thanh toán của bạn có nhanh gọn hay không?	0	0	15	29	55
Tổng hợp	0 0%	0 0%	20 2,9%	214 30,9%	459 66,2%

Chú thích: 1 điểm - Kém, 2 điểm - Trung bình, 3 điểm - Khá, 4 điểm - Hài lòng, 5 điểm - Rất hài lòng.

Nhận xét: Tỷ lệ NB hài lòng rất cao, khi phỏng vấn hầu như NB đều rất hài lòng về thái độ tiếp đón của quầy lễ tân tại khoa, NB cảm nhận được phục vụ tận tình chu đáo, nhân viên sẵn sàng giải thích các câu hỏi mà NB đưa ra, hơn thế nữa NB đánh giá rất cao về việc NB được ăn suất ăn nhẹ sau khi xạ trị, họ cảm thấy đỡ mệt mỏi, có một số NB từ BV Đại Học Y sang trị xạ đã phát biểu: “Khu xạ trị của BV Vinmec như thiên đường”. Họ cảm thấy được đáp ứng vượt mong đợi.



Hình 5. Biểu đồ mức độ hài lòng của người bệnh đối với bộ phận lễ tân tiếp đón

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 100% NB hài lòng ở mức độ tốt đối với trung tâm xạ trị, trong đó 95% trở lên NB hài lòng về môi trường của trung tâm xạ trị và các yếu tố chung khác. 96% NB hài lòng ở mức độ tốt đối với bác sỹ điều trị, 96% NB hài lòng với điều dưỡng chăm sóc, 89% NB hài lòng với KTV, 97% NB hài lòng với bộ phận lễ tân tiếp đón. Tuy nhiên, vẫn xuất hiện một số phiếu với

mức độ đánh giá khá, trung bình. Điều mà chưa đạt được mức độ hài lòng cao của người bệnh tập trung ở một số vấn đề: **Sự quan tâm chia sẻ của nhân viên y tế; “phản ứng nhanh” của điều dưỡng; giải thích của bác sỹ về cam kết điều trị; sự quan tâm vỗ về NB lần đầu tiên xạ trị.** Một số NB vẫn thường chia sẻ, lần đầu tiên điều trị họ cảm thấy hồi hộp lo lắng, khi nằm trên bàn xạ với chiếc máy khổng lồ họ lo lắng sợ hãi xạ trị có đau không? Có nguy hiểm gì hay không? Tuy các KTV đã rất nỗ lực

cố gắng trấn an, động viên tinh thần nhưng họ vẫn không thể thoát khỏi hoàn toàn cảm giác ấy. Sau lần xạ đầu tiên họ thờ phào nhẹ nhõm, họ thông báo với chúng tôi, hóa ra việc xạ trị nó đơn giản như thế? Không đau, không nguy hiểm. Vâng! Đối với một NB ung thư họ đã phải trải qua bao nhiêu cảm xúc, tuyệt vọng khi nghe tin mình mắc bệnh, đau đớn khi làm phẫu thuật, mệt mỏi, nôn ói khi điều trị hóa chất... và khi đến với trung tâm xạ trị việc lo lắng về những gì sắp xảy ra là một điều không khó để lý giải. Vì vậy mà chúng tôi đã cố gắng hết sức để cho cảm giác an toàn, cảm giác được bảo vệ.

Ngoài ra có những câu hỏi được đánh giá ở mức độ khá trung bình còn có các câu hỏi như Q2 VÀ Q4, họ cảm thấy chưa hài lòng khi tìm chỗ đỗ xe, và khu vực đỗ xe, cách đánh số ở các khoa phòng, có NB chia sẻ "khi vào VINMEC giống như một cung điện thực sự, nguy nga, rực rỡ, trang trọng, ngăn nắp, sạch sẽ nhưng lại rất khó xác định vị trí của mình và nơi mình phải đến vì chỗ nào cũng giống nhau". Do mỗi NB có một trình độ khác nhau, có người trí thức cao, cũng có người ở mức khá và trung bình, thậm chí có NB là dân tộc thiểu số, họ không biết tiếng kinh vì vậy cũng rất khó cho nhân viên y tế khi tiếp xúc và giải thích về tình trạng bệnh hiện tại của họ. **Số lượng các y, bác sỹ, quy mô cơ sở điều trị, nguồn gốc địa lý văn hóa, tình trạng sức khỏe chung, mức độ giáo dục đều liên quan đáng kể với sự hài lòng của NB với các nhân viên y tế khi họ được chăm sóc, điều trị.** Đây là kết luận của tác giả Bredart (2007) qua phỏng vấn 762 NB ở 5 quốc gia Châu Âu, và Đài Loan.

Những nghiên cứu ở khía cạnh này cần được tiếp tục triển khai với quy mô rộng hơn, nhiều nền văn hóa khác nhau hơn để từ đó có thể giúp nhân viên y tế có thái độ phù hợp khi chăm sóc và phục vụ NB.

KẾT LUẬN

Bài nghiên cứu đã cho chúng tôi có cái nhìn toàn diện hơn về cách nhìn, cách cảm nhận của NB. Nhìn chung đa số NB đều hài lòng ở mức độ tốt đối với trung tâm xạ trị của Bệnh viện ĐKQT Vinmec. Khi phỏng vấn NB đều có chung cảm nhận, bệnh viện sạch sẽ, khang trang, bác sỹ, điều dưỡng, kỹ thuật viên, lễ tân tiếp đón nhiệt tình, chăm sóc chu đáo. Tuy nhiên qua bảng khảo sát từ ý kiến NB chúng tôi cũng nhìn ra được những chỗ NB chưa hài lòng như nơi gửi xe, cách bác sỹ tư vấn về cam kết điều trị, điều dưỡng chia sẻ cảm thông cả về mặt

chăm sóc sức khỏe và tinh thần, KTV trấn an NB trong lần xạ trị đầu tiên. Chúng tôi sẽ cải tiến và nâng cao chất lượng dịch vụ trong thời gian tới để có thể cung cấp tới NB dịch vụ y tế tốt nhất là sự lựa chọn hoàn hảo về chăm sóc sức khỏe cho NB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Radiotherapy_Out_Patient_Satisfaction_Survey_April_2014.
2. The EORTC cancer in-patient satisfaction with care questionnaire – NCBI.
3. Translation procedures for standardised quality of life questionnaires.
4. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) approach.
5. Sự hài lòng NB điều trị nội trú tại trung tâm y tế huyện DAAWK GLEI trong tháng 6/2016.
6. Hồ Nhật Bạch (2015), "Sự hài lòng của bệnh nhân nội trú đối với chất lượng dịch vụ khám chữa bệnh của các bệnh viện tại thành phố Long Xuyên".
7. Sengalun Phommanivong (2016), Đánh giá mức độ hài lòng của bệnh nhân về chất lượng dịch vụ khám chữa bệnh tại bệnh viện Tỉnh Xekoong-Lào, Xekoong-Lào.
8. Nguyễn Thị Minh Phương (2013), Mô tả sự hài lòng của người bệnh về thái độ và thực hành chuyên môn của điều dưỡng viên tại bệnh viện Đa liệu Trung ương và một số yếu tố liên quan đến năm 2013, Đại học Thăng Long, Hà Nội.
9. Hoàng Long Quân, Trần Ái, Đặng Công Lân, Nguyễn Minh Thành & Bùi Xuân Thành (2015), "Khảo sát sự hài lòng của người bệnh điều trị nội trú tại các bệnh viện trên địa bàn tỉnh Kon Tum năm 2015".
10. Tôn Nữ Thanh Trúc (2012), "Nâng cao chất lượng dịch vụ khám chữa bệnh tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định".
11. Meuter, M. L., Ostrom, A. L., Roundtree, R. I. & Bitner, M. J. (2000), "Self-service technologies: understanding customer satisfaction with technology-based service encounters", Journal of marketing, 64(3), pp. 50-64.

Kiến thức và Thái độ của Điều dưỡng về Quản lý Đau trên Bệnh nhân Ung thư đang Điều trị Nội trú tại Bệnh viện Ung Bướu

NGUYỄN THỊ HẰNG¹, MAI HUỲNH BẢO HIỀN², DIỆP BẢO TUẤN², PHẠM MINH THANH³,
HOÀNG THỊ MỘNG HUYỀN⁴, CAO THỊ TUYẾT HƯƠNG⁵, NGUYỄN HỮU THỌ⁶,
HUỲNH BÍCH THẢO⁷, VŨ TRẦN MINH NGUYỄN⁸, ĐẶNG TRẦN NGỌC THANH⁹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát kiến thức và thái độ của Điều dưỡng (ĐD) về quản lý đau trên bệnh nhân (BN) Ung thư (UT) đang điều trị nội trú tại bệnh viện Ung Bướu (BVUB), TP. HCM năm 2018.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 225 ĐD đang công tác tại 17 khoa lâm sàng tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh năm 2018. Phương pháp chọn mẫu phân tầng. Sử dụng bộ câu hỏi để thu thập số liệu. Thống kê mô tả được sử dụng để phân tích số liệu.

Kết quả: Kiến thức của ĐD về quản lý đau ở mức độ kém, đạt 17,3 trên tổng số 36 câu hỏi (<50%), SD = ±3,16. Thái độ về quản lý đau tốt, 45,3% ĐD cho rằng KSD quan trọng và 50,2% ĐD cho rằng KSD rất quan trọng, chỉ có 4,4% ĐD cho rằng kiểm soát đau không quan trọng.

Kết luận: Kiến thức của ĐD về quản lý đau ở mức kém. Thái độ về quản lý đau tốt.

Bệnh viện cần tổ chức tập huấn thường xuyên nâng cao kiến thức về quản lý và đánh giá đau một cách toàn diện, tiến tới thực hành lâm sàng trên BN đạt hiệu quả cao.

ABSTRACT

Objective: Survey of knowledge and attitude of nurses on pain management in cancer patients who are receiving inpatient treatment at the Oncological Hospital, Ho Chi Minh City in 2018.

Method: A cross – sectional study conducted on 225 nurses working in 17 clinical wards at the Oncology Hospital in Ho Chi Minh City in 2018. Stratified sampling was used. Questionnaires was used for data collection. Descriptive statistic was used for data analysis.

Results: Knowledge of pain management among nurses was limited, with 17.3/36 points, <50% of the questions correctly answered, SD = ±3,16. In terms of attitude, 4.4% of respondents reported that pain management was not important, 45.3% thought it was important and 50.2% believed it was greatly important.

Conclusion: Knowledge of pain management among nurses was limited. Most nurses believed that pain management was important and especially important. Hospital should provide more training to enhance nursing knowledge on pain management.

¹ CNĐD Phòng Điều dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

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

³ ĐDCKI. Phó Trưởng phòng Điều dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁴ ĐDCKI. Điều dưỡng trưởng Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁵ ĐDCKI Trưởng Phòng Tổ chức cán bộ - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁶ ĐDCKI Điều dưỡng Trưởng Khoa Xạ 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁷ BS Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁸ Bs Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁹ Khoa điều dưỡng-Kỹ thuật y học Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau là triệu chứng phổ biến của bệnh ung thư (UT). Theo nghiên cứu của Mã Kim Hương và cộng sự (2009) có 64% BNUT giai đoạn tiến xa có đau^[4]. Đau do UT là đau mạn tính, dai dẳng, có khi kéo dài vài tháng đến vài năm nếu như không có biện pháp kiểm soát. Hiện nay chúng ta có thể kiểm soát được trên 90% đau đớn do UT. Tuy nhiên, khi khảo sát tại Mỹ mới chỉ có 40% đau đớn do UT được điều trị đúng mức. Theo thống kê của WHO, 50% BNUT có đau đớn (4,5 triệu người), trong đó ngay cả ở các nước phát triển trên 50% BNUT có đau không được điều trị thỏa đáng^[1].

Đau do UT làm tăng thêm sự đau khổ về mặt tinh thần, thay đổi các hoạt động sống, rối loạn giấc ngủ, giảm chất lượng cuộc sống cho người bệnh^[1]. Quản lý đau trong UT là một trong những ưu tiên của chương trình phòng chống UT của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ĐD là người trực tiếp tham gia chăm sóc và có vai trò quan trọng trong việc quản lý đau cho BNUT thông qua việc đánh giá được mức độ, lên kế hoạch đưa ra các can thiệp phù hợp và lượng giá.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Khảo sát kiến thức và thái độ của ĐD về quản lý đau trên BNUT đang điều trị nội trú tại BVUB, TP.HCM năm 2018.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: 225 ĐD đang công tác tại 17 khoa lâm sàng của BVUB, TP.HCM năm 2018.

Phương pháp chọn mẫu

Mẫu ngẫu nhiên phân tầng.

Tiêu chí chọn mẫu

ĐD trực tiếp chăm sóc BN; Có kinh nghiệm làm việc ít nhất 01 năm; đồng ý tham gia nghiên cứu.

Công cụ thu thập số liệu

KẾT QUẢ

Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu về giới tính, tuổi, trình độ chuyên môn, thời gian làm việc, nơi làm việc, đào tạo đau

	Biến số	Tần số	Tỷ lệ	\bar{X}	SD	Min-Max
Giới	Nữ	190	84,4			
	Nam	35	15,6			

Sử dụng bộ câu hỏi (BCH) gồm 3 phần:

Phần 1: Đặc điểm, thông tin cá nhân và đào tạo của đối tượng tham gia nghiên cứu. Gồm 8 câu hỏi về giới tính, tuổi, trình độ chuyên môn, khoa làm việc, thời gian làm việc, kinh nghiệm kiểm soát đau của ĐD đối với BN, hình thức đào tạo về kiểm soát đau, mong muốn tham gia đào tạo về kiểm soát đau.

Phần 2: Kiến thức của ĐD về quản lý đau gồm 3 phần: (A). kiến thức về đánh giá và quản lý đau của ĐD (9 câu); (B). kiến thức về quản lý dược lý (13 câu); (C). kiến thức về sinh lý đau và các vấn đề về thuốc opioid (14 câu).

Phần 3: Thái độ của ĐD về quản lý đau (một câu hỏi) về mức độ quan trọng của kiểm soát đau với 3 mức độ thấp (từ 0 - 1,5), trung bình (từ 1,6 - 2,1), tốt (từ 2,2 - 3).

Bộ câu hỏi (BCH) kiến thức và thái độ của ĐD về quản lý đau do Ferrell McCaffery phát triển năm 1987. BCH gồm 36 câu hỏi dựa trên những hướng dẫn và tiêu chuẩn của Hiệp Hội Đau của Mỹ (AHCPR) và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) với độ tin cậy Cronbach's $\alpha = \alpha=0.7$ ^[10]. 02 BCH bằng tiếng Anh được dịch sang tiếng Việt bằng quy trình dịch ngược xuôi (back-translation). Chúng tôi cải tiến BCH cho phù hợp với nghiên cứu và tiến hành nghiên cứu thử nghiệm trên 30 ĐD có cùng đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu để kiểm tra về độ tin cậy của BCH.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này được tiến hành sau khi Hội đồng Khoa học Kỹ thuật và Công nghệ, Hội đồng Đạo đức bệnh viện đồng ý. Trong phiếu nghiên cứu không thu thập họ và tên của người tham gia nghiên cứu, đảm bảo tính bảo mật.

Phân tích số liệu

Xử lý trên máy tính bằng phần mềm SPSS 16.0. Thống kê mô tả: Sử dụng tần số, %, trung bình cộng, độ lệch chuẩn để phân tích các biến số nhân khẩu học, kiến thức, thái độ của của Điều dưỡng về quản lý đau.

Trình độ chuyên môn	Sơ cấp	4	1,8		
	Trung cấp	154	64,8		
	Đại học	62	27,6		
	Sau đại học	5	2,2		
Nơi làm việc	Nội	95	42,2		
	Ngoại	52	23,1		
	Xạ	46	20,4		
	Hồi sức-cấp cứu	32	14,2		
Thời gian làm việc	≤ 5 năm			35,6	
	6 đến 10 năm			26,7	
	11 đến 20 năm			20,9	
	> 20 năm			16,9	
Tuổi				11,6	9,4
				33,8	9,7
Kinh nghiệm quản lý đau của ĐD đối với BNUT	Không có	16	7,1		
	Một ít	127	56,4		
	Tốt	73	32,4		
	Rất tốt	9	4		
Hình thức đào tạo về kiểm soát đau	Thảo luận nhóm tại bệnh viện	84	37,3		
	Hội thảo ngoài bệnh viện	24	10,7		
	Tự học với tài liệu cung cấp sẵn	23	10,2		
	Chưa tham dự loại hình KSĐ	94	41,8		
Mong muốn tham gia đào tạo liên tục về kiểm soát đau của ĐD	Không mong muốn	0	0		
	Mong muốn 1 chút	58	25,8		
	Rất mong muốn	167	74,2		

Bảng 1 cho thấy độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 33,81, SD= ± 9,7; nữ chiếm 84,4%; 64,8% là ĐD trung cấp, 1,8% ĐD sơ cấp, 27,6% Cử nhân ĐD và 2,2% là sau đại học. ĐD có thời gian làm việc < 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất (35,6%), và trên 20 năm chiếm thấp nhất(16,9%). 42,2% ĐD làm việc tại khối Nội, 23,1% ĐD làm ở Khoa Ngoại, 20,4% ĐD làm ở Khoa Xạ, và 14,2% ĐD làm ở khoa Hồi sức-Cấp cứu. 7,1% ĐD cho rằng mình không có kinh nghiệm trong quản lý đau đối với BNUT; 56,4% ĐD cho rằng có ít một ít kinh nghiệm trong việc quản lý đau; 32,4% ĐD cho rằng mình có kinh nghiệm tốt và 4% cho rằng kinh nghiệm mình rất tốt trong quản lý đau. Về hình thức đào tạo cập nhật kiến thức về quản lý đau, 10,2% ĐD tự học với tài liệu có sẵn; 37,3% ĐD tham dự thảo luận nhóm tại BV, 41,8% ĐD chưa tham dự khóa đào tạo về KSĐ; Về mong muốn tham gia đào tạo liên tục về kiểm soát đau của ĐD, kết quả cho thấy 74,2% ĐD rất mong muốn được đào tạo cập nhật trình độ.

Kiến thức quản lý đau

Bảng 2. Kiến thức đúng về đánh giá và quản lý đau của ĐD

Biến số	Đúng	
	(n)	%
Sinh hiệu luôn là dấu chỉ điểm tin cậy về cường độ đau của BN	123	54,7
Do hệ thần kinh chưa phát triển đầy đủ, trẻ em dưới 2 tuổi có mức độ nhạy cảm đau thấp và trí nhớ về trải nghiệm đau hạn chế	109	48,4
BN có thể sao lảng khỏi cơn đau thì thường mức độ đau không nặng	70	31

BN có thể ngủ mặc dù đau dữ dội	38	16,9
BN lớn tuổi không thể dung nạp Opioid để giảm đau.	152	67,6
BN được khuyến khích chịu đựng đau hết mức có thể trước khi sử dụng Opioid	108	48
Trẻ em dưới 11 tuổi không thể mô tả đau chính xác nên ĐD chỉ nên dựa vào đánh giá của cha mẹ về mức độ đau của trẻ.	150	66,7
Đức tin của BN có thể khiến họ nghĩ đau đớn và chịu đựng là cần thiết.	151	67,1
Sau liều Opioid đầu tiên, những liều tiếp theo nên được điều chỉnh theo đáp ứng của mỗi BN.	185	82,2

Tổng kiến thức ($\bar{X}=4,83, SD=\pm 1,44$)

Bảng 2 cho thấy điểm trung bình kiến thức đúng của ĐD về đánh giá và quản lý đau là 4,83 trên tổng 9 câu hỏi (SD= ±1,44). 82,2% ĐD biết “Sau liều Opioid đầu tiên, những liều tiếp theo nên được điều chỉnh theo đáp ứng của mỗi BN”, trên 66% ĐD có kiến thức về việc “BN lớn tuổi không thể dung nạp Opioid để giảm đau” và “Trẻ em dưới 11 tuổi ĐD chỉ nên dựa vào đánh giá của cha mẹ”, “Đức tin của BN có thể khiến họ nghĩ đau đớn và chịu đựng là cần thiết”. 54,7% ĐD biết “Sinh hiệu luôn là dấu chỉ điểm tin cậy về cường độ đau của BN”. Tuy nhiên, tỷ lệ ĐD trả lời đúng còn khá thấp (48,4% ->16,9%) ở các câu hỏi về “trẻ em dưới 2 tuổi có mức độ nhạy cảm đau thấp và trí nhớ về trải nghiệm đau hạn chế”, “BN được khuyến khích chịu đựng đau hết mức có thể trước khi sử dụng Opioid”, “BN có thể sao lãng khỏi cơn đau thì thường mức độ đau không nặng”, “BN có thể ngủ mặc dù đau dữ dội”.

Bảng 3. Kiến thức đúng về quản lý dược lý

Biến số	Đúng	
	(n)	(%)
Aspirin và các kháng viêm không steroid khác (NSAID) thì KHÔNG có hiệu quả giảm đau do di căn xương	105	46,7
Ức chế hô hấp hiếm khi xảy ra ở BN sử dụng liều Opioid ổn định	147	65,3
Phối hợp các loại thuốc giảm đau với cơ chế khác nhau có thể kiểm soát đau tốt hơn với ít tác dụng phụ hơn khi sử dụng 1 loại thuốc giảm đau	175	77,8
Thời gian giảm đau của liều 1-2mg Morphine tiêm tĩnh mạch	79	35,1
Nghiên cứu cho thấy Promethazine (Phenagan) và Hydroxyzin (Vistaril) có thể làm tăng hoạt tính giảm đau của Opioid	67	29,8
Opioid không nên dùng ở những BN có tiền căn lạm dụng (nghiện) chất	89	39,6
Liều tối đa của Morphine (ngưng liều mà cao hơn nữa thì không tăng hiệu quả giảm đau).	101	44,9
Tiêm nước cất (giả dược) là sự kiểm tra hữu hiệu để đánh giá cơn đau có thật hay không	72	32
Vicodin (hydrocodone 5mg + acetaminophen 500mg) đường uống tương đương khoảng 5-10 mg morphine đường uống	127	56,4
Nếu nguồn gốc cơn đau của BN không rõ ràng, Opioid không nên được sử dụng trong giai đoạn đánh giá mức độ đau	38	16,9
Thuốc chống co giật như Gabapentin (Neurontin) cho thấy giảm đau hiệu quả sau 1 liều đơn lẻ	98	43,6
Benzodiazepines không giảm đau hiệu quả trừ khi đau do co thắt cơ	136	60,4
Nghiện Opioid được định nghĩa là bệnh thần kinh sinh học mạn tính	179	79,6

Tổng kiến thức ($\bar{X}=6,2, SD=\pm 1,92$)

Bảng 3 cho thấy kiến thức đúng của ĐD về dược lý là 6,2 trên tổng 13 câu hỏi (SD = ±1,92). Trên 77,8% ĐD biết “định nghĩa Nghiện Opioid”, và “cơ chế khác nhau khi phối hợp các loại thuốc giảm đau”, trên 60,4% ĐD biết “Ức chế hô hấp khi sử dụng liều Opioid ổn định” và “Benzodiazepines trong giảm đau”, 56,4% ĐD biết “Vicodin đường uống tương đương khoảng 5-10 mg morphine đường uống”. Tuy nhiên tỷ lệ ĐD trả lời còn khá thấp (44,9% ->16,9%) ở các câu hỏi về “Aspirin và NSAID trong giảm đau do di căn xương”, “Thời gian giảm đau của liều 1-2mg Morphine tiêm tĩnh mạch”, “tác dụng của Promethazine và Hydroxyzin khi kết hợp với Opioid”, “Opioid không nên dùng ở những BN có tiền căn lạm dụng (nghiện) chất”, “liều tối đa của Morphine”,

“tác dụng của Tiêm nước cất trong đánh giá cơn đau”, “sử dụng opioid trên BN có cơn đau không rõ ràng”, “tác dụng của Gabapentin”.

Bảng 4. Kiến thức đúng về sinh lý đau và các vấn đề về thuốc opioid

Biến số	Đúng	
	(n)	%
Đường dùng Opioid cho BN đau dai dẳng do UT?	93	41,3
Đường dùng Opioid cho BN đau cấp, ngăn khởi phát đột ngột như đau do chấn thương hay sau mổ được khuyến cáo là?	121	58,3
Thuốc giảm đau nào được cân nhắc lựa chọn trong việc điều trị đau kéo dài mức độ trung bình tới dữ dội ở BNUT	185	82,2
Liều Morphin 30mg đường uống mỗi 4 giờ tương đương với liều morphin tĩnh mạch nào?	90	40
Thuốc giảm đau sau mổ khởi đầu nên được cho như thế nào?	150	66,7
Nguy cơ BN bị ức chế hô hấp trên lâm sàng nếu không có bệnh lý gì đi kèm là bao nhiêu?	49	21,8
Nguyên nhân khiến BN yêu cầu tăng liều thuốc giảm đau là gì?	71	31,6
Thuốc nào sau đây hữu ích trong việc điều trị đau do UT	171	76
Ai là người đánh giá mức độ đau của BN chính xác nhất	70	31,1
Cách tiếp cận về mặt văn hóa khi chăm sóc BN bị đau ?	32	14,2
% BN bị đau có vấn đề lạm dụng rượu bia và/hoặc thuốc phiện?	111	49,3
Thời gian đạt đỉnh tác dụng của morphin đường tĩnh mạch là?	168	74,7
Thời gian đạt đỉnh tác dụng của morphine đường uống là?	63	28
Sau khi ngưng 1 loại opioid đột ngột, sự phụ thuộc về sinh lý biểu hiện các triệu chứng sau:	31	13,8
Tổng cộng kiến thức (\bar{X} =6,2, SD=±2,05)		

Bảng 4 cho thấy điểm trung bình kiến thức đúng của ĐD về sinh lý đau và thuốc opioid là 6,2 trên tổng số 14 câu hỏi (SD=±2,05). 82,2% ĐD biết “Thuốc điều trị cơn đau kéo dài mức độ trung bình đến dữ dội ở BNUT”, trên 74,7% ĐD biết “Thuốc trong điều trị đau do UT” và “Thời gian đạt đỉnh tác dụng của morphin đường tĩnh mạch”, 66,7% ĐD biết “liều khởi đầu thuốc giảm đau sau mổ”, 58,3% ĐD biết “Đường dùng Opioid cho BN đau cấp, ngăn khởi phát đột ngột”.

Bảng 2, 3, 4 cho thấy điểm trung bình kiến thức đúng của ĐD về quản lý đau cho BNUT ở mức độ kém là 17,3 trên tổng số 36 câu hỏi (SD = ±3,16). Kiến thức đúng cao nhất về quản lý dược, sinh lý đau và các vấn đề về thuốc opioid (với \bar{X} = 6,2); thấp nhất là đánh giá và quản lý đau (với \bar{X} = 4,8).

Thái độ về kiểm soát đau

Bảng 5. Thái độ của ĐD trong KSD

Biến số	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	
Mức độ quan trọng của KSD	Không quan trọng	10	4,4
	Quan trọng	102	45,3
	Rất quan trọng	113	50,2

4,4% ĐD cho rằng KSD không quan trọng, 45,3% ĐD cho rằng KSD quan trọng và 50,2% ĐD cho rằng KSD rất quan trọng.

Khảo sát kiến thức của ĐD về quản lý đau

Bảng 6. Kiến thức của ĐD các khoa về quản lý đau

KHOA	Kiến thức			
	Kém		Trung bình	
	n	%	n	%
Nội	44	46,32	51	53,68
Ngoại	26	50	26	50
Xạ	29	63,04	17	36,96
GMHS	17	53,13	15	46,87
Tổng cộng	116	51,56	109	48,44

Bảng 7. Kiến thức của ĐD khoa Nội về quản lý đau

KHOA	Kiến thức							
	Kém		Trung bình		\bar{X}	SD	Min-Max	Đánh giá
	n	%	n	%				
Nội 1	12	66,7	6	33,3	16,83	± 3,4	11-23	Kém
Nội 2	8	66,7	4	33,3	16,25	± 3,62	10-22	Kém
Nội 3	6	42,9	8	57,1	17	± 3,11	11-21	Kém
Nội 4	8	36,4	14	63,6	17,14	± 2,85	10-20	Kém
Nội UBVT	9	45	11	55	17,9	± 3,96	12-24	Kém
CSGN	0	0	9	100	19,67	± 2	18-24	Trung bình
Tổng cộng	44	46,32	51	53,68	17,35	± 3,33	10-24	Kém

Bảng 6 cho thấy tỷ lệ ĐD có kiến thức đúng cao nhất tại khoa Nội (với 53,68% ĐD có kiến thức trung bình), thấp nhất tại khoa Xạ (với 36,96% ĐD có kiến thức trung bình). Và bảng 7 cho thấy tỷ lệ ĐD có kiến thức đúng cao nhất tại khoa CSGN (với 100% ĐD có kiến thức trung bình), thấp nhất là khoa Nội 1 và Nội 2 (với 33,3% ĐD có kiến thức trung bình).

BÀN LUẬN

Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 33,8 (± 9,7), cao nhất là 58 tuổi và thấp nhất là 22 tuổi; tương đồng với nghiên cứu của Grazyna Jastrad và cộng sự (\bar{X} = 34,2, SD= ± 9,4). Tỷ lệ nữ chiếm 84,4%, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Grazyna Jastrad và cộng sự với 89% nữ, nghiên cứu của Hennessee Penny là 86% nữ. ĐD trung cấp chiếm đa số với 64,8%, đại học chiếm 27,6; thấp hơn nghiên cứu của Nega và cộng sự với 48,8% là cử nhân, nghiên cứu của Hennessee Penny với 36% là cử nhân và nghiên cứu của Nega và cộng sự là 89% là cử nhân ĐD. Thời gian làm việc trung bình khoảng 11,6 năm (SD = ±9,4), ĐD làm việc <5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất (35,6%), cao

hơn nghiên cứu của Suha Omran và cộng sự với trung bình 7,3 (SD = ±5,3), Nega và cộng sự với = 5,7 (SD = ±3).

Thái độ kiểm soát đau

4,4% ĐD cho rằng KSD không quan trọng, 45,3% ĐD cho rằng KSD quan trọng và 50,2% ĐD cho rằng KSD rất quan trọng.

Kiến thức của đối tượng tham gia nghiên cứu

Kiến thức ĐD về quản lý đau kém, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Grazyna Jastrad và cộng sự (2004) tại Úc cho thấy kiến thức liên quan đến đau kém với tỷ lệ chính xác là 61%^[7]; nghiên cứu của Suha Omran và cộng sự (2014) tại Jordan với kiến thức của ĐD về quản lý đau kém (\bar{X} =17,2, SD= ± 5,3)^[10]; nghiên cứu của Hennessee Penny

(2012) tại Carolina cho thấy kiến thức liên quan đến đau là kém^[8].

Kết quả nghiên cứu cho thấy ĐD có kiến thức kém ở lĩnh vực đánh giá và quản lý đau với $\bar{X} = 4,83$, $SD = \pm 1,14$ cao ở lĩnh vực về “quản lý dược lý” với $\bar{X} = 6,2$, $SD = \pm 1,92$ “sinh lý đau và các vấn đề thuốc opioid” với $\bar{X} = 6,2$, $SD = \pm 2,05$. Khác với nghiên cứu của Grazyna Jastrad và cộng sự với miền có kiến thức tốt nhất là đánh giá và quản lý ĐD với độ chính xác là 77%^[6]; nghiên cứu của Hennessee Penny^[7] là kiến thức của ĐD về quản lý đau là kém ở lĩnh vực dược lý (59%), có kiến thức khá thuộc lĩnh vực về đánh giá và quản lý đau của ĐD (61%).

Tỷ lệ ĐD có kiến thức đúng cao nhất tại khoa Nội (với 53,68% ĐD có kiến thức trung bình), trong đó ĐD có kiến thức đúng cao nhất tại khoa CSGN (với 100% ĐD có kiến thức trung bình), thấp nhất là khoa Nội 1 và Nội 2 (với 33,3% ĐD có kiến thức trung bình).

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Qua nghiên cứu 225 trường hợp đánh giá kiến thức và thái độ của ĐD về quản lý đau, chúng tôi ghi nhận:

Kiến thức của ĐD về quản lý đau ở mức độ kém, $\bar{X} = 17,3$ trên tổng số 36 câu hỏi (<50%), $SD = \pm 3,16$.

Thái độ về quản lý đau tốt, 45,3% ĐD cho rằng KSD quan trọng và 50,2% ĐD cho rằng KSD rất quan trọng, chỉ có 4,4% ĐD cho rằng kiểm soát đau không quan trọng.

KIẾN NGHỊ

Cần thiết phát triển nghiên cứu này với cỡ mẫu lớn hơn nhằm đưa ra kết quả có tính thuyết phục cao hơn mang tính đại diện cho bệnh viện.

Bệnh viện thường xuyên tổ chức tập huấn về kiến thức cũng như các buổi thực hành cho ĐD về quản lý và đánh giá đau một cách toàn diện, làm cơ sở xây dựng các chương trình quản lý đau phù hợp nhằm kiểm soát đau tốt cho BN, nâng cao hiệu quả và chất lượng sống hướng tới sự hài lòng người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, chủ biên (2003), *Chăm sóc và điều trị triệu chứng cho BNUT*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

2. Chu Thị Hằng và Nguyễn Thị Minh Phương (2012), "Đánh giá hiệu quả chăm sóc giảm nhẹ cho BNUT tại Trung tâm Ung Bướu BV 19.8", *Tạp chí UT học Việt Nam*. 4.
3. Mã Kim Hương và CS (2009), "Điều trị giảm đau cho BNUT giai đoạn tiến xa tại khoa điều trị triệu chứng và giảm đau - BV Chợ Rẫy", *Tạp chí Y học Tp. Hồ Chí Minh*. 13 (6).
4. Tăng Kim Sơn và Huỳnh Quyết Thắng (2012), "Chăm sóc và điều trị giảm đau UT giai đoạn tiến xa tại BVUB, TP.HCM, TP.HCM Cần Thơ", *Tạp chí UT học Việt Nam*. 4.
5. Trương Thái Sơn và CS (2016), "Đánh giá tình trạng đau và chất lượng cuộc sống BNUT giai đoạn muộn được chăm sóc giảm nhẹ tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên", *Tạp chí UT học Việt Nam*. 4.
6. Grazyna Jastrad và các cộng sự. (2004), "Profiling the 'pain-aware' nurse: Acute care nurses' attitudes and knowledge concerning adult pain management", *Australian Journal of Advanced Nursing*. 21 (2).
7. Hennessee, Penny, "Knowledge and Attitudes of Nurses Toward Pain Management" (2012). Nursing Theses and Capstone Projects. Paper 122.
8. Nega R, Tachbele E và Kassa GM (2014), "Cancer Pain and its Management: Knowledge of Nurses at Selected Health Institutions, Offering Cancer Treatment in Addis Ababa, Ethiopia, 2013", *J Pain Relief*. 3(2).
9. Suha Omran và các cộng sự. (2014), "Knowledge and attitudes about Pain Management: A comparison of Oncology and Non-oncology Jordanian Nurses", *Nursing and Health* 2 (4).
10. S. Shahriary và các cộng sự. (2015), "Oncology Nurses Knowledge and Attitudes Regarding Cancer Pain Management", *Asian Pac J Cancer Prev*. 16(17), tr. 7501-6.
11. Yildirim, Y., Cicek, F. and Uyar, M. (2008). Knowledge and attitudes of Turkish oncology nurses about cancer pain management. *Pain Management Nursing*, 9(1), pp 17-25.

KHẢO SÁT TÂM LÝ VÀ NHU CẦU HỖ TRỢ CỦA CHA MẸ BỆNH NHÂN NHI BỊ UNG THƯ ĐANG HÓA TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HỒ CHÍ MINH

ĐẶNG THỊ THU TRÂM¹, HÀ THỊ NHƯ HOA¹, NGÔ THỊ THANH THỦY², TRẦN KIM CHI³,
NGUYỄN THỊ THU VÂN¹, NGUYỄN THỊ THU THỦY¹, NGUYỄN THỊ HỒNG ANH¹,
HOÀNG THỊ MỘNG HUYỀN⁴, PHẠM NGUYỄN ĐIỂM PHÚC⁵, ĐẶNG TRẦN NGỌC THANH⁶

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tâm lý và nhu cầu hỗ trợ của cha mẹ bệnh nhân (BN) nhi bị ung thư (UT) đang hóa trị tại bệnh viện Ung Bướu (BVUB) TP. HCM

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 208 cha mẹ BN nhi có con bị UT đang hóa trị tại khoa Nội 3 BVUB năm 2018. Phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Sử dụng BCH để thu thập số liệu. Thống kê mô tả và phân tích được sử dụng để phân tích số liệu.

Kết quả: Căng thẳng về tâm lý của cha mẹ BN nhi đạt mức độ cao với $\bar{X} = 3.93$; $SD = 0.47$, cao nhất là khó khăn trong tương tác với trẻ 76.9%, kế đến là căng thẳng của cha mẹ BN nhi 71.6% và thấp nhất rối loạn chức năng tương tác với trẻ 57.7%. Nhu cầu chăm sóc hỗ trợ của cha mẹ BN nhi đạt mức độ cao với $\bar{X} = 4.07$ $SD = 0.43$; cao nhất nhu cầu hỗ trợ về kinh tế 89.4%; kế đến nhu cầu hỗ trợ về thông tin 86.5%; tiếp theo về cảm xúc 84.6%; về thể chất 71.6%; về tâm lý xã hội 70.7% và thấp nhất về tâm linh 68.3%.

Kết luận: Căng thẳng về tâm lý của cha mẹ Bn nhi đạt mức độ cao ($\bar{X} = 3.93$; $SD = 0.47$). Nhu cầu chăm sóc hỗ trợ của cha mẹ BN nhi đạt mức độ cao ($\bar{X} = 4.07$, $\bar{X} = 4.07$; $SD = 0.43$).

Từ khóa: Tâm lý, nhu cầu, BN nhi UT.

ABSTRACT

Survey of inpatient pediatric parents' stress and supportive care needs at Oncology Hospital, Ho Chi Minh City

Objective: To investigate stress and supportive care needs of parents whose child treated with chemotherapy at Oncology Hospital, Ho Chi Minh City.

Method: A cross – sectional study conducted on 208 pediatric patients' parents, at the Medical Oncology Department 3 of Oncology Hospital, Ho Chi Minh City using convenient sampling method. A questionnaire was used for data collection. The descriptive statistic was used for data analysis.

Results: Parents' mental stress was at high level ($\bar{X} = 3.93$; $SD = 0.47$), the highest stress rate was found in the domain of interactive difficulty with patients (76.9%), the second highest is stress from parents at 71.6 percents, the lowest rate was found in the dysfunction of interaction with patients (57.7%). Parents' need for mental support was at a high level ($\bar{X} = 4.07$; $SD = 0.43$); the highest rate was the need for financial support (89.4%), followed by information (86.5%), emotional (84.6%), physical (71.6%), and sociopsychological support

¹ CNĐD Khoa Nội 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSKKII. Trưởng Khoa Nội 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ĐDTC Khoa Nội 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ ĐDCKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ ĐD Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ và Phòng Điều dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁶ Khoa Điều dưỡng - Kỹ Thuật Y học, Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

(70.7%); the lowest was spiritual support (68.3%).

Conclusion/implication: Parents' mental stress was at high level ($\bar{X} = 3.93$; $SD = 0.47$). Parents' need for mental support was at high level ($\bar{X} = 4.07$; $SD = 0.43$).

Keyword: Psychological, needs, pediatric cancer patients.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) là bệnh lý ác tính của tế bào, có thể gặp ở mọi lứa tuổi. UT ở trẻ em (TE) đang tăng đến mức báo động, hiện nay khoảng 250.000 TE bị mắc bệnh UT. Theo Quỹ Nhi đồng Liên Hiệp Quốc (UNICEF), mỗi năm có thêm 160.000 TE bị UT và khoảng 90.000 TE chết do UT, gây tử vong đứng thứ 2 ở TE trên các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, cũng có tới 4.200 trường hợp UT nhi mắc mới/năm, tăng nhanh ở Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh, tỉ lệ UT trẻ nhỏ hơn 5 tuổi gấp 2 lần trẻ từ 6-15 tuổi. Trước năm 1975 tỷ lệ sống còn < 20% so với hiện nay (tỉ lệ sống còn cải thiện đáng kể trên 30 năm)^[1].

UT ở trẻ thường gặp nhiều nhất là các bệnh về máu, u não, còn lại là u nguyên bào thần kinh, Lymphôm không Hodgkin, Lymphôm, u thận, u xương,... Tỷ lệ gây tử vong cao nhất là bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô và dòng tủy (chiếm tới 30%)^[2]. Điều trị bệnh UT cho trẻ thường là hóa trị, phẫu thuật hay xạ trị hoặc đa mô thức và có thể gặp những tác dụng phụ rất khó chịu. Đối với cha mẹ BN nhi, điều này gây sốc khiến họ sợ hãi, buồn phiền, cảm thấy có lỗi, tức giận, phủ nhận... BN nhi phải chịu đựng nặng nề về tâm lý, tình cảm và 64% cha mẹ BN nhi thường dành hơn 10 giờ mỗi ngày để chăm sóc cho trẻ bị UT trong gia đình^[3].

Nhu cầu chăm sóc hỗ trợ cho cha mẹ BN nhi có con bị UT trước khi điều trị hóa - xạ - phẫu là rất cần thiết. Những nghiên cứu (NC) trước nhu cầu thông tin, nhu cầu xã hội, nhu cầu cảm xúc được các bậc cha mẹ BN nhi quan tâm nhất^[4,5].

Các khảo sát về tâm lý và nhu cầu chăm sóc hỗ trợ của cha mẹ BN nhi chưa được thực hiện tại BVUB Tp. HCM. Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài Khảo sát tâm lý và nhu cầu hỗ trợ của cha mẹ BN nhi bị UT đang hóa trị tại BVUB TP. HCM.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Khảo sát tâm lý của cha mẹ BN nhi tại khoa Nội 3, BVUB.
2. Khảo sát nhu cầu chăm sóc hỗ trợ của cha mẹ BN nhi tại khoa Nội 3, BVUB.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu

Cha mẹ của BN nhi bị mắc bệnh UT đang điều trị tại khoa Nội 3, BVUB, TP.HCM từ 01/11/2017 đến 20/8/2018.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Cha mẹ của BN nhi được chẩn đoán xác định là mắc UT đang điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Nội 3, hóa trị ≥ 1 lần. Biết đọc, biết viết, có đủ sức khỏe tham gia phỏng vấn; đồng ý tham gia trả lời phỏng vấn; không bị khuyết tật hoặc rối loạn tâm thần kinh; hoàn tất BCH.

Công cụ thu thập số liệu: BCH gồm 3 phần

Phần 1: Thông tin đối tượng tham gia: Khảo sát các đặc điểm nhân khẩu học của cha mẹ BN nhi gồm 12 câu hỏi về tuổi, giới tính, hộ khẩu thường trú, lương thu nhập/ tháng, chi phí điều trị trong 1 tháng.

Phần 2: BCH khảo sát về tâm lý cha mẹ BN nhi và BN nhi: Sử dụng BCH Parenting Stress Index-Short Form (PSI) gồm 36 câu do Yeh CH1, Chen ML, Li W, Chuang HL NC và phát triển năm 2001, với Cronbach's alpha dao động từ 0.79 - 0.88^[6]. Khảo sát trên 03 lĩnh vực gồm căng thẳng về tâm lý của cha mẹ BN nhi (12 câu); những rối loạn chức năng trong tương tác với trẻ (12 câu) và những khó khăn tương tác với trẻ (12 câu). Công cụ này sử dụng thang điểm Likert với 5 mức độ: 1) Hoàn toàn không đồng ý, 2) Không đồng ý, 3) Bình thường, 4) Đồng ý, 5) Hoàn toàn đồng ý. Điểm càng cao, mức độ căng thẳng của cha mẹ BN nhi càng nhiều. Mức độ căng thẳng được chia làm 03 mức độ: Thấp (1,00 - 2,33), Trung bình (2,34 - 3,67), và cao (3,68 - 5).

Phần 3: BCH khảo sát các nhu cầu chăm sóc hỗ trợ cho cha mẹ BN nhi có con bị UT: sử dụng BCH Supportive care needs Framework (SCNF) gồm 45 câu do Laura M. J. Kerr và cộng sự NC và phát triển năm 2004, với Cronbach's alpha dao động từ 0.78 - 0.93^[4]. BCH khảo sát trên 06 lĩnh vực: Nhu cầu thông tin (9 câu), nhu cầu hỗ trợ tâm lý xã hội (13 câu), nhu cầu cảm xúc (16 câu), nhu cầu hỗ trợ

về thể chất (2 câu), nhu cầu tâm linh (1 câu), nhu cầu kinh tế (4 câu). Công cụ này sử dụng thang điểm Likert với 5 mức độ: 1) Hoàn toàn không đồng ý, 2) Không đồng ý, 3) Bình thường, 4) Đồng ý, 5) Hoàn toàn đồng ý. Điểm càng cao, nhu cầu của cha mẹ BN nhi càng nhiều. Mức độ nhu cầu của cha mẹ BN nhi được chia làm 03 mức độ: Thấp (1,00 - 2,33), Trung bình (2,34 - 3,67), và cao (3,68 - 5).

Quy trình dịch và kiểm tra độ tin cậy của Bộ câu hỏi

Sau khi được sự đồng ý của 02 tác giả cho phép sử dụng BCH, nhóm NC tuân thủ quy trình dịch ngược và xuôi 02 BCH (Anh-Việt-Anh). Sau đó, được kiểm tra thử trên 30 trường hợp cha mẹ BN nhi có đặc điểm tương đồng với đối tượng tham gia NC với độ tin cậy của BCH, Cronbach's alpha >80. Nhóm NC tiến hành khảo sát chính thức trên đối tượng NC.

Đạo đức trong nghiên cứu

NC này được tiến hành sau khi Hội đồng Khoa học kỹ thuật và công nghệ, Hội đồng đạo đức bệnh viện đồng ý. Trong phiếu NC không thu thập họ và tên của người tham gia NC, đảm bảo tính bảo mật của người tham gia.

Phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Thống kê mô tả

Sử dụng tần số, tỷ lệ%, giá trị trung bình cộng (\bar{X}) và độ lệch chuẩn (SD), được sử dụng để mô tả các biến số nhân khẩu học, lương thu nhập trong 1 tháng, chi phí điều trị, căng thẳng về tâm lý của cha mẹ BN nhi và nhu cầu chăm sóc hỗ trợ cha mẹ BN nhi

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Thông tin chung của cha mẹ BN nhi

Đặc điểm	Tần số (n = 208)	Tỉ lệ (%)	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Giới tính				
Nam	73	35.1%		
Nữ	135	64.9%		
Tuổi			36.4	7.2
Nơi cư trú				
TP. HCM	16	7.7		
Tỉnh khác	191	91.8		

Trình độ học vấn			
Tiểu học	60	28.8	
Cấp 2	80	38.5	
Cấp 3	78	18.3	
Trung cấp nghề	18	8.7	
Cao đẳng, đại học	12	5.8	
Nghề nghiệp			
Không làm việc gì	35	16.8	
Nội trợ	78	37.5	
Hưu trí	1	0.5	
Lao động phổ thông	78	37.5	
Buôn bán	15	7.2	
Nhân viên văn phòng	1	0.5	
Thu nhập TB			
≤ 4 triệu	167	80.3	
≤ 6 triệu	32	15.4	
≤ 8 triệu	7	3.4	
> 8 triệu	2	1	
Chi phí điều trị bệnh			
≤ 3 triệu	21	10.1	
≤ 6 triệu	29	13.9	
≤ 9 triệu	30	14.4	
> 9 triệu	208	61.5	

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của cha mẹ BN nhi là 36 ($\bar{X} = 36.4$; SD = 7.2) đa số ở các tỉnh ngoài Tp.HCM chiếm 91.8%; Trình độ học vấn chủ yếu cấp 2 chiếm 38.5%; cao đẳng đại học chiếm tỉ lệ thấp 5.8%; Nghề nghiệp chiếm tỉ lệ cao nhất là lao động phổ thông nam và nữ nội trợ 78%. Tỉ lệ thấp nhất là hưu trí và nhân viên văn phòng (1 người) chiếm 0.5%; Thu nhập của cha mẹ BN nhi $\bar{X} = 1.25$; SD = 0.5; cao nhất 80.3% (167/208 người) thu nhập ≤ 4 triệu, thấp nhất 1% (2/208 người) thu nhập > 8 triệu; Chi phí điều trị bệnh của BN nhi $\bar{X} = 3.2$; SD = 1.0; cao nhất 61.5% (128/208 người) điều trị > 9 triệu/tháng.

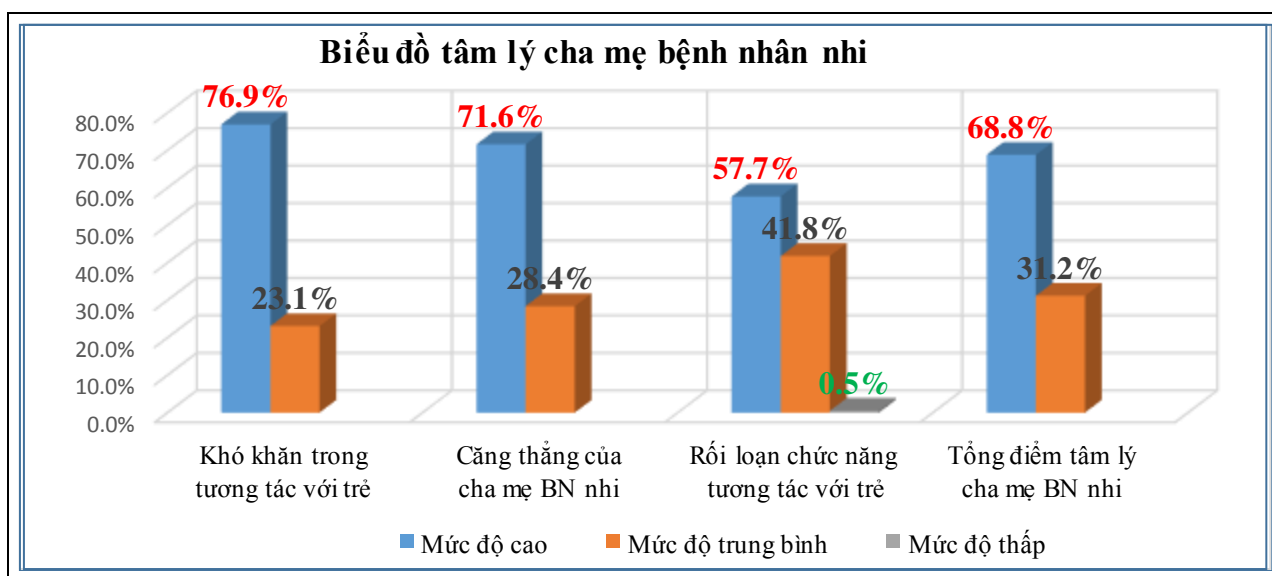
Tâm lý của cha mẹ BN nhi

Bảng 2. Tâm lý của cha mẹ BN nhi

Đặc điểm	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Mức độ
Tổng điểm căng thẳng của cha mẹ BN nhi	4.00	0.56	Cao
Tổng điểm rối loạn chức năng tương tác với trẻ	3.77	0.63	Cao
Tổng điểm khó khăn trong tương tác với trẻ	4.01	0.45	Cao

Nhận xét: Điểm trung bình căng thẳng của cha mẹ BN nhi là $\bar{X} = 4.00$; SD = 0.56; Cao nhất là cha mẹ BN nhi phải từ bỏ nhiều thứ hơn để đáp ứng nhu cầu của con $\bar{X} = 4.31$; SD = 0.71 và thấp nhất

trung bình là cha mẹ BN nhi không còn hứng thú để làm bất cứ chuyện gì. Điểm trung bình rối loạn chức năng tương tác với trẻ là $\bar{X} = 3.77$; SD = 0.63; có 9 câu trả lời ở mức độ cao, 3 câu mức độ trung bình, cao nhất là Trẻ UT ít cười với cha mẹ hơn $\bar{X} = 4.02$; SD = 0.88 và thấp nhất là cha mẹ BN nhi cảm thấy con họ không thích họ $\bar{X} = 3.28$; SD = 0.9. Điểm trung bình khó khăn trong tương tác với trẻ $\bar{X} = 4.01$; SD = 0.45; có 11 câu trả lời ở mức độ cao; có 1 câu mức độ trung bình. Cao nhất là trẻ UT ăn, ngủ khó hơn $\bar{X} = 4.56$; SD = 0.67 và thấp nhất trẻ UT làm một vài điều khiến cha mẹ buồn $\bar{X} = 3.64$; SD = 0.94.



Biểu đồ 1. Tâm lý cha mẹ BN nhi

Nhận xét: Tổng điểm tâm lý cha mẹ BN nhi $\bar{X} = 3.93$; SD = 0.47, đa số tâm lý của cha mẹ BN nhi ở mức độ cao 68.8%, số ít ở mức độ trung bình 31.3%, cao nhất là mức độ khó khăn trong tương tác với trẻ 76.9%, kể đến là căng thẳng của cha mẹ BN nhi mức độ 71.6%, thấp nhất rối loạn chức năng tương tác với trẻ 57.7%

Các nhu cầu chăm sóc hỗ trợ cho cha mẹ BN nhi

Bảng 3. Nhu cầu thông tin cho cha mẹ BN nhi

Đặc điểm	Trung Bình	Độ lệch chuẩn	Mức độ
Tổng điểm nhu cầu thông tin	4.23	0.52	Cao
1. Được NVYT giải thích xét nghiệm và điều trị của con	4.37	0.68	Cao
2. Được NVYT thông báo đầy đủ về những lợi ích và tác dụng phụ của điều trị hoặc phẫu thuật	4.45	0.65	Cao
3. Được NVYT thông báo đầy đủ về những điều có thể làm để giúp con được khỏe mạnh	4.42	0.65	Cao

ĐIỀU DƯỠNG - CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

4.	Được NVYT thông báo thành công của điều trị	4.28	0.63	Cao
5.	Được NVYT thông báo UT thứ phát có thể xảy ra	4.29	0.62	Cao
6.	Được NVYT viết ra giấy những điểm quan trọng	4.24	0.76	Cao
7.	Có tờ rơi hướng dẫn theo dõi bệnh chăm sóc con ở nhà	4.05	0.88	Cao
8.	Được NVYT nói phản ứng gia đình khi con bệnh	4.05	0.69	Cao
9.	Được NVYT thông báo các tổ chức hỗ trợ nơi ở	3.95	0.92	Cao

Nhận xét: Điểm trung bình chăm sóc hỗ trợ về thông tin là $\bar{X} = 4.23$; SD = 0.52; các nhu cầu đều ở mức độ cao. Trong đó cao nhất là được NVYT thông báo tác dụng phụ của điều trị hoặc phẫu thuật $\bar{X} = 4.45$; SD = 0.65 và thấp nhất được NVYT thông báo đầy đủ các tổ chức hỗ trợ nơi ở gia đình $\bar{X} = 3.95$; SD = 0.92

Bảng 4. Nhu cầu cảm xúc

	Đặc điểm	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Mức độ
	Tổng điểm nhu cầu cảm xúc	4.29	0.51	Cao
10.	Sợ bệnh UT không chữa khỏi, tái phát	4.28	0.83	Cao
11.	Đối mặt với nỗi đau và chịu đựng đau khổ của trẻ	4.38	0.66	Cao
12.	Sợ sự khiếm khuyết cơ thể trẻ hoặc bệnh tệ hơn	4.34	0.63	Cao
13.	Đối mặt với việc không khỏe của trẻ	4.36	0.61	Cao
14.	Lo lắng khi trẻ điều trị hóa hoặc phẫu thuật	4.46	0.58	Cao
15.	Sợ UT của trẻ vượt ra ngoài tầm kiểm soát	4.51	0.61	Cao
16.	Lo lắng, căng thẳng	4.38	0.56	Cao
17.	Buồn và sầu khổ	4.30	0.67	Cao
18.	Tức giận và hỗn loạn tại sao điều này xảy ra	4.07	0.77	Cao
19.	Cảm giác trầm cảm	3.95	0.9	Cao
20.	Học cách để cảm xúc kiểm soát tình hình	4.19	0.64	Cao
21.	Có BS nói về cảm xúc và nhu cầu tình cảm của con	4.01	0.83	Cao
22.	Cảm thấy thất vọng	4.05	0.91	Cao
23.	Có BS động viên sự hy vọng về điều trị cho con	4.11	0.69	Cao
24.	Đối mặt với nỗi sợ phải phụ thuộc	3.98	0.80	Cao
25.	Có ĐD nói cảm xúc và nhu cầu tình cảm của con	4.04	0.78	Cao

Nhận xét: Tổng điểm trung bình chăm sóc hỗ trợ về cảm xúc là $\bar{X} = 4.29$; SD = 0.51; các nhu cầu đều ở mức độ cao. Cao nhất là sợ UT của trẻ vượt ra ngoài tầm kiểm soát $\bar{X} = 4.51$; SD = 0.61 và thấp nhất cha mẹ BN nhi cảm giác bị trầm cảm $\bar{X} = 3.95$; SD = 0.9.

Bảng 5. Nhu cầu kinh tế

	Đặc điểm	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Mức độ
	Tổng điểm nhu cầu kinh tế	4.22	0.6	Cao
26.	Được CTXH hỗ trợ về tài chính	4.27	0.73	Cao
27.	Công việc tri trẻ và những thay đổi trong cuộc sống	4.17	0.72	Cao
28.	Công việc nhà, việc làm ăn gặp khó khăn	4.32	0.71	Cao
29.	Bận tâm với việc đi về bệnh viện	4.14	0.78	Cao

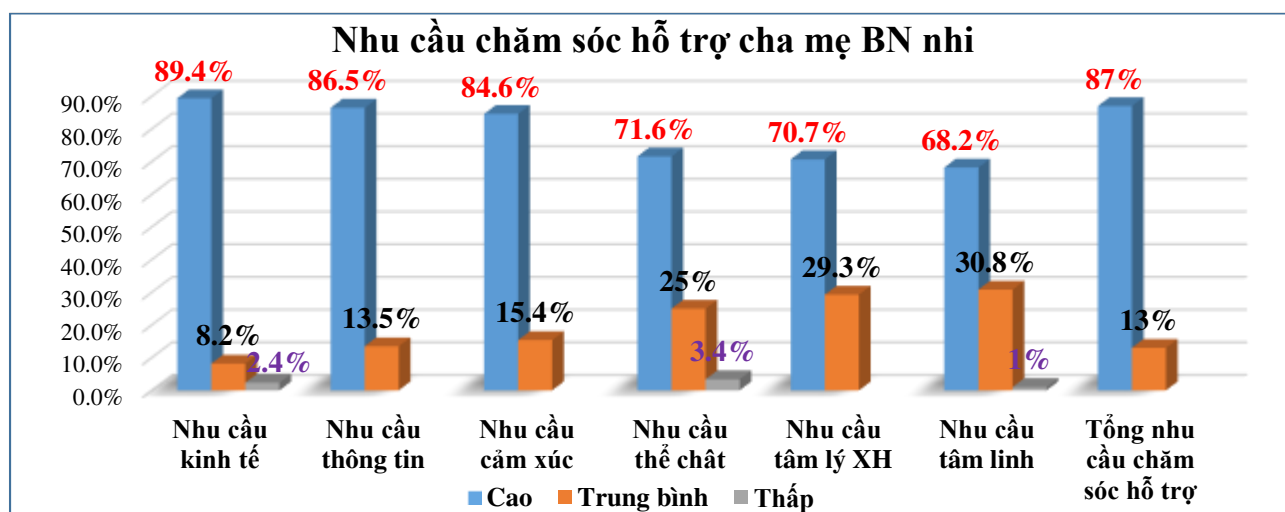
Nhận xét: Điểm trung bình nhu cầu kinh tế là $\bar{X} = 4.22$; SD = 0.6; các nhu cầu đều ở mức độ cao. Trong đó cao nhất là “công việc nhà, việc làm ăn gặp khó khăn” $\bar{X} = 4.32$; SD = 0.71 và thấp nhất “cha mẹ BN nhi bần tâm với việc đi về bệnh viện” $\bar{X} = 4.14$; SD = 0.78.

Bảng 6. Nhu cầu tâm linh, tâm lý xã hội

Đặc điểm	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Mức độ
Tổng điểm nhu cầu tâm linh	3.92	0.78	Cao
Tổng điểm nhu cầu tâm lý xã hội	3.9		0.45
Tổng điểm nhu cầu thể chất	3.95	0.82	Cao

Nhận xét: Tổng điểm nhu cầu hỗ trợ về tâm linh: $\bar{X} = 3.92$; SD = 0.78 ở mức độ cao, nhu cầu tâm lý xã hội $\bar{X} = 3.9$; SD = 0.45; đa số các nhu cầu ở mức độ cao, một trường hợp ở mức độ trung bình. Trong đó cao nhất là “mong nói chuyện với người hiểu và đã trải qua trải nghiệm tương tự” $\bar{X} = 4.17$; SD = 0.78 và thấp nhất. “đổi mặt với việc chờ đợi lâu khi khám bệnh” $\bar{X} = 2.91$; SD = 0.45. Điểm trung bình nhu cầu thể chất là $\bar{X} = 3.95$; SD = 0.82; các nhu cầu hỗ trợ về nhu cầu thể chất đều ở mức độ cao bằng nhau.

Biểu đồ 2. Nhu cầu chăm sóc hỗ trợ cha mẹ BN nhi



Nhận xét: Tổng điểm nhu cầu chăm sóc hỗ trợ cha mẹ BN nhi: $\bar{X} = 4.07$; SD= 0.43; đa số mức độ cao 87%, số ít ở mức độ trung bình 13%. Cao nhất nhu cầu hỗ trợ về kinh tế 89.4%; kế đến nhu cầu hỗ trợ về thông tin 86.5%; tiếp theo nhu cầu hỗ trợ về cảm xúc 84.6%; nhu cầu hỗ trợ về thể chất 71.6%; nhu cầu hỗ trợ về tâm lý xã hội 70.7% và thấp nhất nhu cầu hỗ trợ về tâm linh 68.3%.

BÀN LUẬN

Trong NC của chúng tôi đối tượng tham gia có đến 64.9 % nữ, (37.63 ± 9.405). Điều này cũng phù hợp với văn hóa người Việt Nam phụ nữ thường là người chăm sóc con hơn là nam. Kết quả chúng tôi thấp hơn NC của Yeh (2001) 78%^[6].

Tuổi của cha mẹ BN nhi trung bình 36.4 ± 7.2 tuổi (tuổi thấp nhất 20 tuổi và cao nhất 60 tuổi). Kết quả chúng tôi tương đồng NC của Nguyễn Thị Thanh Mai (35.7 ± 7.6) (2011)^[7], Dương Thị Thùy

Trang (33.7 ± 6.6) (2017)^[8]. 91.8% cha mẹ BN nhi cư trú là ở tỉnh khác, điều này hoàn toàn hợp lý vì BVUB TP. HCM nhận điều trị tất cả các bệnh UT ở các tỉnh phía Nam, Việt Nam, kết quả NC của Dương Thị Thùy Trang có tỉ lệ thấp hơn 85,9%^[8].

Kết quả NC cho thấy, cha mẹ BN nhi có trình độ trung học cơ sở là cao nhất 38.5%. NC của chúng tôi thấp hơn NC của Dương Thị Thùy Trang (2017) 46.5%^[8] và cao hơn của Yeh (2001) 36.73%^[6]. Trình độ trung học cơ sở tỉ lệ cao thứ 2 với 28.8%, NC của chúng tôi, Dương Thị Thùy Trang (2017) và Yeh (2001) đều ghi nhận tương đồng. Trong công tác chăm sóc và giáo dục sức khỏe cần chú trọng đến trình độ học vấn, hiểu biết của cha mẹ BN nhi, để việc cung cấp thông tin, kiến thức qua giao tiếp đạt hiệu quả cao.

Nghề nghiệp chiếm tỉ lệ cao nhất là lao động phổ thông nam 78% và nữ nội trợ 78%. Tỉ lệ thấp nhất là hưu trí và nhân viên văn phòng 0,5%. NC của chúng tôi cho thấy mức độ ảnh hưởng đến việc điều trị cho trẻ do công việc của cha mẹ BN nhi thu nhập không ổn định, đa số thu nhập gia đình kiếm được nhờ người cha 78%, một số ít cha mẹ BN nhi có công việc ổn định nhưng do con bị bệnh nên phải chuyển công việc và do bị nghỉ việc, NC của chúng tôi cao hơn NC của Yeh (2001) lao động nam 66%^[6].

Thu nhập trung bình của cha mẹ BN nhi 1.25 ± 0.5; cao nhất 80.3% thu nhập ≤ 4 triệu; thấp nhất 1% thu nhập > 8 triệu. Có 61.5% chi phí điều trị bệnh > 9 triệu/ tháng. Ngoài ra, còn chi phí ăn ở, sinh hoạt, di chuyển và gia đình chỉ có 1 lao động chính (78%). NC chúng tôi cao hơn nhiều so với NC của Kerre (2007) 30%^[9]; Rosenberg (2013) 30%^[10]; nhưng kém hơn của Dương Thị Thùy Trang (2017) 84.3%^[8].

Tổng điểm về tâm lý cha mẹ BN nhi $\bar{X} = 3.93$; SD = 0.47; đa số tâm lý cha mẹ BN nhi ở mức độ căng thẳng cao 68.8%, còn lại ở mức độ trung bình 31.3%. Trong tâm lý cha mẹ BN nhi cao nhất là mức độ khó khăn trong tương tác với trẻ, điểm $\bar{X} = 4.01$; SD = 0.45 (76.9%), kế đến là căng thẳng của cha mẹ BN nhi $\bar{X} = 4.00$; SD = 0.56 (71.6%), thấp nhất rối loạn chức năng tương tác với trẻ $\bar{X} = 3.77$; SD = 0.63 (57.7%). NC của chúng tôi đánh giá có khác NC của Yeh (2001)^[6] trên cha mẹ BN ở Trung Quốc về rối loạn chức năng tương tác với trẻ cao nhất $\bar{X} = 3.73$; SD = 0.90, thấp nhất về khó khăn tương tác với trẻ $\bar{X} = 3.25$; SD = 0.67, tương đồng về điểm căng thẳng của cha mẹ BN nhi đánh

giá thứ 2, với $\bar{X} = 3.27$; SD = 0.66 và cũng tương đồng với NC của Vrijmoet Wiersma (2008)^[11] 69%; Tammy Kang (2013)^[10] 69% nhưng Dockerty, Williams, McGee, Skegg (2013) cao hơn 80%^[10].

Tổng điểm nhu cầu chăm sóc hỗ trợ cha mẹ BN nhi: $\bar{X} = 4.07$; SD = 0.43; đa số mức độ cao 87%, số ít ở mức độ trung bình 13%. Trong đó cao nhất nhu cầu hỗ trợ về kinh tế điểm $\bar{X} = 4.22$; SD = 0.6 (89.4%), tất cả các câu đều đạt điểm ở mức độ cao, "được CTXH hỗ trợ về tài chính", "công việc nhà, việc làm ăn gặp khó khăn" điều này đúng với NC của chúng tôi do chi phí điều trị bệnh của BN nhi > 9 triệu/ tháng (61.5%), vì đa số hộ khẩu tỉnh, công việc của cha mẹ BN nhi phần lớn là lao động phổ thông và nội trợ, thu nhập thấp, người mẹ phải nghỉ việc để chăm sóc trẻ, đặt thêm gánh nặng cho người cha lao động chính, duy nhất trong gia đình, phải trang trải thêm chi phí điều trị của trẻ nên rất cần sự hỗ trợ công tác xã hội, các nhà từ thiện. Trong NC của Pelentsov (2015)^[5], câu "vấn đề tài chính và việc làm" 70% cha mẹ BN nhi đều có nhu cầu hỗ trợ về kinh tế. 2 NC chúng tôi tương đồng, cho thấy nhu cầu hỗ trợ cha mẹ BN nhi về kinh tế rất quan trọng để giúp trẻ được điều trị, không bị gián đoạn, kéo dài sự sống, là nguồn lực hỗ trợ trẻ và cha mẹ đối phó với căn bệnh UT. NC chúng tôi khác NC của Kerre (2004) ở Canada^[4] đánh giá nhu cầu hỗ trợ về thông tin đứng thứ nhất 88%.

Kết quả NC tiếp theo thứ 2: nhu cầu hỗ trợ về thông tin, điểm $\bar{X} = 4.23$; SD = 0.52 (86.5%), tương đồng với của Pelentsov (2015)^[5], Kerre (2007)^[9] đều đánh giá đứng thứ 2, nhưng NC của Pelentsov 65%^[5], của Kerre (2007) 65%^[9], thấp hơn NC chúng tôi 86.5%. Tuy NC của Kerre (2004)^[4] đánh giá đứng thứ nhất nhưng cả 2 NC chúng tôi đều ở mức độ cao và cho rằng kỹ năng giao tiếp của NVYT rất quan trọng, sự rõ ràng của thông tin, cách thức truyền đạt ảnh hưởng đến niềm tin của cha mẹ BN nhi về NVYT, đây là điều cần thiết giúp cha mẹ BN nhi hiểu rõ về bệnh, nắm được phương pháp điều trị, không hoang mang, an tâm điều trị cho trẻ.

Thứ 3 nhu cầu hỗ trợ cha mẹ BN nhi về cảm xúc điểm $\bar{X} = 4.29$; SD = 0.51 (84.6%); NC chúng tôi cũng đánh giá thứ 3 và tương đồng nhưng cao NC của Kerre (2007) 62%^[9], Pelentsov (2015) 62%^[5] và Kerre (2004) 84%^[4] nhưng đánh giá thứ 2. NC chúng tôi cho thấy, khi có con bị UT các bậc cha mẹ rất cần sự hỗ trợ từ người bạn đời, cha mẹ, gia đình và bạn bè đây là nguồn lực giúp cha mẹ BN nhi vượt qua được khủng hoảng khi trẻ bị chẩn đoán UT và trong suốt giai đoạn điều trị.

Thứ 4 về thể chất $\bar{X} = 3.95$; SD = 0.82 (71.6%); thứ 5 về tâm lý xã hội $\bar{X} = 3.9$; SD = 0.45 (70.7%) và thấp nhất thứ 6 về tâm linh điểm $\bar{X} = 3.92$; SD = 0.78 (68.3%).

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Qua khảo sát về tâm lý và nhu cầu 208 cha mẹ có con đang điều trị hóa trị tại BVUB, TP. HCM từ 01/11/2017 - 20/8/2018, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

Tổng điểm tâm lý cha mẹ BN nhi mức độ căng thẳng **cao** $\bar{X} = 3.93$; SD = 0.47.

Tổng điểm nhu cầu chăm sóc hỗ trợ cha mẹ BN nhi $\bar{X} = 4.07$; SD = 0.4 đạt mức độ cao.

Kiến nghị

BV cần tăng cường hơn nữa các chương trình đào tạo thường xuyên cho ĐD về nhu cầu tâm lý xã hội của bệnh nhi và cha mẹ BN nhi, để nâng cao ý thức hỗ trợ cho cha mẹ BN nhi, trang bị những kỹ năng mềm trong giao tiếp.

Kết hợp với chuyên gia tâm lý trong công tác hỗ trợ cha mẹ BN nhi và bệnh nhi; tổ chức câu lạc bộ BN và cho cha mẹ BN nhi có sự chia sẻ của chuyên gia tâm lý; lớp học tâm lý dành cho BN và cha mẹ BN nhi, xây dựng phòng âm nhạc để thư giãn.

Những ca BN nhi nặng, cha mẹ có tâm lý không ổn định cần thiết hội chẩn chuyên gia tâm lý để giải tỏa, hỗ trợ tâm lý cho cha mẹ BN nhi.

Mặc dù TE < 6 tuổi được BHYT chi trả 100% nhưng gánh nặng điều trị cũng rất tốn kém. BV đã có các quỹ từ thiện, các nhà hảo tâm thường xuyên giúp đỡ... Vì vậy cần duy trì và đẩy mạnh hơn nữa hoạt động của phòng công tác xã hội giúp giảm thiểu phần nào sự lo lắng về kinh tế của gia đình có TE bị UT.

Tiếp tục duy trì lớp học chữ, lớp học tiếng Anh cho các bé bệnh nhi, các hoạt động tinh thần như tổ chức ngày hội dành cho thiếu nhi, sinh nhật cho các bé hàng tháng... giúp BN nhi được vui vẻ và lạc quan hơn. Điều này cũng giúp cha mẹ BN nhi với bớt những lo lắng, phiền muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thị Việt Hương, (2014), "Những dấu hiệu mắc ung thư bố mẹ cần lưu ý", nhà xuất bản y học.
2. Trần Văn Công. (2014), "Ung thư không đợi tuổi", nhà xuất bản y học.
3. Santos, M.J., M. Conde., et al, (2016), "The Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis". Acta Reumatol Port, 41(3): p. 194-212.
4. Laura M.J Kerr., et al, (2004), "Supportive Care Needs of Parents of Children With Cancer: Transition From Diagnosis to Treatment", Oncology Nursing Forum, 31, (6).
5. Lemuel.J. Pelentsov. (2015), "The supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease", Disability and Health Journal, 8: p. 475 - 491.
6. Yeh CH1, Chen ML, Li W, Chuang HL; (2001), "The Chinese version of the Parenting Stress Index", Chinese version of PSI, (90), pp. 1470 - 1477.
7. Nguyễn Thị Thanh Mai, (2013), "Các phương thức ứng phó ở cha mẹ bệnh nhân nhi trẻ bị ung thư trong 1 năm đầu sau chẩn đoán", Tạp chí Nhi Khoa, 6 (2), pp 67-73.
8. Dương Thị Thùy Trang, (2017), "Luận văn thạc sĩ ĐD", pp.61.
9. Laura M. J. Kerr, Tranmer, et al, (2007), "Understanding the Supportive Care Needs of Parents of Children With Cancer: An Approach to Local Needs Assessment", Journal of Pediatric Oncology Nursing, 24 (5), pp 279-293.
10. Abby R. Rosenberg, MD, MS; Tammy Kang, MD; et al, (2013), "Psychological Distress in Parents of Children With Advanced Cancer", Jama Pediatr, 167 (6), pp. 537-543.
11. Vrijmoet Wiersma, C.M.J., et al, (2008), "Assessment of Parental Psychological Stress in Pediatric Cancer: A Review", Journal of Pediatric Psychology. 33 (7), pp. 694-706.

ĐÁNH GIÁ TÌNH HÌNH CHĂM SÓC BỆNH NHÂN PHẪU THUẬT UNG THƯ TUYẾN GIÁP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

PHẠM THỊ HỒNG HẠNH¹, NGUYỄN THỊ HƯƠNG², NGUYỄN THỊ DIỆU TRANG³,
TRẦN THỊ KIM PHƯỢNG⁴, PHAN THỊ ÁI CHÂU⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá công tác chăm sóc bệnh nhân ung thư tuyến giáp được phẫu thuật tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế

Đối tượng và phương pháp: 170 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được phẫu thuật và chăm sóc trong thời gian từ tháng 7 năm 2015 đến tháng 2 năm 2018.

Bệnh nhân có tuổi trung bình 36.6 (6 - 81) thường gặp 31 - 50 tỷ lệ nữ/ nam = 3/1.

Các bước chăm sóc bao gồm chuẩn bị trước mổ, chăm sóc bệnh nhân sau mổ; theo dõi và chăm sóc, xử trí các biến chứng được thực hiện hoàn chỉnh.

Kết quả chăm sóc với 100% bệnh nhân ổn định vết mổ, 97% BN ổn định tâm lý khi xuất viện, tỷ lệ phục hồi các biến chứng đạt 95%.

Kết luận: Chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư tuyến giáp đóng vai trò quan trọng giúp hỗ trợ điều trị và cải thiện tình trạng biến chứng, phục hồi tốt các chức năng quan trọng sau phẫu thuật.

ABSTRACT

Aims: To evaluate of nursing care for thyroid cancer patients underwent surgical treatment at Hue Central Hospital.

Patients and method: 170 patients with thyroid cancer who underwent surgical treatment between July 2015 and February 2018 at Hue Central Hospital; prospective study.

Results:

- Mean age was 36.6 (range 6 - 81), female/male ratio was 3/1.

- The steps of patient's care have been completely performed including preoperative preparation, postoperative monitoring and management for post-operative complications.

- Results of nursing care with 100% of patients with wound has healed, 97% of patients with psychological stability when discharged, rate of recovery was 95%.

Conclusions: Nursing care for thyroid cancer patients plays an important role in supporting the treatment, improvement and restoring the important functions.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp có tỉ lệ khoảng 1% trong tổng số ung thư, là ung thư thường gặp nhất trong hệ thống ung thư của các tuyến nội tiết. Đây là một trong các loại ung thư khá phổ biến, có tuổi mắc trẻ, tỷ lệ bệnh nhân nhập viện điều trị hàng năm cao tại

các Trung tâm, các Khoa Ung bướu trong cả nước. Bệnh nhân ung thư tuyến giáp có cơ hội điều trị khỏi bệnh cao, ngay cả trong giai đoạn tiến triển tại vùng; phẫu thuật triệt căn có thể dẫn đến nguy cơ xảy ra các biến chứng nhưng là phương pháp điều trị chính trong ung thư tuyến giáp; các biến chứng xảy ra sau

¹ CNĐD. Điều dưỡng Trưởng Khoa Phẫu thuật-Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung Ương Huế

² ĐĐCKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Ngoại Tổng hợp Bệnh viện Trung Ương Huế

³ CNĐD. Điều dưỡng Trưởng Khoa Ung bướu Quốc tế Bệnh viện Trung Ương Huế

⁴ CNĐD. Điều dưỡng Trưởng Khoa Khám bệnh-Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung Ương Huế

⁵ CNĐD. Điều dưỡng Trưởng Khoa Hóa trị Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung Ương Huế

phẫu thuật phần lớn là tạm thời, nếu được chăm sóc và xử trí tốt có thể cải thiện hoàn toàn.

Vai trò của công tác chăm sóc sau phẫu thuật vô cùng quan trọng trong điều trị ung thư tuyến giáp, đòi hỏi tính chuyên biệt và kỹ thuật chăm sóc theo dõi khá đặc thù.

Tại trung tâm Ung bướu, chúng tôi đã triển khai quy trình chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư tuyến giáp nhưng chưa có đánh giá. Vì thế, nghiên cứu về công tác chăm sóc nhằm rút kinh nghiệm để hoàn chỉnh quy trình chăm sóc bệnh nhân.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá công tác chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư tuyến giáp tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bao gồm 170 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được phẫu thuật tại Khoa Phẫu thuật, Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 7 năm 2015 đến hết tháng 2 năm 2018.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

Các chỉ tiêu đánh giá công tác chăm sóc

Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ

Đánh giá toàn trạng, dấu hiệu sinh tồn.

Thủ tục hành chính.

Tư vấn về điều trị và nguy cơ biến chứng.

Thực hiện y lệnh trước mổ.

Chăm sóc bệnh nhân sau mổ

Đánh giá bước đầu về toàn trạng, tình trạng vết mổ, biến chứng.

Theo dõi toàn trạng, huyết động thực hiện trên từng bệnh nhân tùy theo mức độ và diễn tiến bệnh lý trong suốt thời gian hậu phẫu.

Theo dõi các biến chứng: kết hợp theo dõi tại chỗ và theo dõi toàn thân, theo dõi tại chỗ như đánh giá tình trạng vết mổ, vùng mổ, xác định vị trí đau, mức độ đau, tình trạng vận động, tâm lý bệnh nhân.

Đáp ứng chăm sóc

Tình trạng toàn thân, vùng mổ.

Cải thiện tình trạng biến chứng.

Trạng thái tâm lý người bệnh.

Mức độ hài lòng

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi, giới

Tuổi trung bình 36,6 (thay đổi từ 6 - 81), đỉnh cao 31-50 tuổi (55%).

Tỷ lệ nữ/ nam: 3/1 (127 nữ, 43 nam).

Các đặc điểm bệnh học và phương pháp phẫu thuật

Bảng 1. Các đặc điểm bệnh học và phương pháp phẫu thuật

	Đặc điểm	Số BN (n=170)	Tỷ lệ (%)
	KPS 100%	170	100
Mạch, thân nhiệt	Bình thường	164	96.5
	Cao huyết áp	6	3,5
Huyết áp	XN huyết học bình thường	170	100
	Bình thường	166	97
XN sinh hóa	Tăng đường huyết	4	2
	Tăng Free T4	2	1
XQ phổi bình thường	Bình thường	170	100
	Bình thường	166	97
Siêu âm tuyến giáp	U giáp đơn thuần	153	93
	U giáp và hạch cổ	17	7
Điện tim, siêu âm tim	Bình thường	168	98
	Bất thường	2	2
Mô bệnh học	UTBM dạng nhú	156	92
	UTBM dạng nang	8	5
	UTBM dạng nhú-nang	6	3
Phương pháp PT	Cắt toàn bộ tuyến giáp	155	91
	Cắt toàn bộ TG & vét hạch cổ	15	9

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân ổn định trước mổ, các trường hợp rối loạn về sinh hóa, huyết học và tim mạch được điều chỉnh ổn định trước phẫu thuật.

Các bước theo dõi và chăm sóc bệnh nhân trước và sau phẫu thuật

Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ

Bảng 2. Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ

Chuẩn bị bệnh nhân	Số BN được thực hiện	Tỷ lệ %
Đo dấu hiệu sinh tồn: mạch, nhiệt, huyết áp, nhịp thở	170	100
Thủ tục hành chính:		
Biên bản hội chẩn trước mổ	170	100
Ký giấy cam đoan trước mổ	170	100

Khám gây mê trước mổ	170	100
Vệ sinh vùng cổ và xung quanh	170	100
Đeo băng tên bệnh nhân	170	100
Khai thác tiền sử dị ứng thuốc	170	100
Thuốc an thần trước mổ	170	100
Test và tiêm thuốc kháng sinh trước mổ	170	100
Nhịn ăn uống trước mổ	170	100

Nhận xét: Chuẩn bị trước mổ thực hiện tốt trên tất cả bệnh nhân, không có trường hợp nào hoãn mổ gây ảnh hưởng tâm lý bệnh nhân.

Chăm sóc bệnh nhân sau mổ

Bảng 3. Các bước chăm sóc chung

Các bước chăm sóc bệnh nhân	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tiếp nhận BN từ phòng hồi sức, đánh giá toàn trạng, dấu hiệu sinh tồn, tình trạng vết mổ, dẫn lưu, kiểm tra giọng nói, dấu hiệu tê rần mặt và chi, tình trạng nuốt của BN.	170	100
Thay băng hàng ngày đúng qui trình, đảm bảo vô trùng.	170	100
Chuyển dịch, tiêm thuốc theo y lệnh và đúng mũi tiêm an toàn, đúng qui trình.	155	91
Cho BN uống thuốc đúng chỉ định.	170	100
Hướng dẫn vệ sinh cá nhân hàng ngày đặc biệt cổ họng, giữ ấm cổ.	170	100
Hướng dẫn BN ăn thức mềm dễ nuốt, dinh dưỡng, giàu protein, canxi, vitamin, uống nhiều nước, tránh thức ăn cay và thức ăn nhanh, không uống rượu bia, hút thuốc lá.	170	100
Hướng dẫn BN nghỉ ngơi thoải mái, tránh căng thẳng, động viên tinh thần để bệnh nhân yên tâm điều trị.	170	100
Hướng dẫn tập vận động sớm đặc biệt các động tác vùng cổ như, cúi, ngửa, xoay cổ, tập nói.	145	85

Nhận xét: Nhìn chung, các bước chăm sóc được thực hiện tốt trên tất cả bệnh nhân, đặc biệt cần thiết đối với các phẫu thuật mở rộng, vết hạch cổ. Một số BN vượt chuẩn chăm sóc trên do xảy ra biến chứng sau mổ. Điều dưỡng còn bỏ qua các bước nhỏ trong qui trình tiêm và thay băng nhưng luôn đảm bảo vô trùng và 5 đúng. Hướng dẫn BN tập vận động vùng cổ, vai, cánh tay chưa được thực hiện đầy đủ trên BN.

Các biến chứng sau mổ và các bước chăm sóc, xử trí chuyên biệt

Bảng 4. Các biến chứng sau mổ và phương pháp xử trí

Tình trạng BN & Các biến chứng	Số BN có ít nhất 1 biến chứng (n=40)	Phương pháp chăm sóc, xử trí
Tụ máu vùng cổ trước	12	Ép máu tụ
Sưng nề vùng cổ bên	6	Hút dịch, ép dịch bạch huyết, băng ép
Nuốt sặc	6	Tập nuốt thức ăn đặc, lỏng, nước, hỗ trợ thức ăn qua sonde, dịch chuyển, corticoid.
Đau nhiều vùng mổ, hạn chế vận động cổ vai	6	Thuốc giảm đau, tập vận động vùng đầu cổ.
Khàn tiếng	10	Tập nói, corticoid.
Hạ calci máu	11	XN điện giải đồ, PTH, tiêm calci, uống calci-D, corticoid.
Nhiễm trùng	2	KS tiêm, cách ly với BN đa kháng, kháng sinh đồ.
Suy kiệt	2	Xét nghiệm protide máu, điện giải đồ, glucose máu, chuyển dịch điện giải, đường, đạm, huyết tương.
Dị cảm vùng cổ	16	Tập vận động vùng cổ, giải thích hướng hồi phục, vitamin B hỗ trợ.
Tâm lý rất lo lắng	32	Giải thích, động viên, dinh dưỡng, chế độ nghỉ ngơi hợp lý.

Nhận xét:

Trong các BN hạ calci máu, có 1 trường hợp khó thở do hạ calci máu nặng phải sử dụng calci tĩnh mạch liều cao.

Nuốt sặc hồi phục dần sau 3-7 ngày.

Khàn tiếng hồi phục chậm.

2 BN suy kiệt do dò dịch bạch huyết được xử trí tốt, ổn định sau 2 tuần.

Đáp ứng chăm sóc và điều trị

Bảng 5. Đáp ứng chăm sóc và điều trị

Đáp ứng	Bệnh nhân
Vết mổ ổn định khi xuất viện	170 (100%)
Tâm lý ổn định khi xuất viện	165 (97%)
Phục hồi tốt các biến chứng	38/40 (95%)

Các BN hạ calci máu không còn biểu hiện lâm sàng, calci máu giảm nhẹ được cấp calci uống khi xuất viện.

Vết mổ khô cắt chỉ từ 7 đến 10 ngày và xuất viện, có 2 trường hợp còn đọng dịch bạch huyết nên xuất viện chậm hơn.

Vận động vùng cổ bình thường sau 2 đến 3 ngày.

Nuốt khó, nuốt sặc được cải thiện, bệnh nhân ăn uống được trở lại.

Các BN khàn giọng hồi phục chậm sau 1 - 3 tháng.

06 BN còn lo lắng nhiều khi xuất viện.

BÀN LUẬN

Trong ung thư tuyến giáp, phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu và gần như là phương pháp điều trị ban đầu duy nhất, với mục đích triệt căn, phẫu thuật đem lại kết quả khỏi bệnh cho bệnh nhân. Tuyến giáp là cơ quan có liên quan vùng cổ phức tạp, phẫu thuật mở rộng trong các trường hợp ung thư xâm lấn có thể để lại nhiều biến chứng nghiêm trọng trên bệnh nhân; tuy vậy, trong đa số các trường hợp, phần lớn các biến chứng là tạm thời và có thể hồi phục được nếu bệnh nhân được điều trị và chăm sóc tốt. Ngoài công việc chăm sóc thường quy theo mô hình chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật, điều dưỡng phải nắm các công việc đặc thù cho thể bệnh này trong các bước chuẩn bị trước mổ, theo dõi sau mổ, phát hiện và tham gia xử trí các biến chứng do ung thư tuyến giáp xâm lấn và ảnh hưởng của phẫu thuật đồng thời tư vấn, giải thích rõ ràng, kỹ lưỡng trước và sau mổ về các nguy cơ và khả năng điều trị; động viên, trấn an bệnh nhân hợp tác điều trị.

Các công việc chuẩn bị bệnh nhân trước mổ được thực hiện đầy đủ trong nghiên cứu; bệnh nhân sau khi được thông qua hội chẩn và được chỉ định phẫu thuật, chúng tôi đã nắm rõ tình trạng bệnh, phương pháp phẫu thuật để có kế hoạch chuẩn bị trước mổ tốt: hướng dẫn cho bệnh nhân hoàn thành các thủ tục hành chính, thực hiện các y lệnh trước mổ đúng theo quy trình. Tất cả các bệnh nhân được chuyển mổ theo đúng lịch hẹn, một số bệnh nhân có các bất thường đã được điều chỉnh tốt trước phẫu thuật không để xảy ra trường hợp hoãn mổ nào có thể ảnh hưởng đến tâm lý của bệnh nhân và thân nhân. Trong bước này, điều dưỡng đã nắm thành thạo và không để xảy ra một sai sót nào.

Công tác chăm sóc bệnh nhân sau phẫu thuật được chúng tôi đặc biệt chú trọng, khi tiếp nhận bệnh nhân từ khu vực hậu phẫu, chúng tôi khẩn trương có các đánh giá bước đầu về toàn trạng, tình

trạng vết mổ, các biến chứng. Theo dõi các biến chứng là công việc thường trực, chúng tôi kết hợp theo dõi tại chỗ và theo dõi toàn thân để có thể đánh giá chính xác nguy cơ xảy ra các biến chứng; bên cạnh việc đánh giá tình trạng vết mổ, dẫn lưu vùng mổ (nề, đỏ, đau, tụ dịch, tụ máu, chảy máu); thì theo dõi toàn thân cũng được tiến hành song song như đo các chỉ số huyết động, thân nhiệt, hô hấp; đánh giá mức độ đau nhằm giảm đau tốt cho bệnh nhân; đánh giá tình trạng rối loạn chức năng như nuốt, nói, thở, dấu lâm sàng của hạ calci máu; rối loạn vận động vùng cổ, vai, cánh tay.

Công việc chăm sóc bệnh nhân thường quy bao gồm thay băng vết mổ hàng ngày, tiêm truyền được thực hiện theo hướng dẫn thay băng vô khuẩn, tiêm thuốc và uống thuốc theo chỉ định của bác sĩ điều trị; hướng dẫn bệnh nhân vệ sinh thân thể hàng ngày, vệ sinh quanh vùng mổ sạch sẽ và hướng dẫn chế độ ăn cần thiết cho bệnh nhân sau phẫu thuật với nhiều rau xanh, thịt, cá, trứng, sữa và uống nhiều nước hoa quả tươi; bệnh nhân được hướng dẫn nghỉ ngơi thoải mái, hợp lý. Nhìn chung, các bước chăm sóc được thực hiện tốt trên tất cả bệnh nhân, đặc biệt cần thiết đối với các phẫu thuật mở rộng, vết hạch cổ. Tuy vậy, điều dưỡng còn bỏ qua các bước nhỏ trong qui trình tiêm và thay băng trên một số bệnh nhân, tuy luôn đảm bảo vô trùng và 5 đúng (tỷ lệ 91% thực hiện tốt); hướng dẫn BN tập vận động vùng cổ, vai, cánh tay chưa được thực hiện đầy đủ trên BN (tỷ lệ 85%).

Việc theo dõi biến chứng sau mổ được chúng tôi tiến hành thường xuyên và sát sao nhằm kịp thời khắc phục, giảm nhẹ biến chứng, phục hồi các chức năng cơ quan và dự phòng tiến triển xấu. Qua theo dõi, không có trường hợp chảy máu cấp sau mổ gây chèn ép khí quản, 1 trường hợp hạ calci máu gây co thắt đường thở kèm dấu hiệu "bàn tay đỡ đờ" cũng được xử trí tiêm calci tĩnh mạch và methyl - prednisolone, xét nghiệm PTH và điện giải đồ để duy trì tiêm calci, 10 bệnh nhân có biểu hiện cơ cơ nhẹ cũng được uống dự phòng calci-D và methyl - prednisolone; theo các nghiên cứu tỷ lệ suy cận giáp sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp gây hạ calci máu tạm thời xảy ra trong 5 - 10%^[4,5]. Có 6 BN có biểu hiện nuốt sặc nước và thức ăn lỏng sau cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp và vết hạch cổ triệt căn được hướng dẫn tập vận động, tiêm methylprednisolone, hỗ trợ thức ăn qua sonde, chuyển dịch đã phục hồi dần sau 3 - 7 ngày; đối chiếu biên bản phẫu thuật, biểu hiện này có khả năng do bóc tách thần kinh thanh quản để cắt bỏ khối u xâm lấn cực trên tuyến giáp hoặc xâm lấn rộng vùng cổ, hoặc do ảnh hưởng của vết hạch, nhận định này cũng phù hợp với một số nghiên cứu^[2-5]. Một số biểu hiện khác cũng được đánh giá và chăm sóc, xử trí tốt bao gồm 2 BN có

tình trạng nhiễm trùng vết mổ được chăm sóc vết thương 2 lần trong ngày, xét nghiệm kháng sinh đồ và chọn kháng sinh nhạy cảm, các BN lành vết mổ sau hơn 2 tuần,; suy kiệt sau mổ xảy ra trong 2 BN do dò dịch bạch huyết sau vết hạch cổ triệt căn được xét nghiệm protide máu, điện giải đồ, glucose máu, chuyển dịch điện giải, đường, đạm, huyết tương, với thời gian nằm viện trên 2 tuần..., đã được hồi phục dần, giảm tiết dịch và thể trạng tốt hơn.

Kết quả của công tác chăm sóc rất khả quan, mặc dù số biến chứng xảy ra khá đa dạng và khá cao; biến chứng xảy ra trong 40/170 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 24% nhưng qua xử trí và chăm sóc, tỷ lệ hồi phục tốt là 95%. Kết quả chăm sóc cũng ghi nhận 100% bệnh nhân có vết mổ ổn định khi xuất viện và 97% bệnh nhân ổn định về mặt tâm lý, yên tâm khi ra viện. Các BN có biểu hiện khàn giọng (10 BN) và dị cảm vùng cổ (16 BN) được giải thích về khả năng hồi phục khi xuất viện, hầu hết các BN khàn giọng cải thiện sau 1-3 tháng và phục hồi hoàn toàn sau 3 - 6 tháng tái khám; nhiều BN có dị cảm vùng cổ đã cải thiện tốt sau 6 tháng tái khám.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 170 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được chăm sóc trong thời gian từ tháng 7 năm 2015 đến tháng 2 năm 2018, chúng tôi có những kết quả bước đầu như sau:

Bệnh nhân có tuổi trung bình 36,6 (6 - 81), tỷ lệ nữ/ nam = 3/1, tuổi thường gặp 31-50 tuổi.

Chuẩn bị trước mổ và chăm sóc bệnh nhân sau mổ được thực hiện tốt.

Theo dõi và chăm sóc, xử trí các biến chứng được thực hiện tốt.

Kết quả chăm sóc với 100% bệnh nhân ổn định vết mổ, 97% BN ổn định tâm lý khi xuất viện, tỷ lệ phục hồi các biến chứng đạt 95%.

Chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư tuyến giáp đóng vai trò quan trọng giúp hỗ trợ điều trị và cải thiện tình trạng biến chứng, phục hồi tốt các chức năng quan trọng sau phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế: "Hướng dẫn quy trình chăm sóc người bệnh" tập 1, Nhà xuất bản Y học, chương X-Ung thư, 433- 454.
2. Shigeyoshi S, Yoshimoto K, Arikado M, Matsushita K, Kirihara K. (1983). Postoperative nursing care of patients with thyroid cancer. *Kango Gijutsu*. 29(15):2067-72.
3. Manzone TA, Dam HQ, Intenzo CM, Sagar V, Schneider CJ, Seshadri P. (2008). Postoperative management of thyroid carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.*; 17(1):197-218.
4. Nakamura H. (2011). Management of the patient with thyroid cancer after surgical operation. *Nihon Rinsho*. 69 Suppl 2:381-7.
5. Sabet A, Kim M. (2010). Postoperative management of differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 43(2):329-51.

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG VIÊM TĨNH MẠCH NGOẠI BIÊN DO HÓA TRỊ DẪN ĐẦU VỚI CISPLATIN VÀ FLUOROURACIL Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẦU CỔ

TRẦN NỮ HOÀNG YẾN¹, LÊ MINH ĐỨC², LÊ KHUỖ DUY ANH¹, ĐẶNG THANH BÌNH¹,
LÊ HUỖNH TẤN CHUNG², NGUYỄN KỶ CƯƠNG¹, LÂM ĐỨC HOÀNG,³ TRẦN THỊ NGỌC THUẬN⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Báo cáo tỉ lệ và mức độ viêm tĩnh mạch ngoại biên ở bệnh nhân ung thư đầu cổ có hóa trị dẫn đầu với phác đồ Cisplatin và Fluorouracil.

Phương pháp: Bệnh nhân nhận 1- 3 chu kì hóa trị với liều Cisplatin 100mg/m² da và 5FU 1000mg/m² da mỗi ngày. Cisplatin truyền qua Catheter tĩnh mạch, 5FU bơm áp lực liên tục 96 giờ. Ghi nhận dấu hiệu viêm tĩnh mạch và phân độ theo thang điểm VIP

Kết quả: Từ tháng 7- 10/2018, 15 bệnh nhân được theo dõi. Tỉ lệ viêm tĩnh mạch ngoại biên do hóa trị là 87%. Có 53% biểu hiện viêm tại chu kì 1, 78% biểu hiện viêm tại chu kì 2, 100% tại chu kì 3. Mức độ viêm tăng lên theo số chu kì nhận được. Hầu hết ghi nhận mức độ viêm nhẹ (độ 1, 2). Viêm độ 3 chiếm 13%, và chỉ gặp ở bệnh nhân nhận 3 chu kì. Không ghi nhận trường hợp nào viêm độ 4, 5.

Kết luận: Viêm tĩnh mạch ngoại biên do Cisplatin và 5FU là biến chứng thường gặp. Tỉ lệ và biến chứng tăng lên theo số chu kì hóa trị. Chăm sóc Catheter tốt và sử dụng Bơm áp lực liên tục cho 5FU có thể giúp giảm triệu chứng và mức độ viêm tĩnh mạch ngoại biên.

ABSTRACT

Aim: To Report the incidence and the intensity of peripheral phlebitis due to induction chemotherapy with Cisplatin and Fluorouracil in head and neck cancer.

Method: Patients received 1 to 3 cycles of chemotherapy, Cisplatin 100mg/m² day 1, 5FU 1000mg/m² day 1 to day 4 with continuous elastomeric pump. Symptoms of peripheral phlebitis were recorded and the intensity was followed with VIP score.

Result: From Jul to Oct, 2018, 15 patients were followed up. Phlebitis incidence was 87%. Pts receiving 1, 2 and 3 cycles were 53%, 78% and 100%. Intensity of phlebitis was increased by increasing the number of chemotherapy cycle. Most of the pts had mild phlebitis while 13% (2pts received 3 cycles) had grade 3. No pts had grade 4 or 5.

Conclusion: Periperphal phlebitis resulted by induction chemotherapy with Cisplatin and 5FU was a common complication. Incidence and intensity were increased by elevating number of chemotherapy cycles. Elastomeric pump and good care of peripheral catheter might help reduce symptoms and severity of phlebitis.

TỔNG QUAN

Viêm tĩnh mạch ngoại vi là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân hóa trị. Các nghiên cứu trước đây ghi nhận tình trạng viêm tĩnh mạch ngoại biên từ 20-80% các bệnh nhân có hóa trị nói chung^[1]. Viêm tĩnh mạch ngoại biên có thể do nhiều

nguyên nhân: cơ học, hóa chất, nhiễm trùng. Đây là tình trạng nội mô mạch máu bị tổn thương do tiếp xúc với các tác nhân gây độc tế bào liều cao, kéo dài, có độ pH và độ thẩm thấu cao, thời gian lưu kim kéo dài^[3]. Tĩnh mạch bị viêm do hóa trị có biểu hiện đau tại chỗ, đau dọc theo đường đi tĩnh mạch, đỏ da, sưng nề vùng tiêm, tĩnh mạch xơ cứng sờ được.

¹ BS. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² ĐD. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³ BSCKII. Trưởng Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁴ CNĐD. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Nếu viêm kéo dài có thể dẫn đến viêm huyết khối tĩnh mạch tiến triển. Do mức độ thường gặp trên lâm sàng, bệnh nhân được đặt catheter ngoại vi cần được theo dõi và chăm sóc đúng cách.

Hóa dẫn đầu sau đó là Hóa xạ đồng thời hoặc Xạ trị đang là lựa chọn cho điều trị Ung thư đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng. NCCN Version 2.2018 đưa ra các phác đồ hóa dẫn đầu đối với Carcinôm tế bào gai vùng đầu cổ, và hầu như không thay đổi so với các phiên bản trước đây. Hóa dẫn đầu cho ung thư Vòm hầu là Docetaxel/Cisplatin/5FU, Docetaxel/Cisplatin, Cisplatin/5FU, Cisplatin/Epirubicin/Paclitaxel sau đó hóa xạ đồng thời với Cisplatin hoặc Carboplatin mỗi tuần. Đối với các ung thư khác, các phác đồ hóa dẫn đầu bao gồm Docetaxel/Cisplatin/5FU, Paclitaxel/Cisplatin/5FU sau đó Hóa xạ đồng thời với Carboplatin, Cisplatin hoặc Cetuximab mỗi tuần.

Tỉ lệ viêm tĩnh mạch ngoại biên ở bệnh nhân sử dụng phác đồ PF hóa dẫn đầu ghi nhận từ 45-70%^[1]. Trong đó một số nghiên cứu cho thấy Fluorouracil có khả năng gây viêm tĩnh mạch đáng kể^[2]. Tình trạng viêm tĩnh mạch ngoại biên là do liều lượng lớn và truyền kéo dài. Hiện nay, có thể sử dụng Bơm hóa chất liên tục nhằm đưa một hàm lượng rất và liên tục trong 96h nhỏ (0.5-250ml/giờ - tùy cấu tạo của Bơm).

Viêm tĩnh mạch có nhiều thang điểm được đề nghị sử dụng. Trong đó thang điểm VIP cho phép đánh giá được mức độ viêm một cách cụ thể và rõ ràng nhất. Thang điểm này được thiết kế dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng do điều dưỡng ghi nhận. Các triệu chứng có thể xuất hiện trong lúc hóa trị, hoặc sau khi ngừng hóa trị. Thang điểm VIP đang được sử dụng ở nhiều nơi trên thế giới.

Tại khoa Xạ 3, mặc dù đã thực hiện hóa dẫn đầu cho bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng từ lâu và các triệu chứng về viêm tĩnh mạch ngoại vi đã được ghi nhận, tuy nhiên chưa có một thống kê số liệu nào. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm tìm hiểu tỉ lệ viêm tĩnh mạch ngoại biên do hóa dẫn đầu Cisplatin và 5FU tại khoa. Mục tiêu nghiên cứu bao gồm:

Tỉ lệ viêm tĩnh mạch ngoại vi ở bệnh nhân ung thư đầu cổ có hóa dẫn đầu với phác đồ PF.

Tỉ lệ viêm tĩnh mạch theo số chu kì nhận được.

Mức độ viêm tĩnh mạch.

PHƯƠNG PHÁP - ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Mô tả cắt ngang

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư đầu cổ có chỉ định Hóa dẫn đầu với phác đồ PF tại khoa Xạ 3, chức năng gan thận tốt, dự trữ tủy đầy đủ, bệnh lý nội khoa kiểm soát ổn định, không có các yếu tố ảnh hưởng hóa trị

Điều kiện loại: Bệnh nhân có tiền sử hóa trị trước đây, có bệnh lý về hệ mạch máu ngoại biên.

Phương pháp nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh được chuẩn bị để bắt đầu hóa trị dẫn đầu

Mỗi chu kì hóa trị, Ghi nhận: Diện tích da, Liều lượng hóa trị, Biểu hiện trên da, Vị trí Đặt Catheter, Số lượng catheter đã đặt, Số ngày đặt catheter, Loại hóa chất sử dụng, Triệu chứng viêm tĩnh mạch, Thời điểm xuất hiện, Xử trí, Các ghi nhận khác (Tổn thương Vein cơ học, pump không hiệu quả, lý do ngưng hóa trị), Chụp ảnh triệu chứng viêm theo diễn tiến, phân độ viêm tĩnh mạch ngoại biên theo thang điểm VIP

Thời điểm ghi nhận triệu chứng viêm tĩnh mạch

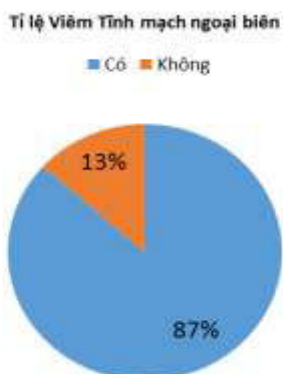
- + Trước khi đặt Catheter.
- + Mỗi ngày trong tuần đặt Catheter → ngày thứ 8.
- + Các triệu chứng sau đó do bệnh nhân ghi nhận trong 2 tuần tiếp theo.

Yêu cầu đối với Catheter: Xa vị trí khớp, Hạn chế đặt ở vùng mu tay, Băng trong suốt để quan sát triệu chứng tại chỗ.

Hình 2. Thang điểm VIP đánh giá và xử trí viêm tĩnh mạch ngoại biên



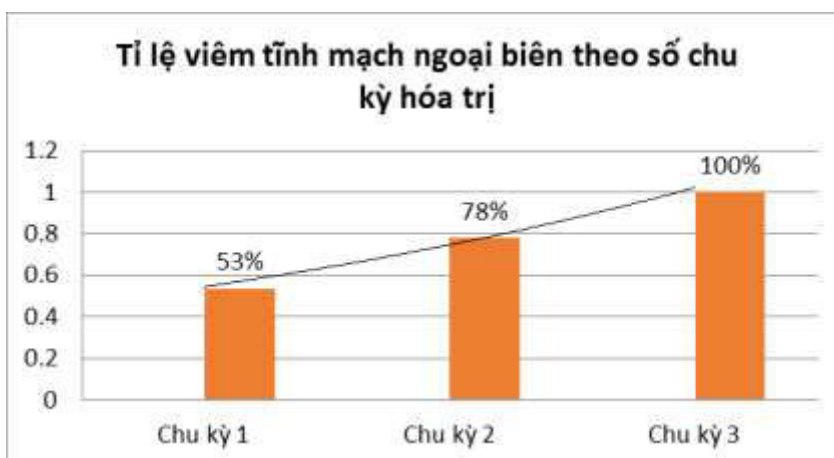
Biểu đồ 1. Tỷ lệ Viêm tĩnh mạch ngoại biên do hóa trị



Tỷ lệ viêm tĩnh mạch theo chu kỳ hóa trị

Viêm tĩnh mạch tăng lên theo số chu kỳ hóa trị. Ghi nhận trong 15 chu kỳ 1 chỉ có 53% có biểu hiện viêm tĩnh mạch. Tỷ lệ này tăng lên 78% trong khi bệnh nhân nhận 2 chu kỳ và 100% khi bệnh nhân nhận 3 chu kỳ.

Biểu đồ 2. Tỷ lệ viêm tĩnh mạch ngoại biên theo số chu kỳ hóa trị



Mức độ viêm tĩnh mạch

Mức độ viêm tĩnh mạch thay đổi tùy theo số chu kỳ nhận được. Càng nhận được nhiều chu kỳ thì mức độ viêm càng tăng lên.



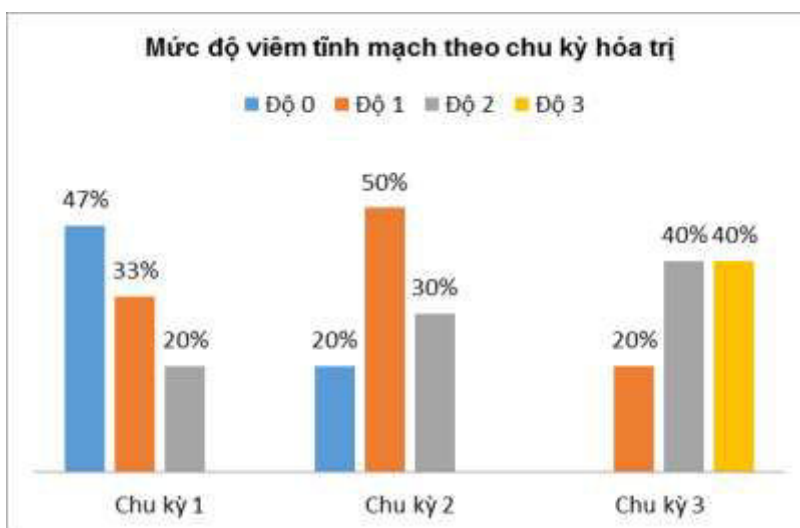
Hình A

Hình B

Hình C

Hình A: Viêm tĩnh mạch nông không triệu chứng, ghi nhận sau 3 tuần sau hóa trị chu kỳ 1
 Hình B, C: Viêm tĩnh mạch độ 3, 96h từ lúc đặt catheter, chu kỳ 3

Biểu đồ 3. Mức độ viêm tĩnh mạch ngoại biên do hóa trị theo chu kỳ hóa trị.



BÀN LUẬN

Catheter ngoại biên là thủ thuật thường gặp nhất ở các bệnh nhân, đặc biệt những bệnh nhân có hóa trị, và viêm tĩnh mạch ngoại biên tại vùng đặt catheter đã được báo cáo từ 20 - 80%^[1]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hiện tượng viêm xảy ra ở 87% các bệnh nhân có nhân hóa trị từ 1-3 chu kỳ. Tỷ lệ này không khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới (p>0.05).

Chúng tôi ghi nhận hiện tượng viêm tĩnh mạch cấp tính theo quan sát xảy ra chủ yếu trong vòng 7 ngày tính từ ngày đầu tiên đặt catheter truyền hóa trị. Diễn tiến làm thay đổi sắc tố và xơ cứng tĩnh mạch nông khi hiện tượng viêm cấp tính qua đi. Sự hồi phục của tĩnh mạch nông xảy ra trong vòng 3 tuần đối với viêm độ 1, 2, và khó hồi phục hoàn toàn ở viêm độ 3. Trong nghiên cứu của chúng tôi có ghi nhận tình trạng tăng sắc tố tĩnh mạch nông không triệu chứng gặp ở 4 catheter vào chu kỳ đầu tiên (Hình A). Đây là tình trạng viêm nhẹ thành mạch chưa gây ra triệu chứng lâm sàng nhưng làm thay đổi sắc tố tĩnh mạch về sau.

Tỷ lệ viêm tĩnh mạch tăng lên theo số chu kỳ hóa trị nhận được. Bệnh nhân càng nhận được nhiều chu kỳ thì tỷ lệ này tăng lên và mức độ viêm cũng tăng lên. Trong nghiên cứu này, mặc dù không phải tất cả các bệnh nhân đều nhận được số chu kỳ giống nhau, tuy nhiên biểu đồ 2 cho thấy hiện tượng viêm xảy ra có quan hệ tuyến tính với số chu kỳ nhận được.

Mức độ viêm ghi nhận cũng thay đổi dựa vào số chu kỳ mà bệnh nhân nhận được. Mặc dù 87% bệnh nhân nhận hóa trị có diễn tiến viêm cấp tính mạch, tuy nhiên hầu hết đều ở mức độ nhẹ và chưa yêu cầu phải can thiệp. Các triệu chứng chủ yếu được ghi nhận chủ yếu bao gồm đau tại chỗ, đỏ nhẹ, sưng nề nhẹ (Độ 1-2) gặp ở hầu hết các bệnh nhân có hóa trị. Độ 3 (đau dọc theo đường đi tĩnh mạch, đỏ da, sưng nề vùng truyền hóa chất) gặp ở 2 bệnh nhân nữ, và cả 2 đều nhận được 3 chu kỳ hóa trị. Chúng tôi sử dụng Diclofenac gel bôi tại chỗ 2 lần mỗi ngày và ghi nhận giảm triệu chứng sưng nề, đau vùng hóa trị và giảm hiện tượng thay đổi sắc tố tĩnh mạch sau đó. Chúng tôi cần cơ mẫu lớn hơn để xác định xem liệu có mối liên quan giữa hiện tượng viêm tĩnh mạch ngoại biên với giới tính nữ.

Chúng tôi không quan sát thấy hiện tượng viêm tĩnh mạch độ 4 (các triệu chứng độ 3 kèm viêm xơ tĩnh mạch sờ được) và độ 5 (có mủ, sốt do viêm tĩnh mạch ngoại biên). Theo các báo cáo y văn, việc phối hợp 2 hóa chất Cisplatin và 5FU thường gây viêm tĩnh mạch cho bệnh nhân^[1]. Trong đó việc truyền 5FU liều cao kéo dài trong 4 ngày liên tiếp thường làm tĩnh mạch viêm và gây xơ hóa, mức độ 3 trở lên^[2]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng bơm truyền áp lực tự động để đưa 5FU vào cơ thể liên tục trong 96h, nhằm mục đích đưa liều hóa trị tối thiểu nhất có thể qua tĩnh mạch ngoại biên. Hơn nữa catheter được chăm sóc khá chu đáo, quan sát tích cực với băng keo trong mỗi ngày, giữ vệ sinh tốt, thời gian lưu catheter dưới 72h (96%) và điều trị

được thực hiện kịp thời khi cần thiết là các yếu tố giúp cải thiện mức độ viêm tĩnh mạch ngoại biên.

Ưu điểm nghiên cứu là ghi nhận và phân độ được tình trạng viêm tĩnh mạch ngoại biên do hóa trị theo thang điểm VIP score, và là báo cáo đầu tiên được thực hiện tại khoa xạ trị đầu cổ của Bệnh viện Ung Bướu. Tuy nhiên với số lượng bệnh nhân được theo dõi khiêm tốn, nên cần số bệnh nhân lớn hơn để có thể đưa ra được các mối liên quan cụ thể.

KẾT LUẬN

Viêm tĩnh mạch ngoại biên do hóa trị dẫn đầu với Cisplatin và 5FU từ 1 - 3 chu kì gặp ở 87%. Mức độ viêm tăng lên theo chu kì hóa trị, hầu hết độ nhẹ (độ 1 - 2) là chủ yếu. Sử dụng bơm áp lực liên tục đối với 5FU và chăm sóc catheter tốt cho thấy hiệu quả cải thiện mức độ viêm tĩnh mạch ngoại biên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. Verweij và các cộng sự. (1989), "Induction chemotherapy with cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil in locally far-advanced head and neck cancer", *Am J Clin Oncol.* 12(5), tr. 420-4.
 2. S. G. Biswal và R. D. Mehta (2018), "Cutaneous Adverse Reactions of Chemotherapy in Cancer Patients: A Clinicoepidemiological Study", *Indian J Dermatol.* 63(1), tr. 41-6.
- R. Higginson và A. Parry (2011), "Phlebitis: treatment, care and prevention", *Nurs Times.* 107(36), tr. 18-21.

CHĂM SÓC AN TOÀN CHO BỆNH NHÂN LYMPHÔM KHÔNG HODGKIN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ RITUXIMAB TRUYỀN TĨNH MẠCH ĐƠN THUẦN HAY PHỐI HỢP HÓA TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

NGUYỄN LA MAI HOAN¹, NGUYỄN HỒNG HẢI², LƯU HÙNG VŨ³, PHẠM XUÂN DŨNG⁴

TÓM TẮT

Rituximab là một loại thuốc mới (kháng thể kháng CD20) gần đây được sử dụng trong điều trị bệnh lý Lymphôm Không Hodgkin (LKH). Trong năm 2017, có 348 bệnh nhân LKH đã được sử dụng Rituximab truyền tĩnh mạch đơn thuần hay phối hợp với hóa trị tại Bệnh viện Ung Bướu (BVUB). Chúng tôi xem lại y văn, đồng thời đối chiếu với 348 trường hợp thực tế trên. Từ đó rút ra những kinh nghiệm hầu hết giúp cho việc chăm sóc bệnh nhân LKH được sử dụng Rituximab ngày một tốt hơn trong tương lai.

ABSTRACT

Caring for the safety of the patients with non-hodgkin's lymphoma treated with Rituximab alone or combined chemotherapy by perfusion intravenous at HCM City Oncology Hospital

Rituximab is a new drug (anti-CD20 antibody) that is used nearly in treatment of Non-Hodgkin's Lymphomas (NHL). There were 348 NHL patients who received Rituximab alone or combined chemotherapy by perfusion intravenous (PIV) at HCM City Oncology Hospital in the year 2017. We reviewed medical literature, then we compared to 348 these cases. Finally, we resulted from experiences that assist in the case of NHL patients who received Rituximab by PIV will be better in the future.

MỞ ĐẦU

Trong khoảng hai thập niên gần đây, một loại thuốc mới trong điều trị ung thư thường đề cập đến: Đó là Rituximab. Rituximab là 1 kháng thể kháng CD 20, đặc hiệu cho tế bào lymphô B và là kháng thể đơn dòng đầu tiên được Cục quản lý Dược và Thực Phẩm Mỹ chấp nhận sử dụng trong điều trị ung thư ở người (năm 1997). Khi sử dụng Rituximab, người ta gọi là liệu pháp nhắm trúng đích (vì thuốc đặc hiệu cho lymphôm B) hay còn gọi là miễn dịch liệu pháp (do có sự kết hợp kháng nguyên, tức CD20 nằm trên tế bào lymphô B và kháng thể, tức thuốc Rituximab). Rituximab có thể sử dụng đơn độc nhưng thường kết hợp với hóa trị để làm tăng tỉ lệ đáp ứng trên bệnh nhân lymphôm không Hodgkin, tùy thuộc vào loại giải phẫu bệnh.

Y VĂN VÀ ĐỐI CHIẾU THỰC TẾ

Rituximab là gì?

Rituximab là kháng thể đơn dòng đầu tiên được chấp thuận trong điều trị ung thư ở Mỹ. Rituximab thường được lấy từ những thành phần của chuột và kháng thể người, sau đó được tạo ra bằng công nghệ tái tổ hợp DNA. Những kháng thể đơn dòng giống như Rituximab thường xuất phát từ những tế bào sinh kháng thể đơn dòng và chỉ gắn kết với một kháng nguyên duy nhất.

Tên biệt dược của Rituximab

Ở Mỹ: Tên gọi là Rituxan®, do công ty Genentech và Biogen-Idec sản xuất.

Ở Châu Âu: Tên gọi là Mabthera®, do công ty Roche sản xuất.

Gần đây có rituximab biosimilar (sinh học tương tự): Reditux®, công ty Dr Reddy và Acellbia®, công ty Biocad.

¹ ĐĐCKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSCKII. Phó Trưởng Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

⁴ TS.BSCKII. Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, Trưởng Bộ môn Ung Bướu Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

Chỉ định Rituximab

Điều trị bước 1 cho LKH tế bào B, dạng nang, CD20(+): phối hợp với hóa trị: R-CVP/R-CHOP/R-CEOP/R-CDOP x 4-6 chu kỳ.

Điều trị củng cố LKH tế bào B, grab thấp, CD20(+) đạt đáp ứng một phần hay đáp ứng hoàn toàn sau khi hóa trị bước 1: R duy trì mỗi 2 tháng trong 2 năm.

Điều trị bước 2 LKH tế bào B, dạng nang hay grab thấp CD20(+) tái phát hay tiến triển: BR/R-CVP/R-CHOP/R-CEOP/R-CDOP x 6 chu kỳ.

Điều trị củng cố LKH tế bào B, grab thấp, CD20(+) đạt đáp ứng một phần hay đáp ứng hoàn toàn sau khi hóa trị bước 2: R duy trì mỗi 3 tháng trong 2 năm.

Điều trị bước 1 cho LKH lan tỏa tế bào B lớn, CD 20(+): phối hợp với hóa trị: R-CVP/R-CHOP/R-CEOP/R-CDOP x 6 chu kỳ.

Điều trị bước 2 cho LKH lan tỏa tế bào B lớn, CD 20(+): phối hợp với hóa trị cứu vớt: R-IMVP16/R-DHAP/R-ESHAP/R-EPOCH x 6 chu kỳ.

Cơ chế hoạt động của Rituximab

Rituximab gắn kết đặc hiệu với CD20, một protein có trên bề mặt của tế bào B trưởng thành và tế bào tiền B cả bình thường và lẫn ác tính; >90% LKH tế bào có biểu hiện CD 20(+). Các tế bào gốc hay tương bào thì không ảnh hưởng vì không có kháng nguyên CD20.

Khi gắn kết với CD20, Rituximab dẫn đến phân hủy bursin theo nhiều cơ chế: Lôi kéo hệ miễn dịch cơ thể giết những tế bào B CD20(+) qua cơ chế trung gian tế bào, cơ chế bổ thể hay thúc đẩy tế bào chết theo lập trình.

Dược động học của Rituximab

Nồng độ trong huyết thanh và thời gian bán hủy của Rituximab tỉ lệ với liều đưa vào. Ở liều 375mg/m²x4 lần mỗi tuần thì thời gian bán hủy trung bình là 76 giờ sau lần truyền đầu tiên và 205 giờ sau lần truyền thứ 4. Sau khi chấm dứt điều trị, tế bào B bắt đầu phục hồi sau khoảng 6 tháng và trở về bình thường sau 12 tháng.

Độ an toàn của Rituximab

Rituximab có thể đi kèm với phản ứng chết người, hội chứng tan bursin, phản ứng da-cơ trầm trọng, tái kích hoạt viêm gan siêu vi B gây viêm gan tối cấp, bệnh lý tim mạch, độc tính thận, tắc hay thủng ruột.

Một vài trường hợp ít gặp của phản ứng truyền chết người đã được báo cáo, bao gồm: thiếu oxy,

thâm nhiễm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, nhồi máu cơ tim hay sốc tim. Khoảng 80% phản ứng truyền chết người gặp ở lần truyền đầu tiên.

Dữ liệu an toàn của Rituximab được lấy từ 1.606 bệnh nhân LKH được sử dụng đơn độc hay phối hợp cho thấy rằng: Nhờ vào sự giám sát chặt chẽ, những phản ứng phụ thường gặp nhất là phản ứng trong khi truyền (sốt, đau họng từ mức độ nhẹ đến vừa). Giảm tế bào B chiếm 70-80%; giảm tế bào độ 3-độ 4 chiếm 48% bao gồm giảm tế bào lymphô (40%), giảm bạch cầu đa nhân trung tính (6%), giảm bạch cầu (4%), thiếu máu (3%), giảm tiểu cầu (2%). Bệnh nhân có biến cố về hô hấp chiếm 38%: ho, viêm mũi, co thắt phế quản, khó thở và viêm xoang. Có 1,1% bệnh nhân xuất hiện kháng thể kháng kháng thể khảm ở người. Ít gặp hơn (1-5% bệnh nhân) là kích động, phù, bệnh lý thần kinh, dị cảm.

Rituximab được xếp vào nhóm C đối với phụ nữ mang thai. Ở trẻ em thì độ an toàn và tính hiệu quả chưa được chứng minh.

Tại BVUB, qua 348 bệnh nhân sử dụng Rituximab chúng tôi nhận thấy có các tác dụng phụ theo bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Các tác dụng phụ của 348 bệnh nhân LKH sử dụng Rituximab đơn thuần hay phối hợp hóa trị

Tác dụng phụ	Số trường hợp (%)	Xảy ra ở lần truyền
Sốc phản vệ	0	
Bệnh lý tim mạch: tăng huyết áp, thiếu máu cơ tim	12 (3,5)	1, 2 và 3
Nghẹt mũi	29 (8,3)	1, 2
Hô hấp		
Đau họng	25 (7,1)	1, 2
Cảm giác khó thở	15 (4,3)	1
Giảm bạch cầu hạt (độ 1-4)	156 (44,8)	1-6
Thiếu máu (độ 1-4)	34 (9,7)	1, 2, 3
Giảm tiểu cầu (độ 1-4)	25 (7,1)	1, 2, 3
Bệnh lý thần kinh (độ 1-2), không có độ 3-4	185 (53,1)	1-6

Nhận xét: Đa số các tác dụng phụ xảy ra ở chu kỳ 1 và 100% trường hợp rituximab phối hợp với hóa trị. Hai tác dụng phụ quan trọng xảy ra với tần suất cao: giảm bạch cầu hạt (44,8%) và bệnh lý thần kinh độ 1-2 (53,1%). Đề nghị: theo dõi sát CTM, chính G-CSF phòng ngừa giảm bạch cầu hạt nguyên phát, giảm liều vincristine ở người già trên 65 tuổi ngay sau đợt truyền rituximab và hóa chất đầu tiên.

Liều lượng sử dụng

Đối với lymphôm tế bào B lớn lan tỏa, CD 20(+), liều Rituximab là 375mg/m² sử dụng vào ngày 1 trước khi hóa trị CHOP hay các phác đồ khác.

An toàn trước khi truyền: Chuẩn bị kỹ các thuốc hạ sốt và kháng dị ứng

Rituximab nên truyền tĩnh mạch trước các hóa chất khác.

Rút thể tích Rituximab cần truyền và pha vào 250ml NaCl 0,9% hay Glucose 5%, chú ý nghiêng chai và bơm nhẹ nhàng vào để pha vì nếu mạnh cũng sẽ có bọt.

Chú ý bệnh nhân cần được dặn dò trước đó phải uống acetaminophen (paracetamol) và antihistamin (Diphenhydramin). Do các biến cố dị ứng có thể xảy ra 2 ngày sau khi truyền nên tối thiểu bệnh nhân phải uống acetaminophen và antihistamin trong 3 ngày (ngày truyền và 2 ngày sau đó).

Tại BVUB, có trường hợp đầu tiên do chưa có kinh nghiệm nên chai dịch truyền có 1 lớp bọt, sau đó truyền phải bỏ trước khi lớp bọt này xuống đáy.

An toàn trong khi truyền: Chính tốc độ và theo dõi (quan trọng ở lần truyền đầu tiên)

Lần truyền đầu tiên: 50mg/giờ, tăng tốc độ lên 50mg/giờ mỗi 30 phút tối đa 400mg/giờ nếu không có biến cố xảy ra. Nếu tác dụng ngoại ý xảy ra tạm thời truyền chậm hoặc ngưng truyền. Khi các triệu chứng cải thiện tiếp tục truyền với tốc độ phân nửa. Ở lần truyền thứ hai trở đi: truyền 100mg/giờ, tăng 100mg/giờ mỗi 30 phút tối đa 400mg/giờ. Theo một số tác giả ở những lần truyền sau này khá an toàn với thời gian truyền là 30 phút.

Theo dõi trong khi truyền và sau khi ngưng truyền 2 giờ. Cần có sẵn thuốc điều trị các phản ứng quá mẫn như Adrenaline, Hydrocortione, Diaphylline, Chlorphenirame... Ngưng truyền nếu hiện loạn nhịp tim tăng, những lần truyền sau theo dõi sát về tim mạch. Thận trọng ở những người có bệnh tim như nhịp tim nặng, những lần truyền sau theo dõi sát tim mạch. Thận trọng ở những người có bệnh tim trước đó hay bạch cầu hạt <1.500/mm³ hay tiểu cầu

<75.000/mm³. Chú ý hạ áp có thể xảy ra thoáng qua nên dặn bệnh nhân ngưng uống thuốc hạ áp 12 giờ trước và trong khi truyền.

Chú ý sau khi truyền hết dung dịch Rituximab, trước khi chuyển qua truyền các hóa chất khác thì nên cho chảy 100ml NaCl 0,9% hay Glucose 5% để tráng đường dây, tránh có phản ứng xảy ra.

Tại BVUB, theo kinh nghiệm của chúng tôi: Quan trọng ở lần truyền đầu tiên, trong giờ đầu chỉ truyền 10 giọt/ phút, giờ thứ hai truyền 20 giọt/phút và giờ thứ ba và thứ tư truyền 30-40 giọt/phút. Cả 3 trường hợp xảy ra biến cố nghẹt mũi và đỏ bừng mặt do truyền giờ thứ hai tăng >20 giọt/phút. Ở những lần truyền sau thì giờ đầu 20 giọt/phút, giờ thứ hai 30 giọt/phút, giờ kế tiếp là 40 giọt/phút.

KẾT LUẬN

Do số trường hợp sử dụng Rituximab còn chưa nhiều, dù hiện tại chưa có biến chứng nào đáng kể nhưng cũng phải hết sức thận trọng, nhất là trong khi truyền. Việc tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc chính như trên đây đã đề cập, thiết nghĩ làm hạn chế các biến cố xảy ra, đem lại sự an toàn tối đa cho bệnh nhân. Với liệu pháp truyền Rituximab, vai trò của người Điều dưỡng chuyên về hóa trị được nâng lên một mức, do đó cần thiết phải được đào tạo và huấn luyện kỹ năng để việc chăm sóc và theo dõi bệnh nhân LKH ngày càng tốt hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Corey P, Go R., Schaper A. et al (2007) "A nurse can safely deliver rituximab over 90 minutes", Oncology Nursing Forum 34 (2), pp.1210-1210.
2. Douglas D. (2007) Rapid Rituximab Infusion Practical in Lymphoma Patients", Blod, Vol 109, pp. 4171-4173.
3. Genentech and Biogen –Iddec, "Question and answer about rituxan", www. Rituxan.com/ lymphoma
4. Kimby E. (2006), Cancer Treatment Review, July 27, (Epub ahead of print).

BÁO CÁO LOẠT CA ĐẶT ĐƯỜNG TIÊM DƯỚI DA DUY TRÌ TRONG CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

HOÀNG THỊ MỘNG HUYỀN,¹ ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH², PHẠM THANH HUYỀN³,
TRỊNH HỒNG GẮM³, NGUYỄN THỊ TUYẾT ANGA³, TRẦN KIM NGUYỄN³,
LÊ NHẬT THANH TUYỀN³, NGUYỄN THỊ HỒNG YẾN³, LÊ THỊ THANH LANG³,
BÙI THỊ HOÀNG YẾN³, NGUYỄN THỊ THÚY AN³, NGUYỄN NGỌC HƯƠNG THẢO⁴,
PHAN ĐỖ PHƯƠNG THẢO⁴, QUÁCH THANH KHÁNH⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả, tiện lợi và an toàn trong sử dụng kỹ thuật đặt đường tiêm dưới da (TDD) duy trì nhiều ngày trong Chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) cho người ung thư (UT).

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt ca với 8 ca lâm sàng BNUT điều trị tại khoa CSGN, BVUB TP. HCM từ tháng 6-9/2018. Sử dụng phiếu khảo sát để thu thập số liệu. Thống kê mô tả được sử dụng để phân tích số liệu.

Kết quả:

TDD duy trì nhiều ngày có thể sử dụng cho bất kỳ BN ở mọi lứa tuổi, tuổi, mọi chẩn đoán và mọi chỉ số KPS, đặc biệt là với KPS thấp (30-50) khi BN có chỉ định kiểm soát các triệu chứng khó chịu và bị giới hạn việc dùng thuốc bằng đường uống.

Tính hiệu quả trong kiểm soát triệu chứng trên BN đạt mức độ cao (87.5%).

Không ghi nhận tai biến tại chỗ, tính an toàn trên BN đạt mức độ cao (100%).

Tính an toàn khi thực hiện kỹ thuật trên thân nhân BN đạt mức độ cao (87.5%).

Tính tiện lợi trên BN và thân nhân BN đạt mức độ cao (87.5%-100%).

Kết luận/ Kiến nghị:

Tính hiệu quả, an toàn, tiện lợi trên BN đạt mức độ cao.

Tính an toàn, tiện lợi trên thân nhân BN đạt mức độ cao.

Cần thiết phải có một nghiên cứu cụ thể, khoa học với cỡ mẫu lớn hơn để kết quả thu gặt được mang tính thuyết phục.

Bệnh viện cần thiết có chương trình tập huấn trong bệnh viện để tất cả các ĐD biết rõ quy trình, kỹ thuật và hoàn toàn yên tâm trong thực hành lâm sàng CSGN đặc biệt là chăm sóc các BN cận tử, khi việc đưa thuốc vào cơ thể thông qua đường uống bị giới hạn nhằm kiểm soát tốt các triệu chứng cuối đời, nâng cao hiệu quả, chất lượng sống cho từng người bệnh.

ABSTRACT

Continuous subcutaneous injection in palliative care: Case series

Objective: To access efficiency and convenience, safety in continuous subcutaneous injection in palliative care for cancer patients.

¹ ĐDCKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

³ ĐD Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ ThS.BS. Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ ThS.BSCKII. Trưởng Phòng kế hoạch tổng hợp, kiêm Trưởng Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Method: A descriptive study conducted on 8 inpatients at Palliative Care Department at Oncology hospital in Ho Chi Minh City. Questionnaire was used for data collection. Descriptive statistic were used for data analysis.

Results:

Continuous subcutaneous injection can be applied for any patient who has indications for pain control and symptoms relief, especially when oral route is limited.

As for patients, efficiency in symptom control was high (87.5%), No local complication was observed so safety was high (100%).

When patient's family perform the technique, safety was high (87.5%).

Convenience seen in patients and their families was high (87.5% - 100%).

Conclusion/implication: Efficiency in symptom control, convenience and safety seen in patients was high with no complication was recorded. As for their families, safety and convenience was high.

A more descriptive, more scientific with bigger sample study need to be launched for more convincing results.

Furthermore, more training programs for nurses to get to know the procedures, techniques, and completely confident in clinical palliative care, especially in end of life care, when oral route is limited.

Keywords: Continuous subcutaneous injection, Palliative Care, syringe driver.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chăm sóc giảm nhẹ (Palliative care, CSGN) là một lĩnh vực y học mới rất được quan tâm hiện nay, và đặc biệt cần thiết trong lĩnh vực điều trị ung thư (UT). Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), CSGN là một phần thiết yếu của việc chăm sóc điều dưỡng (ĐD) góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân (BN)^[1].

Mục tiêu của CSGN là kiểm soát triệu chứng bởi sự kết hợp các biện pháp dùng thuốc và không dùng thuốc. Mục tiêu này đã đạt được sự đồng thuận về các thuốc thiết yếu để điều trị các triệu chứng cụ thể, được biên dịch xuất bản bởi Hiệp hội Quốc tế về Hospice và Chăm sóc giảm nhẹ (IAHPC)^[2].

Trong CSGN và chăm sóc BN hấp hối, việc quản lý các triệu chứng phức tạp ở BN giai đoạn cuối đời phải thường xuyên và kiểm soát tốt, thông qua việc dùng thuốc bằng đường uống hay đường tiêm chích nhưng đều phải đáng tin cậy, hiệu quả và không nặng nề đối với từng BN. CSGN được cung cấp theo nhu cầu của từng cá nhân^[1], có thể tính bằng ngày, tuần hoặc tháng trước khi chết và phải luôn sẵn có ở bất cứ nơi nào như trong bệnh viện, tại nhà người bệnh hay viện dưỡng lão.

Vi nhiều lý do, dùng thuốc bằng đường uống có thể bị giới hạn ở các bệnh nhân do giai đoạn bệnh lý như buồn nôn, nôn ói, nuốt khó, rối loạn tri giác^[3,4]... Việc sử dụng thuốc bằng đường tiêm dưới da duy trì nhiều ngày là thực hành chung trong CSGN để điều trị đau và các triệu chứng khác khi các đường dùng

thuốc khác không còn thích hợp hoặc không hiệu quả^[1] và được áp dụng rộng rãi cho nhiều đối tượng, không phải chỉ cho những người bệnh đang hấp hối. TDD duy trì nhiều ngày đã trở thành một phần quan trọng của việc chăm sóc để đảm bảo sự thoải mái cho nhiều BN^[5], nâng cao chất lượng chăm sóc^[3]. Chính vì thế, chúng tôi đã triển khai thực hành lâm sàng đặt đường TDD duy trì nhiều ngày trên các BNUT điều trị tại khoa CSGN, BVUB TP. HCM” theo hướng dẫn của Hiệp hội Quốc tế về Hospice và Chăm sóc giảm nhẹ (IAHPC) để đánh giá tính hiệu quả, an toàn và tiện lợi trong công tác chăm sóc BN giai đoạn cuối.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca với 8 ca lâm sàng BNUT điều trị tại khoa CSGN, BVUB TP.HCM từ tháng 6-9/ 2018. Sử dụng phiếu khảo sát để thu thập số liệu. Thống kê mô tả được sử dụng để phân tích số liệu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Các BNUT điều trị tại khoa CSGN, BVUB cần thiết kiểm soát các triệu chứng nhưng không thể dùng thuốc qua đường miệng, có rối loạn tri giác hoặc/ và CSGN cuối đời.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca

Tiến hành nghiên cứu và đánh giá kết quả: Ghi nhận thông tin lâm sàng từ hồ sơ bệnh án và các phiếu khảo sát về đặc điểm nhân khẩu học: tuổi, giới, chỉ số hoạt động cơ thể (KPS), chẩn đoán.

ĐIỀU DƯỠNG - CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

Các đánh giá chủ quan từ BN và thân nhân BN về sự thoải mái, tính hiệu quả, an toàn, tiện lợi, mức độ lo lắng... Một số các thông tin do ĐD đánh giá: lý do đặt kim, tri giác BN, tai biến tại chỗ, thời gian lưu kim, lý do thay kim, các loại thuốc dùng, thời gian lưu kim.

Kết quả

Thông tin của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Bảng 1 cho thấy độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 66, ($\bar{X} = 66.5$ SD= 16.2) tuổi từ 70-90 chiếm tỉ lệ cao nhất (60%). BN nữ 62.5%; BN nam 37.5%. Chẩn đoán bị UT cho các loại bệnh phổi, gan, tụy, đại tràng, hốc mũi, dạ dày từ 1-2 trường hợp. KPS 50 chiếm tỉ lệ cao nhất 37.5%, KPS 30-40 và 70 chiếm 25%, thấp nhất là KPS 60 chiếm 12.5%.

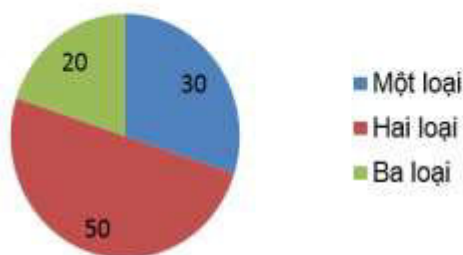
Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu về giới tính, tuổi, chẩn đoán, KPS (n=8)

Biến số	Tần số	Tỷ lệ (%)	
Giới	Nam	3	37.5
	Nữ	5	62.5
Tuổi	<50	2	25.0
	50-70	2	25.0

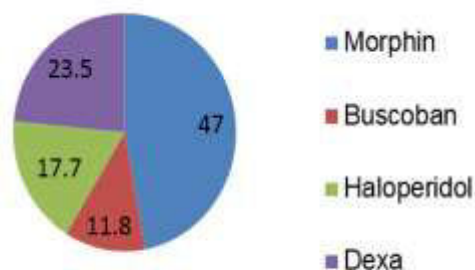
Loại thuốc dùng (n=8)

Nhận xét:

Biểu đồ 1,2, cho thấy BN dùng 2 loại thuốc chiếm tỉ lệ cao nhất 50%, dùng 1 loại là 30% và dùng 3 loại là 20%, trong đó sử dụng Morphin 47%, Dexamethasone 23.5%, Haloperidol 17.7%, Buscopan là thấp nhất 11.8%.



Biểu đồ 1: Tổng số loại thuốc dùng



Biểu đồ 2: Tỷ lệ số loại thuốc dùng

	70-90	4	50.0
X = 66.5 , SD = 16.2)	Min - Max	41-84	
Chẩn đoán	Phổi	1	12.5
	Đại tràng	2	25.0
	Gan	1	12.5
	Tụy	2	25.0
	Hốc mũi	1	12.5
	Dạ dày	1	12.5
Chỉ số hoạt động cơ thể (KPS)	30-40	2	25.0
	50	3	37.5

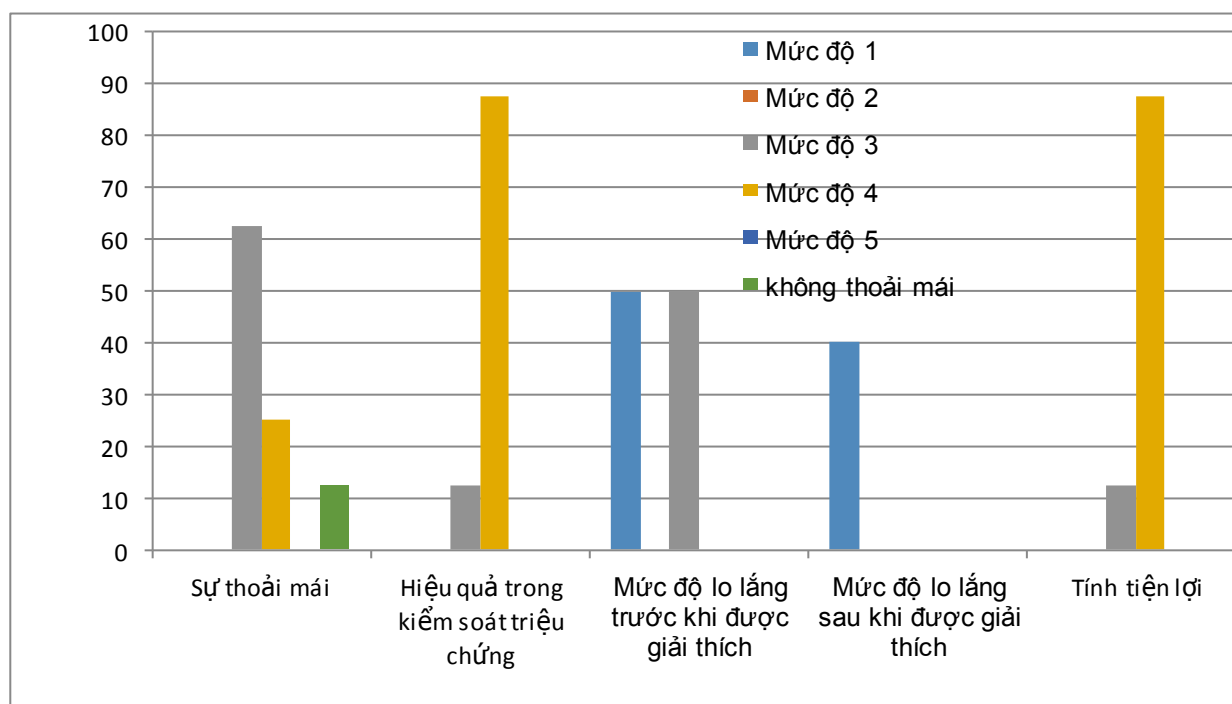
Bảng 2. Mô tả tỉ lệ thuốc dùng, số ngày đặt kim và lý do đặt kim (n = 8)

	Tần suất	Tỉ lệ	Chỉ định	Liều dùng
Morphin 10mg	8/8	100%	Kiểm soát khó thở, đau,	3 – 24mg/ngày
Buscopan	2/8	25%	Thở khó khè, tăng tiết đàm nhớt	1-2 ống/ ngày
Haloperidon 2mg	3/8	37.5%	Mê sảng	1 -4 ống/ ngày
Dexa 4mg	4/8	50%	????	1-2 ống/ ngày
Lý do đặt kim (n=8)				
Không dùng đường miệng	2/8	25%		
Rối loạn tri giác	3/8	37.5%		
Chăm sóc cuối đời	8/8	100%		
Số ngày TDD 2-18 ngày				

Nhận xét:

Bảng 2 cho thấy 100% BN đều sử dụng Morphin qua đường TDD duy trì; 50% BN có dùng thêm Dexa; Buscopan và Haloperidol được sử dụng với tỉ lệ thấp hơn (25% và 37.5%). 100% BN đặt đường TDD duy trì để kiểm soát triệu chứng cuối đời (đau, khó thở, khò khè, tăng tiết đàm nhớt, tiếng nấc hấp hối, mê sảng... Số ngày TDD từ 2-18 ngày.

Đánh giá chủ quan từ BN (n=8)

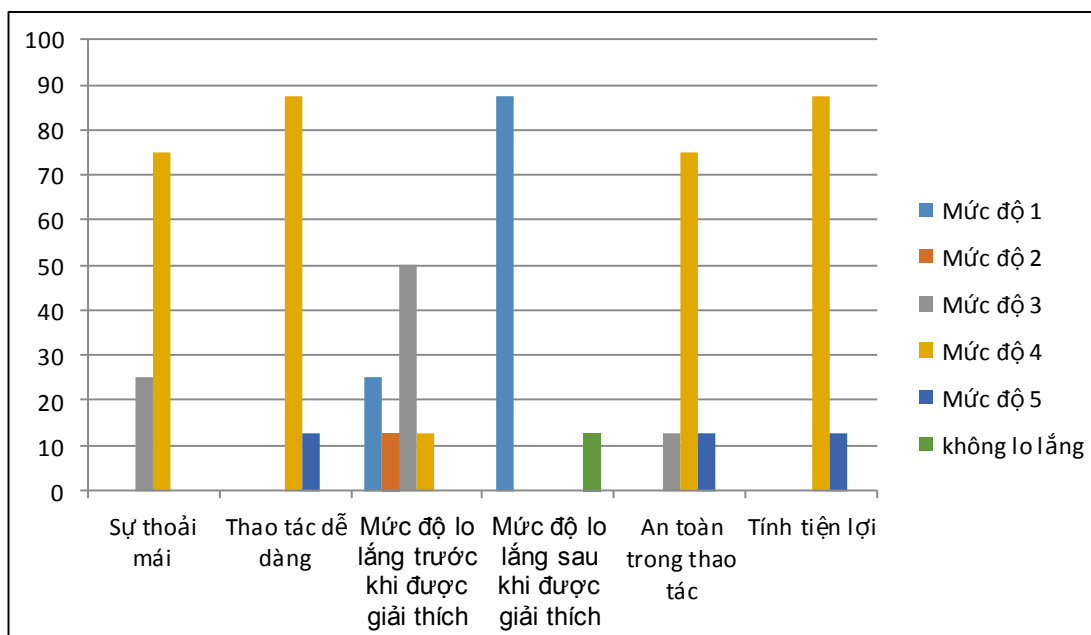


Biểu đồ 3. Đánh giá chủ quan từ BN

Nhận xét

Biểu đồ 3 cho thấy BN cảm thấy thoải mái khi sử dụng kỹ thuật TDD duy trì nhiều ngày đến 25% ở mức độ 4 và 62.5% ở mức độ 3; có 12.5% BN không cảm thấy thoải mái. Hiệu quả trong kiểm soát triệu chứng ghi nhận được trên BN là 87.5% ở mức độ 4; 12.5% ở mức độ 3. Có đến 50% lo lắng trước khi được giải thích ở mức độ 3 và 50% ở mức độ 1. Sau khi được giải thích thì chỉ còn 40% lo lắng ở mức độ 1. Tính tiện lợi gần 90% ở mức độ 4.

Đánh giá chủ quan từ thân nhân BN (n=8)

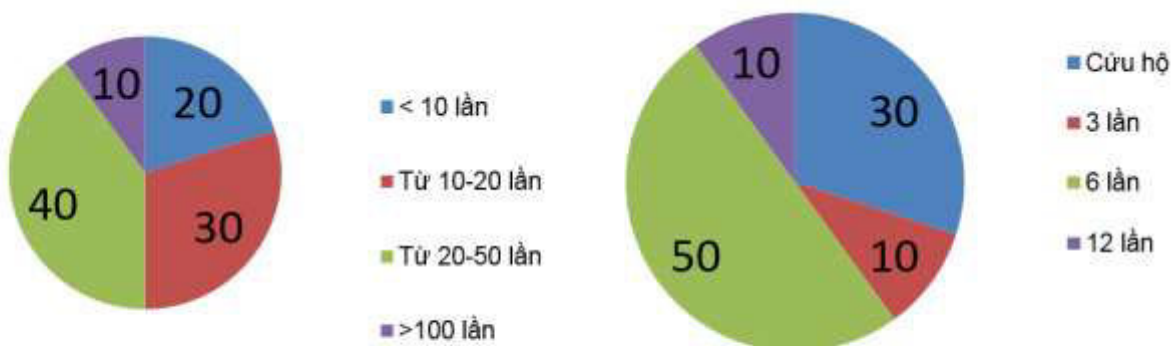


Biểu đồ 4. Đánh giá chủ quan từ thân nhân

Nhận xét

Biểu đồ 4 cho thấy thân nhân BN cảm thấy thoải mái khi sử dụng kỹ thuật TDD duy trì nhiều ngày đến 75% ở mức độ 4 và 25% ở mức độ 3. Việc thao tác dễ dàng đạt đến 100% ở mức độ 4 đến 5. Có đến 462.5 lo lắng trước khi được giải thích ở mức độ 3 đến 4 và sau khi được giải thích thì chỉ còn lo lắng ở mức độ 1 (87.5%). Tính an toàn trong thực hiện kỹ thuật 87.5% ở mức độ 4 đến 5, 12.5% đạt mức độ 3. Tính tiện lợi đạt 100% ở mức độ 4 đến 5.

Số lần TDD/ ngày và tổng số lần TDD (n=8)



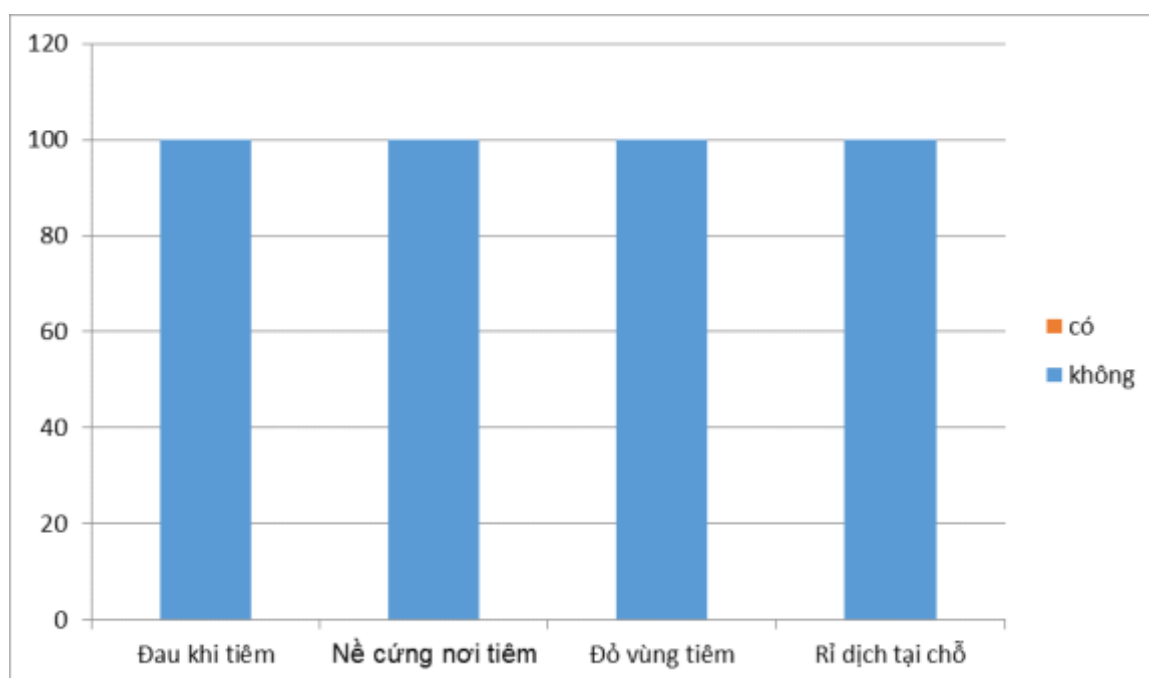
Biểu đồ 5. Tổng số lần TDD

Biểu đồ 6. Tổng số lần TDD/ ngày

Nhận xét:

Biểu đồ 5, 6 cho thấy số lần TDD/ ngày cao nhất là 6 lần đạt 50%, cá biệt có 10% TDD đến 12 lần/ ngày. Số BN sử dụng đường TDD cho mục đích cứu hộ cũng khá cao 30%. Tổng số lần BN sử dụng cho việc TDD để kiểm soát triệu chứng cao nhất từ 20-50 lần (40%), ít nhất là >100 lần (10%).

Tai biến tại chỗ (n=8)



Biểu đồ 7. Tai biến tại chỗ

Nhận xét: Biểu đồ 7 ghi nhận không có tai biến tại chỗ trên 8 ca lâm sàng.

Bảng 3. Số lần thay kim và số ngày thay kim (n=8)

		Tần số	Tỉ lệ	Lý do
Số ngày thay kim	Không thay	5	62.5	BN tử vong
	3-5 ngày	1	12.5	Định kỳ
	6-8 ngày	2	25.0	Định kỳ
Số lần thay kim	Không thay	5	62.5	BN tử vong
	2-4 lần	2	25.0	
	5-7 lần	1	12.5	
Loại kim sử dụng	100%: kim luồn (catheter)			

Nhận xét:

Bảng 3 cho thấy có 5 trường hợp BN không thay kim do tử vong (62.5%), thời gian thay kim từ 6-8 ngày chiếm 25% và từ 3-5 ngày là 12.5%; Chỉ có 3/8 BN thay kim (37.5%). Loại kim sử dụng trong đặt đường TDD duy trì là kim luồn 100%.

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng BN nữ cao hơn nam (62.5% và 37.5%) với độ tuổi từ 70-90 chiếm tỉ lệ cao nhất 50%, thấp nhất là 41 tuổi và cao nhất là 84 tuổi; chỉ số Karnofski (KPS) cao nhất là 50 chiếm 37.5%, KPS 30-40 và 70 chiếm 25%.

Chẩn đoán UT đường tiêu hóa (75%) tương đồng với nghiên cứu của Koivu và CS trên 138 BN ung thư phổ biến nhất là ung thư dạ dày-ruột (33%)^[6]. Điều này cho thấy kỹ thuật TDD duy trì nhiều ngày có thể sử dụng cho bất kỳ BN ở mọi giới, mọi lứa tuổi, mọi chẩn đoán và mọi chỉ số KPS, đặc biệt là với KPS thấp, tiên lượng tử vong, có chỉ định kiểm soát các triệu chứng khó chịu cuối đời và giới hạn trong dùng thuốc bằng đường uống, tương đồng với nghiên cứu của Koivu và CS tại Phần Lan 138 BN cần CSGN^[6].

BN dùng 2 loại thuốc chiếm tỉ lệ cao nhất 50%, 1 loại là 30% và 3 loại là 20% trong đó sử dụng Morphin cho tất cả các trường hợp (8/8 – đạt 100%), nghiên cứu của Koivu và CS là 89.9%^[6]. Dexamethasone, Haloperidol, Buscopan là các loại thuốc thường dùng, phù hợp trong CSGN^[7], các thuốc thường dùng trong NC của Masman là morphine, midazolam và haloperidol^[2]. Chỉ định đặt kim 100% BN để kiểm soát triệu chứng cuối đời (đau, khó thở, khô khè, tăng tiết đàm nhớt, tiếng nấc hấp hối, mê sảng... tương đồng nghiên cứu của Koivu^[6].

Morphin chỉ được cấp phép sử dụng trong tiêm truyền dưới da (TTDD, CSC1), không được cấp phép sử dụng trong TDD^[7]. Việc kiểm soát triệu chứng qua TDD trong CSGN được hỗ trợ bởi kinh nghiệm

thực hành lâm sàng và các nguồn tham khảo được chấp nhận như Sách giáo khoa Oxford về CSGN hoặc Danh mục CSGN^[1,2].

Mặc dù đường TDD được ưu tiên trong CSGN nhưng chưa được nghiên cứu một cách đầy đủ. Về opioid, chỉ là thử nghiệm lâm sàng nhỏ và hầu như không được kiểm soát ngẫu nhiên để so sánh với TTM hay tiêm bắp^[4,8,9]. Tuy vậy, trong một số nghiên cứu đường TDD vẫn được ưu tiên vì rủi ro biến chứng thấp.^[10]

Liều lượng thuốc dùng với Morphin là từ 3-24mg/ngày so sánh với Masman, 2015 là < 100mg/24h, là liều thấp đến trung bình. Điều này cho thấy, nhu cầu của từng bệnh nhân sẽ qui định liều lượng thuốc sử dụng^[2].

Đánh giá chủ quan về phía BN với mức độ thoải mái khi TDD duy trì nhiều ngày với mức độ trong bình (<75%), đặc biệt có 12.5% (1/8) BN hoàn toàn không cảm thấy thoải mái. Về hiệu quả kiểm soát triệu chứng ghi nhận được trên BN là mức độ cao (87.5%). Sự lo lắng ở BN được giải tỏa bớt sau khi được giải thích, chỉ còn 40% ở mức độ 1. Tính tiện lợi cũng đạt mức độ cao (87.5%).

NC cho thấy thân nhân BN cảm thấy thoải mái khi sử dụng kỹ thuật TDD duy trì nhiều ngày ở mức độ cao (=75%). Việc thao tác dễ dàng đạt đến 100% ở mức độ cao (4 đến 5). Tương tự như BN, khi được giải thích đúng mức sự lo lắng của thân nhân BN chỉ còn 40% ở mức độ 1. Tính an toàn và tiện lợi khi thực hiện kỹ thuật đạt mức độ cao (87.5%-100%).

Qua đánh giá chủ quan từ phía BN và thân nhân BN cho thấy nếu NVYT làm tốt công tác tư vấn cũng như hỗ trợ gia đình BN trong suốt quá trình lưu kim thì góp phần không nhỏ trong công tác cải thiện chất lượng sống của BN cũng như hỗ trợ một cách hiệu quả cho gia đình BN trong chăm sóc người thân của họ tại nhà ở giai đoạn cuối đồng thời cũng giảm áp lực công việc cho người ĐD.

Số lần TDD/ ngày cao nhất là 6 lần (4/4), cá biệt có 1 trường hợp là 12 lần/ ngày. Số BN sử dụng đường TDD cho mục đích cứu hộ cũng khá cao (3/8). Số lần thực hiện TDD cho BN để kiểm soát triệu chứng tới cá biệt lên đến >200 lần (1/8), trung bình từ 20-50 lần (4/4). Thời gian sử dụng đường TDD là 2-18 ngày ít hơn nghiên cứu của Koivu (2-376 ngày)^[6]. Như vậy, với việc đi lập lại một thao tác TDD, nếu chúng ta không đặt đường TDD duy trì nhiều ngày thì BN sẽ phải đau đớn khổ sở chịu đựng việc tiêm chích nhiều như thế nào.

Có 5/8 trường hợp (62.5%) BN không thay kim do tử vong (2-3 ngày). Số ngày lưu kim <14 ngày (100%), được tuân thủ theo hướng dẫn của Trung

tâm Nghiên cứu và Giáo dục CSGN của trường Đại học Queeslan, Úc.

Không có trường hợp nào gặp tai biến tại chỗ theo ghi nhận của loạt ca nghiên cứu, có thể do do lượng ca báo cáo nhỏ, thời gian lưu kim không dài (thời gian lưu kim có thể đến 14 ngày^[11] và 100% sử dụng kim lùn dưới da thay thế cho kim cánh bướm. Điều này tương đồng với nghiên cứu của Ross và cộng sự, 2002: Teflon cannulae có liên quan với việc giảm tai biến tại chỗ khi so sánh với kim cánh bướm bằng kim loại^[12] và việc sử dụng Dexa trong quá trình TDD cũng có thể làm giảm các tai biến tại chỗ dexamethasone^[1,13].

KẾT LUẬN

Qua thực hành lâm sàng 8 trường hợp sử dụng kỹ thuật TDD duy trì nhiều ngày trong CSGN cho BNUT giai đoạn muộn tại khoa CSGN, BVUB, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Việc TDD duy trì nhiều ngày có thể sử dụng cho bất kỳ BN ở mọi lứa tuổi, tuổi, mọi chẩn đoán và mọi chỉ số KPS, đặc biệt là với KPS thấp (30-50), tiên lượng tử vong, BN có chỉ định cần kiểm soát các triệu chứng khó chịu và giới hạn việc dùng thuốc bằng đường uống.

Các loại thuốc sử dụng trong TDD duy trì như Haloperidol, Buscopan, Dexa đều được cấp phép sử dụng trong TDD và TTDD; riêng Morphin, loại thuốc chủ yếu dùng trong CSGN thì chỉ có giấy phép sử dụng trong TTDD, việc TDD được hướng dẫn bởi Hiệp hội Quốc tế về Hospice và Chăm sóc giảm nhẹ (IAHPC) và rất nhiều quốc gia cũng tuân theo khuyến cáo này (Bỉ, Canada, Hà Lan, Phần Lan Úc...). 100% BN trong CSGN cuối đời có sử dụng Morphin và nhu cầu của từng bệnh nhân sẽ qui định liều lượng thuốc sử dụng.

2. Hiệu quả kiểm soát triệu chứng trên BN đạt mức độ cao.

3. Tính an toàn trên BN đạt mức độ cao, không ghi nhận tai biến tại chỗ (100%).

4. Tính an toàn khi thân nhân BN thực hiện kỹ thuật TDD đạt mức độ cao (87.5%).

5. Tính tiện lợi trên BN và thân nhân BN đạt mức độ cao (87.5%-100%).

Kiến nghị

Cần thiết phải có một nghiên cứu cụ thể, khoa học với cỡ mẫu lớn hơn để kết quả thu gặt được mang tính thuyết phục.

TDD một kỹ thuật ĐD đơn giản, dễ thực hiện nhưng rất hiệu quả trong kiểm soát đau và các triệu chứng khác cho BN, đặc biệt là BN cận tử, không

dùng thuốc qua đường miệng được. Các thuốc sử dụng đa số có giấy phép sử dụng và khuyến cáo sử dụng từ Hiệp hội Quốc tế về Hospice và Chăm sóc giảm nhẹ (IAHPC). Vì vậy, Bệnh viện cần thiết có chương trình tập huấn trong bệnh viện để tất cả các ĐD biết rõ qui trình, kỹ thuật và hoàn toàn yên tâm trong thực hành lâm sàng CSGN đặc biệt là chăm sóc các BN cận tử, khi việc đưa thuốc vào cơ thể thông qua đường uống bị giới hạn nhằm kiểm soát tốt các triệu chứng cuối đời, nâng cao hiệu quả, chất lượng sống cho từng người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dickman A, Schneider J. The syringe driver: continuous subcutaneous infusions in palliative care: Oxford University Press; 2016.
2. Masman AD, van Dijk M, Tibboel D, Baar FPM, Mathôt RAA. Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(5):767-75.
3. Tanguy-Goarin C, Cogulet V. Drugs administration by subcutaneous injection within palliative care. *Therapie*. 2010;65(6):525-31.
4. Jain S, Mansfield B, Wilcox M. Subcutaneous fluid administration—better than the intravenous approach? *Journal of hospital infection*. 1999;41(4):269-72.
5. Mitten T. Subcutaneous drug infusions: a review of problems and solutions. *International journal of palliative nursing*. 2001;7(2):75-85.
6. Koivu L, Polonen T, Stormi T, Salminen E. End-of-life pain medication among cancer patients in hospice settings. *Anticancer Res*. 2014;34(11):6581-4.
7. Boyd K. Lanarkshire Palliative Care Guidelines. 2012 [cited 2018 4 November]; Available from: <http://www.nhslanarkshire.org.uk/Services/PalliativeCare/Documents/NHS%20Lanarkshire%20Palliative%20Care%20Guidelines.pdf>.
8. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):70040-2.
9. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project. *Palliative medicine*. 2011;25(5):578-96.
10. de Sousa E, Jepson BA. Midazolam in terminal care. *Lancet*. 1988;1(8575-6):67-8.
11. Morgan S, Evans N. A small observational study of the longevity of syringe driver sites in palliative care. *Int J Palliat Nurs*. 2004;10(8):405-12. doi: 10.12968/ijpn.2004.10.8.9532.
12. Abbas SQ, Yeldham M, Bell S. The use of metal or plastic needles in continuous subcutaneous infusion in a hospice setting. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2005;22(2):134-8.
13. Reymond L, Charles MA, Bowman J, Treston P. The effect of dexamethasone on the longevity of syringe driver subcutaneous sites in palliative care patients. *Medical journal of Australia*. 2003;178(10):486-9.

KHẢO SÁT MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN STRESS NGHỀ NGHIỆP CỦA ĐIỀU DƯỠNG LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NĂM 2017

NGUYỄN HỮU MINH TIÊN¹, ĐÀO HOÀNG THANH LAN², NGUYỄN HỮU THỌ³,
PHẠM MINH THANH⁴, NGUYỄN THỊ HẰNG², MAI HUỲNH BẢO HIỀN², NGUYỄN HỒNG DIỄM⁵,
ĐẶNG THỊ THANH HOA⁶, ĐẶNG HƯNG CẢNH⁷, TRẦN ĐẶNG NGỌC THANH⁸

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát mức độ stress; một số yếu tố liên quan đến Stress nghề nghiệp của điều dưỡng lâm sàng tại bệnh viện Ung Bướu năm 2017.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 225 điều dưỡng viên công tác tại các khoa lâm sàng thuộc bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh năm 2017.

Kết quả:

Mức độ stress nghề nghiệp của điều dưỡng công tác tại các khoa lâm sàng của bệnh viện Ung bướu là trung bình chiếm 60%, thấp là 21% và cao là 19%.

Điều dưỡng bệnh viện Ung Bướu cảm thấy stress nhất là do khối lượng công việc và các yếu tố liên quan đến bệnh nhân và gia đình người bệnh.

Các yếu tố tình trạng hôn nhân và gia đình, tuổi tác có ý nghĩa thống kê đối với stress nghề nghiệp của điều dưỡng ($p < 0.05$).

ABSTRACT

Factors associated with stress among clinical nurses in Ho Chi Minh City Oncology Hospital in 2017

Subject: This study aimed to identify the structure of stress levels and factors associated with stress.

Materials and methods: About two hundred and twenty two clinical nurses belong to 17 units were carried out study on occupational stress among nurse.

Results: HCMC Oncology nurses have the moderate stress level within 60 percent, 19 percent have the high level and 21 percent have the low level (ENSS). Most of them thought the pressure of working and the patients with their parents are relating with nursing stress. The factors associated with stress are marital status, amount of children and the ages ($p < 0.05$).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Stress (Stress) nghề nghiệp là một trong những vấn đề sức khỏe đang được quan tâm trên thế giới và Việt Nam^[5,2,13]. Theo viện nghiên cứu quốc gia

Hoa kỳ về sức khỏe và an toàn nghề nghiệp, Stress nghề nghiệp là những phản ứng về thể chất và cảm xúc tiêu cực xảy ra khi có những đòi hỏi về công việc nhưng chưa tương xứng với năng lực hoặc nhu cầu của người làm việc^[18]. Thống kê của Hiệp hội Lao

¹ CNĐD. Phòng HCQT - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

² CNĐD Phòng Điều dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³ ĐĐCKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Xạ 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁴ ĐĐCKI. Phó Trưởng Phòng Điều dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁵ CN. Phó Trưởng Phòng HCQT - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁶ KTV. Phòng HCQT - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁷ CN. Phòng Điều dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

⁸ Khoa Điều dưỡng- Kỹ thuật Y học Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

động Hoa Kỳ cho thấy những nghề dễ gây stress nhất thường có yếu tố mạo hiểm, có ảnh hưởng đến tính mạng con người như nhân viên y tế (NVYT), đặc biệt là điều dưỡng (điều dưỡng)^[16]. Kết quả nghiên cứu của Trần Thị Thúy (2011) cho thấy 36.9% cán bộ y tế khối lâm sàng bệnh viện Ung bướu Hà Nội năm 2011 có dấu hiệu của stress^[8]. Các điều dưỡng làm việc ở khoa Hồi sức cấp cứu có tần suất mắc stress cao hơn điều dưỡng làm ở các khoa khác^[6].

Trong các chuyên khoa, điều dưỡng chuyên khoa ung thư dễ bị Stress trong công việc nhất vì hằng ngày điều dưỡng phải đối mặt với những bệnh lý nghiêm trọng, chăm sóc các bệnh nhân giai đoạn cuối có hoặc không có phương pháp điều trị với nhu cầu chăm sóc sâu và kéo dài sự sống. Vì vậy, các điều dưỡng thường trải qua cảm xúc khá mệt mỏi, yếu tố thúc đẩy stress nghề nghiệp xảy ra^[15]. Một vài nghiên cứu khác cho thấy các tác nhân gây stress phổ biến ở điều dưỡng ung thư liên quan đến cái chết của bệnh nhân và quá tải công việc, thiếu chuẩn bị tâm lý^[18,11,13,19].

Điều dưỡng thường bỏ qua những trải nghiệm cảm xúc khi chăm sóc các bệnh nhân bị ung thư^[10]. Điều này có thể do sự không nhận thức được mối liên hệ giữa công việc và sức khỏe của họ^[17]. Việc thiếu nhận thức về sức khỏe dẫn đến các hành vi ứng phó không hiệu quả và những cảm xúc tiêu cực như cảm giác thất bại, áp lực liên tục và trầm cảm^[12]. Vì vậy nếu điều dưỡng không biết ngăn ngừa hoặc quản lý Stress trong công việc, họ sẽ không chịu đựng được áp lực và có khuynh hướng sẽ chuyển công tác hoặc bỏ nghề^[12]. Ngoài ra, Stress không chỉ ảnh hưởng đến sức khỏe thể chất và tinh thần của điều dưỡng, mà còn ảnh hưởng đến chất lượng chăm sóc trực tiếp trên bệnh nhân^[9]. Người bị stress thường làm việc không có hiệu quả và nguy cơ bị tai nạn cao^[1].

Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh là một trong những bệnh viện chuyên khoa hạng I. Với thực trạng quá tải bệnh nhân, không đủ cơ sở vật chất cũng như không đủ nguồn nhân lực y tế trong công tác chăm sóc và điều trị cho bệnh nhân dẫn đến công tác chăm sóc của điều dưỡng gặp nhiều vấn đề khó khăn. Tuy nhiên, cho đến thời điểm hiện tại chưa có nghiên cứu khảo sát nào được thực hiện tại bệnh viện nhằm đánh giá mức độ stress và các yếu tố gây stress của điều dưỡng. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định điều dưỡng tại bệnh viện Ung Bướu có bị stress hay không, các yếu tố gây stress là gì. Từ đó, các can thiệp từ Phòng Điều dưỡng và Ban giám đốc sẽ được xây dựng nhằm giúp các điều dưỡng quản lý stress tốt hơn tại nơi làm việc và gắn bó hơn

với nghề, góp phần công tác chăm sóc người bệnh và gia đình an toàn và hiệu quả hơn.

Mục tiêu nghiên cứu

Khảo sát mức độ stress của điều dưỡng lâm sàng tại bệnh viện Ung bướu tháng 10 năm 2017.

Khảo sát mối liên quan giữa một số yếu tố liên quan đến stress của điều dưỡng lâm sàng tại bệnh viện Ung Bướu năm 2017.

Tiêu chuẩn chọn bệnh trong nghiên cứu

Điều dưỡng trực tiếp tham gia vào công tác chăm sóc tại 17 khoa lâm sàng tại bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh.

Điều dưỡng đã tham gia công tác tại bệnh viện từ 9 tháng trở lên.

Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện khảo sát trên 225 điều dưỡng công tác từ 01/01/2017 đến 31/12/2017 tại các khoa lâm sàng thuộc bệnh viện Ung Bướu.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang. Trong đó chúng tôi ghi nhận các đặc điểm của điều dưỡng, mức độ stress nghề nghiệp và các yếu tố liên quan đến stress nghề nghiệp của điều dưỡng lâm sàng.

Chúng tôi chọn mẫu theo phương pháp ngẫu nhiên phân tầng để chọn lọc số điều dưỡng từ 17 khoa lâm sàng.

Khảo sát mức độ và một số yếu tố liên quan đến stress nghề nghiệp của điều dưỡng bằng bộ câu hỏi Expanded Nursing Stress Scale (ENSS) gồm 54 câu hỏi với 8 nhóm yếu tố như sau:

1. Đối mặt với cái chết của bệnh nhân (câu 1, 8, 15, 24, 34, 44 và 50).
2. Mâu thuẫn với BS (2, 9, 25, 35 và 45).
3. Chưa có sự chuẩn bị về mặt cảm xúc (3, 10 và 17).
4. Các vấn đề liên quan đến đồng nghiệp ĐD (câu 4, 11, 18, 19, 20 và 47).
5. Các vấn đề liên quan đến cấp trên (câu 5, 27, 28, 37, 43, 46 và 51).
6. Khối lượng công việc (câu 12, 21, 29, 38, 39, 42, 48, 52 và 54).
7. Không chắc chắn về hướng điều trị cho BN (câu 6, 13, 16, 22, 26, 30, 33, 36 và 40).

8. BN và gia đình BN (câu 7, 14, 23, 31, 32, 41, 49 và 53).

Người tham gia nghiên cứu được yêu cầu chọn lựa mức độ stress theo thang điểm từ 1 đến 4 tương ứng với từng câu hỏi.

Bộ câu hỏi với độ tin cậy Cronbach's coefficient alpha trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Hà là 0.94^[3] và tiến hành kiểm tra trên 30 điều dưỡng lâm sàng, chúng tôi ghi nhận được Cronbach's coefficient alpha là 0.92.

Dữ liệu được tính bằng phần mềm SPSS 20.0, phương pháp thống kê mô tả được sử dụng để phân tích số liệu. Tần số, tỷ lệ % được sử dụng để mô tả giới tính, trình độ chuyên môn, khối lâm sàng. Giá trị trung bình, độ lệch chuẩn được sử dụng để mô tả tuổi, số năm công tác, số bệnh nhân được điều dưỡng chăm sóc và mức độ stress nghề nghiệp của điều dưỡng.

Phương pháp ANOVA được dùng để xác định mối tương quan giữa stress nghề nghiệp của điều dưỡng và đơn vị công tác.

Phương pháp Chi-Square được sử dụng tìm mối tương quan giữa stress và các yếu tố liên quan gây nên stress nghề nghiệp của điều dưỡng thuộc các khoa lâm sàng.

Giá trị được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

Bảng 1. Mức độ stress theo điểm trung bình.

Điểm trung bình	Mức độ stress
1.00-2.00	Thấp
2.00-3.00	Trung bình
>3.00-4.00	Cao

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi có tổng cộng 225 điều dưỡng thuộc 17 khoa lâm sàng công tác tại bệnh viện Ung Bướu từ 01/01/2017-31/12/2017.

Bảng 2. Một số đặc điểm dịch tễ học (n = 225)

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	
Giới tính	Nam	33	14.7
	Nữ	192	85.3
Tình trạng hôn nhân	Độc thân	85	37.8
	Có vợ hoặc chồng	109	48.4

	Ly thân/ ly hôn	23	10.2
	Góa	8	3.6
Con cái	Đã có con	126	56.0
	Chưa có con	99	44.0
Trình độ chuyên môn	Sơ cấp	5	2.2
	Trung cấp	168	74.7
	Cử nhân	46	20.4
	Sau đại học	6	2.7
Độ tuổi	Dưới 25 tuổi	27	12.0
	Từ 25 – 45 tuổi	159	70.7
	Trên 45 tuổi	39	17.3
	Trung vị tuổi (khoảng tuổi)	32.47 (SD = ±6.85)	

Nhận xét:

Đa số điều dưỡng công tác tại các khoa lâm sàng là nữ (tỷ lệ 85.3%).

Nhóm điều dưỡng tuổi từ 25 - 45 có tỷ lệ cao nhất là 70,7%. Tuổi cao nhất là 53, thấp nhất là 22.

Tỷ lệ điều dưỡng đã lập gia đình chiếm 48.4%, cao hơn so với độc thân là 37.8%.

Trình độ chuyên môn là trung cấp chiếm đa số (Tỷ lệ 74.7%) và vẫn còn điều dưỡng sơ cấp (Tỷ lệ 2.2%).

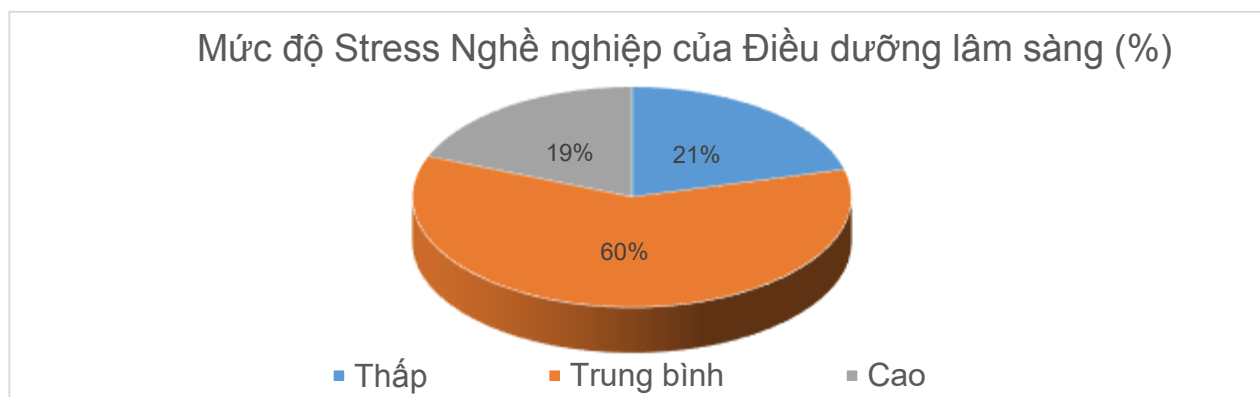
Bảng 3. Đặc điểm thuộc công tác chuyên môn của điều dưỡng lâm sàng (n = 225)

Đặc điểm	Giá trị trung bình (\bar{X})	Độ lệch chuẩn (SD)
Số năm trong nghề điều dưỡng	9.56	3.38
Số năm làm việc tại khoa	6.82	2.63
Lương trung bình một tháng	8.25	3.79
Số bệnh nhân chăm sóc trung bình trong một ca trực	49.92	22.34

Nhận xét:

Số năm công tác trung bình của điều dưỡng thuộc các khoa lâm sàng là 9.56 năm (SD = ± 3.38).

Điều dưỡng chăm sóc trung bình 50 người bệnh/ca trực (SD = ± 22.34). Thấp nhất là khoa Chăm sóc giảm nhẹ với 8 bệnh nhân/ca trực và cao nhất là khoa Nội 4 với 43 bệnh nhân/ca trực.

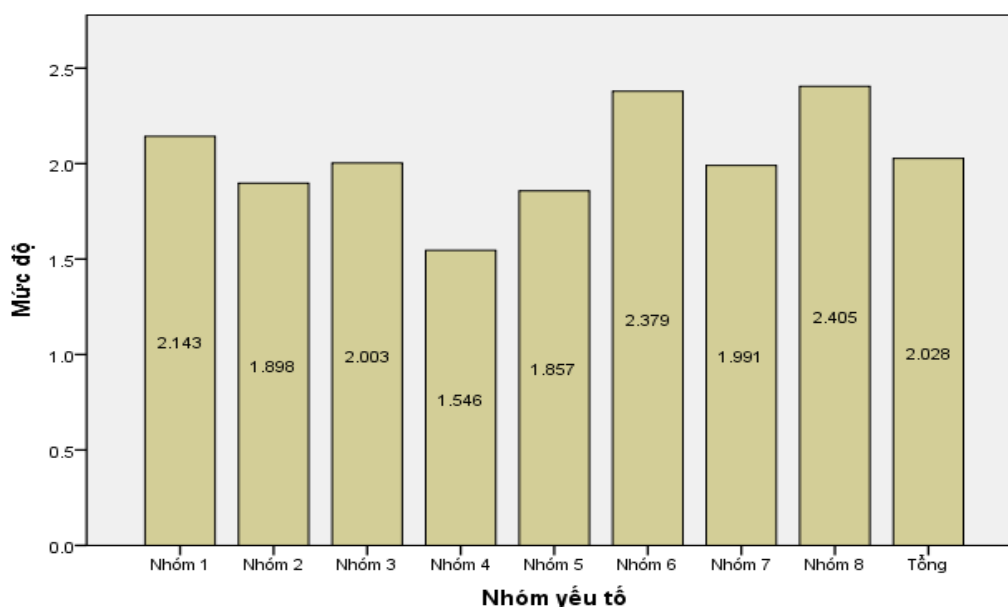


Biểu đồ 1. Phân bố mức độ stress nghề nghiệp của điều dưỡng lâm sàng (%)

Nhận xét: Đa số điều dưỡng công tác tại các khoa lâm sàng của bệnh viện Ung Bướu bị stress nghề nghiệp ở mức độ trung bình (Tỷ lệ 60%), mức độ thấp chiếm 19% và cao là 21%.

Biểu đồ 2. Mức độ stress theo từng nhóm yếu tố (n = 225)

Biểu đồ thể hiện mức độ Stress theo từng nhóm yếu tố (Mean).



Nhóm 1: Đối mặt với cái chết của bệnh nhân

Nhóm 2: Mâu thuẫn với bác sĩ

Nhóm 3: Chưa có sự chuẩn bị về mặt cảm xúc

Nhóm 4: Các vấn đề liên quan đến đồng nghiệp điều dưỡng

Nhóm 5: Các vấn đề liên quan đến cấp trên

Nhóm 6: Khối lượng công việc

Nhóm 7: Không chắc chắn về hướng điều trị cho bệnh nhân

Nhóm 8: Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân

Nhận xét:

Mức độ stress liên quan đến bệnh nhân và gia đình bệnh nhân, khối lượng công việc.

Yếu tố liên quan đến đồng nghiệp và cấp trên có mức độ stress thấp nhất là 1.546 và 1.857.

Bảng 4. ANOVA so sánh sự khác nhau về mức độ Stress nghề nghiệp của ĐD giữa các khối lâm sàng Nội, Ngoại, Xạ (n = 225).

Biến thiên	Tổng các chênh lệch bình phương	Bậc tự do df	Trung bình chênh lệch bình phương	Giá trị kiểm định	P
Giữa các nhóm	21.465	2	10.733	26.653	0.000
Trong cùng một nhóm	89.396	222	0.403		
Tổng cộng	110.861	224			

Nhận xét: Kết quả cho thấy có sự khác nhau về mức độ stress nghề nghiệp giữa 3 khối lâm sàng (F(2,222) = 26.653, p<0.05).

Bảng 5. Mối liên quan giữa stress nghề nghiệp của điều dưỡng với các yếu tố gia đình, trình độ chuyên môn, con cái (n=225).

Đặc điểm	Stress cao n (%)	Stress TB n (%)	Stress thấp n (%)	p
Tình trạng hôn nhân				
Độc thân	11.4	65.1	8.5	0.002
Có vợ hoặc chồng	32.5	60.2	16.3	
Ly thân/ ly hôn	5.7	13.2	4.1	
Góa	1.8	3.9	2.3	
Con cái				
Đã có con	23.6	68.3	34.1	0.016
Chưa có con	30.0	43.7	25.3	
Trình độ chuyên môn				
Sơ cấp	0.3	3.5	1.2	0.147
Trung cấp	55.9	77.9	34.2	
Cử nhân	7.3	27.4	11.3	
Sau đại học	0.6	4.8	0.6	
Độ tuổi				
Dưới 25 tuổi	5.1	13.6	8.3	0.000
Từ 25-45 tuổi	48.0	79.4	31.6	
Trên 45 tuổi	9.3	22.4	7.3	

Nhận xét:

Có mối liên quan giữa stress nghề nghiệp của điều dưỡng với độ tuổi, tình trạng hôn nhân và con cái (p<0.05).

Giữa trình độ chuyên môn stress nghề nghiệp của điều dưỡng không có mối liên qua (p>0.05).

BÀN LUẬN VÀ KẾT QUẢ

Bàn luận

Tiến hành nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 225 đối tượng là điều dưỡng thuộc các khoa lâm sàng tại bệnh viện Ung Bướu, chúng tôi có được những kết luận như sau:

Tỷ lệ điều dưỡng thuộc phái nữ chiếm đa số (85.3%), phù hợp với nghiên cứu của tác giả Đặng Thị Nguyệt khi tỷ lệ nam và nữ tại bệnh có sự khác biệt rõ rệt với nữ là 79.6% và nam là 20.4%^[4].

Mức độ stress nghề nghiệp của điều dưỡng công tác tại các khoa lâm sàng tại bệnh viện Ung Bướu cao hơn so với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Trần Thị Thúy trên đối tượng cán bộ y tế khối lâm sàng bệnh viện Ung bướu Hà Nội (2011) với stress nghề nghiệp ở các mức độ vừa và nặng lần lượt là 8,1%; 0,9% trong khi nghiên cứu của chúng tôi là 60% và 21%^[8].

Theo tác giả Ngô Thị Kiều My, Trần Đình Vinh, Đỗ Mai Hoa (2014) có đánh giá về mức độ stress của điều dưỡng và hộ sinh bệnh viện Phụ Sản Nhi Đà Nẵng, ghi nhận tỷ lệ điều dưỡng, hộ sinh có biểu hiện stress là 18.1%. Trong đó, tỷ lệ stress ở mức độ nhẹ là 9.7%, vừa là 5.7% và nặng là 2.7%^[7]. Tỷ lệ stress nghề nghiệp điều dưỡng lâm sàng tại bệnh viện Ung Bướu và bệnh viện Phụ Sản Nhi Đà Nẵng là 4:1.

Stress nghề nghiệp liên quan đến bệnh nhân và gia đình; khối lượng công việc có mức độ cao nhất là 2.405 và 2.379.

Yếu tố liên quan đến đồng nghiệp và cấp trên có mức độ stress thấp nhất là 1.546 và 1.857.

Có mối liên quan giữa stress nghề nghiệp giữa độ tuổi, tình trạng hôn nhân và con cái (p<0.05). Theo nghiên cứu của tác giả Đặng Thị Nguyệt ^[4] thì không có mối tương quan nào giữa các yếu tố như trên. Nghiên cứu của tác giả Ngô Thị Kiều My (2014) mối liên quan giữa stress nghề nghiệp và các yếu tố sức khỏe, diện tích khoa/ phòng làm việc, giữa mối quan hệ của cấp trên và đồng nghiệp khi có ý nghĩa thống kê (p<.05)^[7].

KẾT QUẢ

Mức độ stress nghề nghiệp của điều dưỡng công tác tại các khoa lâm sàng của bệnh viện Ung bướu là trung bình.

Điều dưỡng bệnh viện Ung Bướu cảm thấy stress nhất là do khối lượng công việc và các yếu tố liên quan đến bệnh nhân và gia đình người bệnh.

Các yếu tố tình trạng hôn nhân, con cái và độ tuổi có ý nghĩa thống kê đối với stress nghề nghiệp của điều dưỡng ($p < 0.05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2012), Bảng phân loại quốc tế bệnh tật Việt – Anh lần thứ 10, Vol. 10, Nhà xuất bản y học.
2. Lương Hữu Thông (2006), Hỏi và đáp về bệnh Stress, Nhà xuất bản Lao động, Hà Nội.
3. Nguyễn Ngọc Hà (2014), Stress nghề nghiệp, Bộ Y tế - Viện sức khỏe và môi trường.
4. Nguyệt Đặng T. (2016), Khảo sát một số yếu tố liên quan đến Stress nghề nghiệp của điều dưỡng lâm sàng bệnh viện quận 2 TP Hồ Chí Minh trong tháng 7 năm 2016, Khoa Điều dưỡng - Kỹ thuật Y học, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.
5. Nguyễn Trung Tần (2012), Stress của nhân viên y tế tại bệnh viện tâm thần Tiền Giang, Luận văn thạc sĩ, Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh, Hồ Chí Minh.
6. Trần T. N. M. (2014), "Thực trạng stress nghề nghiệp của điều dưỡng lâm sàng đang học hệ cử nhân vừa làm, vừa học tại trường Đại học Thăng Long và Đại học Thành Tây", Tạp chí Y học thực hành. 4(914), tr. 115.
7. Trần Đ. V., Ngô T. K. M., Đỗ M. H. (2014), "Tình trạng stress của điều dưỡng và hộ sinh Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng năm 2014", Tạp chí Y tế công cộng, tr. 34.
8. Trần T. T. (2011), Đánh giá trạng thái stress của cán bộ y tế khối lâm sàng bệnh viện Ung bướu Hà Nội năm 2011, Luận văn thạc sĩ Quản lý bệnh viện, ĐH Y tế công cộng, Hà Nội.
9. Debbie Barnard, Annette Street và Anthony W Love (2006), "Relationships between stressors, work supports, and burnout among cancer nurses", *Cancer nursing*. 29(4), tr. 338-345.
10. N. J. Bush (2009), "Compassion fatigue: are you at risk?", *Oncol Nurs Forum*. 36(1), tr. 24-8.
11. P. Caton và P. Klemm (2006), "Introduction of novice oncology nurses to end-of-life care", *Clin J Oncol Nurs*. 10(5), tr. 604-8.
12. E.C. de Carvalho, Muller, M., de Carvalho, P.B., & de Souza Melo, A. (2005), "Stress in the professional practice of oncology nurses", *Cancer Nursing*. 28, tr. 187-192.
13. T. M. Conte (2011), "Pediatric oncology nurse and grief education: a telephone survey", *J Pediatr Oncol Nurs*. 28(2), tr. 93-9.
14. F. S. Ergun, N. T. Oran và C. M. Bender (2005), "Quality of life of oncology nurses", *Cancer Nurs*. 28(3), tr. 193-9.
15. S. Folkman và R. S. Lazarus (1986), "Stress-processes and depressive symptomatology", *J Abnorm Psychol*. 95(2), tr. 107-13.
16. Howard-Ruben J Medland J, Whitaker E. (2004), Fostering psychosocial wellness in oncology nurses: addressing burn out and social support in the workplace, *Oncol Nurs Forum*.
17. International Labour Office (2012), *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, International Labour Office (ILO) Publications Center, Waldorf, truy cập ngày, tại trang web http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_113329/lang--it/index.htm.
18. Brenda M Sabo (2008), "Adverse psychosocial consequences: Compassion fatigue, burnout and vicarious traumatization: Are nurses who provide palliative and hematological cancer care vulnerable?", *Indian Journal of Palliative Care*. 14(1), tr. 23.
19. Lawrence Murphy Steven Sauter (1999), *Stress... at work*, Vol. 4, National Institute for Occupational Safety and Health, 4676 Columbia Parkway, 8-12.
20. MS Woonhwa Ko, RN, and Norma Kiser-Larson, PhD, RN (2015), "Stress Levels of Nurses in Oncology Outpatient Units", *Journal club Article*. 20(2), tr. 158.

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 Thuận 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 Tàn 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