ISSN 1859-400

Tạp chí UNG THƯ HỌC Việt Nam

HỘI THẢO HÀNG NĂM PHÒNG CHỐNG UNG THƯ TP. HỒ CHÍ MINH LẦN THỨ 22
05 - 06/12/2019

Số 5 - 2019

PHÁT HÀNH TRÊN TOÀN QUỐC

Hội Ung thư Việt Nam

Tạp chí UNG THƯ HỌC VIỆT NAM

Số 5 2019

Hội Ung thư Việt Nam

Số 5 - 2019
HỘI THẢO HÀNG NĂM PHÒNG CHỐNG UNG THƯ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH LẦN THỨ 22
05 - 06/12/2019

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 BỈNH
BSCK2. ĐẶNG THẾ CĂN
TS.BS. PHẠM XUÂN DŨNG
TS.BS. NGUYỄN THANH ĐẠM
PGS.TS. LÊ HÀNH
BSCK2. QUÁCH VĂN HIỂN
PGS.TS. NGUYỄN VĂN HIẾU
PGS.TS. NGUYỄN LAM HÒA
BSCK2. NGUYỄN HỒNG LONG
BSCK2. PHÓ ĐỨC MẪN
BSCK2. 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 VIẾT TIẾN
TS.BS. VŨ VĂN VŨ
Trình bày, sửa bản in
NGUYỄN HỒNG DIỄM
LÊ THANH MỸ
Thư ký tòa soạn
PGS.TS. NGÔ THU THOA
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 12/2019.

SỐ ĐẶC BIỆT
HỘI THẢO HÀNG NĂM PHÒNG CHỐNG UNG THƯ
TP. HỒ CHÍ MINH LẦN THỨ 22
05 – 06/12/2019

Chủ biên

GS. NGUYỄN CHẤN HÙNG
BSCK2. PHÓ ĐỨC MẪN
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 MẪN
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

Thưa quí đồng nghiệp và quí độc giả!

Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM tiếp tục phối hợp với Hội Ung thư Việt Nam, Hội Ung thư TP. HCM tổ chức kỳ Hội thảo hàng năm Phòng chống ung thư TP. Hồ Chí Minh - Lần thứ 22 - năm 2019. Hội thảo diễn ra trong 3 ngày làm việc, ngày 04 - 05 và ngày 06/12/2019.

Hội thảo hàng năm Phòng chống ung thư luôn là nơi gặp gỡ, chia sẻ những kinh nghiệm, những nghiên cứu và hiệu quả ứng dụng sự phát triển khoa học kỹ thuật trong ung thư, cũng như cùng nhau hoạch định chiến lược phát triển ngành Ung thư trong tương lai.

Trong ba ngày làm việc của Hội thảo, bên cạnh những báo cáo toàn diện và chuyên sâu của lĩnh vực ung bướu, Ban Tổ chức Hội thảo còn tổ chức chương trình tập huấn quốc tế về chăm sóc giảm nhẹ với những chuyên gia đến từ Đại học Havard của Mỹ. Năm nay cũng là năm đánh dấu sự hợp tác đa phương trong nước và quốc tế nhằm phát triển ngành Ung thư. Theo đó, Hội thảo năm nay có sự tham gia báo cáo chuyên đề là những chuyên gia đến từ Mỹ, Úc, Nhật, Nga, UAE, Cuba, Đài Loan, Hồng Kông, Trung Quốc,... để chia sẻ kinh nghiệm cũng như định hướng phát triển ngành.

Xin chân thành cảm ơn Quý Thầy Cô và Quý Đồng nghiệp đã đóng góp những bài báo cáo, kết quả nghiên cứu trong Tạp chí Ung thư học Việt Nam. Đây sẽ là những tài liệu quý báu cung cấp những kiến thức y học tiến bộ và chia sẻ những kinh nghiệm thực tiễn về nhiều lĩnh vực Ngành 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 Thầy Cô và Quý Đồng nghiệp.

Kính chúc Hội thảo thành công tốt đẹp! Kính chúc Quý Thầy Cô, Quý Đồng nghiệp sức khỏe, hạnh phúc và thành đạt.

Trân trọng kính chào./.

TP.Hồ Chí Minh, ngày 05 tháng 12 năm 2019

TM. Ban tổ chức Hội thảo Hàng năm PCUT TP. HCM lần thứ hai mươi hai

Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

TS.BS. Phạm Xuân Dũng

MỤC LỤC

Lời nói đầu *3*

Ngăn đại dịch viêm gan ngừa đại họa ung thư gan

Nguyễn Chấn Hùng, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Trần Đặng Ngọc Linh, Phan Thị Hồng Đức ..... *i*

Viral hepatitis and liver cancer

DỊCH TỄ VÀ CHƯƠNG TRÌNH PHÒNG CHỐNG UNG THƯ

1. Tình hình bệnh nhân ung thư các tỉnh đến khám và điều trị tại thành phố Hồ Chí Minh trong 20 năm từ 1996 - 2015

   Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng, Quách Thanh Khánh, Nguyễn Hải Nam, Trần Nguyễn Khánh, Hồ Thái Tính, Hà Chí Độ, Trần Thị Lý, Trần Thị Thiên Hương, Nguyễn Thị Thu Tình, Nguyễn Hoàng Vũ, Cao Ngọc Tuyền *15*

2. Kết quả ghi nhận ung thư quần thể Thành phố Hồ Chí Minh 2016

   Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng, Quách Thanh Khánh, Nguyễn Hải Nam, Trần Nguyễn Khánh, Hồ Thái Tính, Hà Chí Độ, Trần Thị Lý, Trần Thị Thiên Hương, Nguyễn Thị Thu Tình, Nguyễn Hoàng Vũ, Cao Ngọc Tuyền *23*

   Cancer incidence in Ho Chi Minh city: Results from population - based cancer registration in 2016

ĐẦU VÀ CỔ

3. Tái tạo thanh môn sau phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn theo chiều dọc bằng vạt cân cơ cơ bám da cổ

   Trần Thanh Phương, Phạm Duy Hoàng, Lê Văn Cường, Trần Sơn Vũ, Nguyễn Đăng Khoa *30*

   Laryngeal reconstruction by platysma myofascial flap after vertical partial laryngectomy

4. An toàn và hiệu quả của đốt nhân giáp lớn lành tính bằng vi sóng (MWA)

   Huỳnh Quang Khánh *34*

   Safety and efficiency of microwave ablation (MWA) for large benign thyroid nodules

5. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả phẫu thuật bướu giáp nhân thòng

   Nguyễn Trường Giang, Trần Minh Khởi, Huỳnh Thảo Luật, Trần Xuân Thới, Lữ Văn Răm, Phạm Hoàng Long *41*

Study the clinical symtoms and results of surgery substernal goiter

6. Di căn xa trong carcinôm tuyến giáp dạng nang

Trần Chí Tiến, Ngô Viết Thịnh, Trần Tố Quyên, Huỳnh Văn Huy *46*

7. Kết quả sử dụng thuốc xịt họng trên bệnh nhân ung thư đầu mặt cổ xạ trị tại Bệnh viện K

Trần Thị Nhung, Nguyễn Văn Đăng, Ngô Thanh Tùng, Nguyễn Thị Hải Yến, Trần Thị Hà Thu, Nguyễn Quốc Hùng *53*

Results of oral spray in head and neck cancer patients have radiation in national cancer hospital

8. Kết quả điều trị hóa chất nhóm Taxan kết hợp Platinum trên ung thư vòm giai đoạn tái phát, di căn tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Nguyễn Quang Trung, Lê Thị Sương *59*

Taxan plus platinum for patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma in Nghe An Oncology Hospital

9. Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật nội soi ung thư thanh quản giai đoạn T1N0M0 tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Đàm Trọng Nghĩa, Bùi Thanh Hùng *64*

Assess the results of endoscopic surgery forthe treatment of laryngological cancer T1N0M0 at Hanoi Oncology Hospital

10. Đánh giá bước đầu chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư lưỡi tái tạo bằng vạt da cơ ngực lớn tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung Ương Huế

Phạm Thị Hồng Hạnh, Nguyễn Thị Diệu Trang, Trần Thị Ngọc Nga, Phan Thị Ái Châu, Trần Thị Kim Phượng, Trần Thị Thùy Linh *70*

Some initial observations on patient care after tongue cancer reconstruction surgery by pectoralis major myocutaneous pedicle flap at Oncology Center of Hue Central Hospital

11. Phẫu thuật u tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu: An toàn và hiệu quả

Nguyễn Xuân Hiền, Nguyễn Xuân Hậu, Lê Văn Quảng *75*

Thyroidectomy without drainage: Safety and effective

12. Đánh giá tình trạng di căn hạch tiềm ẩn trong ung thư biểu mô tuyến giáp

Nguyễn Thị Thu Nhung, Lê Văn Quảng, Nguyễn Xuân Hậu *80*

Evaluating occult lymph node metastasis in thyroid cancer

13. Ung thư tuyến giáp thể tủy di căn hạch cổ: Nhân một trường hợp lâm sàng

Nguyễn Văn Đăng, Ngô Thanh Tùng, Nguyễn Việt Anh, Nguyễn Văn Hùng *85*

14. Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ trong ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng

Lê Minh Quang, Nguyễn Bá Mạnh, Trần Anh Cường, Đỗ Đình Toàn *89*

Evaluating the results of total thyroidectomy and neck lymphnode dissection in Hai Phong Oncology Center

15. Chẩn đoán và điều trị bướu tuyến cận giáp

Phạm Hùng, Trần Chí Tiến, Ngô Viết Thịnh, Trần Tố Quyên 94

16. Báo cáo ca lâm sàng xử trí và theo dõi chảy máu mũi trên bệnh nhân ung thư vòm hầu

Trần Minh Vương, Trần Lan Phương, Trần Thị Ngọc Thuận, Lê Minh Đức 100

17. Kỹ thuật nội soi đánh giá nuốt trên bệnh nhân sau cắt thanh quản bảo tồn

Lê Văn Cường, Hoàng Quốc Việt 106

Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in postoperation patients of conservative laryngectomy

18. Liều Levothyroxin trong điều trị nội tiết ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật cắt giáp toàn phần và điều trị I - 131

Nguyễn Duy Trì, Ngô Tuấn Phúc, Lê Bá Phước, Phan Thế Sung, Võ Khắc Nam, Trần Đặng Ngọc Linh 110

19. Ứng dụng vạt cơ xương vai tái tạo tổn khuyết vùng hàm mặt: Báo cáo hai ca bệnh

Trần Thanh Phương, Nguyễn Việt Dũng, Phạm Duy Hoàng, Lê Văn Cường, Nguyễn Hữu Phúc, Nguyễn Đức Hương, Đỗ Nguyễn Tuấn Khanh, Nguyễn Đăng Khoa 119

Scapula osteomuscular flap reconstruction of the postablative maxillofacial defect: Two cases report

20. Xạ hình xương trong ung thư vòm hầu tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh

Phan Thế Sung, Lê Nguyễn Thanh Long, Lê Bá Phước 126

21. Hóa xạ trị đồng thời ung thư thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng: Độc tính, đáp ứng điều trị và kết quả sống còn

Bùi Lê Phước Thu Thảo, Đặng Huy Quốc Thịnh, Lâm Đức Hoàng, Đặng Thanh Bình, Trần Thị Ngọc Thuận, Nguyễn Thị Kim Hồng 129

Concurrent chemoradiotherapy for advanced stage laryngeal carcinoma

22. Khảo sát suất liều chiếu và ước tính độ suy giảm hoạt độ phóng xạ cho bệnh nhân ung thư điều trị diệt giáp bằng thuốc phóng xạ ^{131}I

Trần Văn Hoàng, Võ Khắc Nam, Đỗ Thanh Liêm, Đặng Huy Quốc Thịnh 135

Survey on external dose rate and evaluation of retained body activity of patients receiving ^{131}I therapy for differentiated thyroid carcinoma.

23. Đánh giá giá trị của việc áp dụng bảng phân loại Tirads theo ACR 2017 trong siêu âm tuyến giáp

Bùi Thị Thanh Trúc, Huỳnh Thị Đỗ Quyên, Nguyễn Thị Kiều Trang, Nguyễn Vũ Quỳnh Anh, Đoàn Thị Thúy Hằng, Lê Lý Trọng Hưng 141

24. Sử dụng vạt dưới cằm trong tái tạo khuyết hổng vùng đầu cổ

Đoàn Minh Trông, Đặng Vũ Quang *147*

Using submental island flap in reconstruction head and neck defects. Review of 11 cases

25. Nghiên cứu ứng dụng đốt nhiệt sóng cao tần điều trị bướu giáp nhân lành tính

Trần Minh Khởi, Nguyễn Trường Giang, Huỳnh Thảo Luật, Phạm Tuấn Khải, Nguyễn Vĩnh Phong, Phạm Hoàng Long, Lê Thị Xuân Minh *153*

Study the results of radiofrequency ablationfor benign thyroid nodules

PHỔI - LỒNG NGỰC

26. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sớm phác đồ Paclitaxel - Carboplatin trong điều trị ung thư phổi tế bào không nhỏ giai đoạn IIB - IV tại Bệnh viện Thanh Nhàn

Nguyễn Thành Vinh, Lê Văn Thắng, Trần Thanh Trà *160*

Clinical and paraclinical features; early results of paclitaxel - carboplatin hemotherapy in treatmentthe stage IIIB - IV non small cell lung cancer at Thanh Nhan Hospital

27. Kỹ thuật đốt khối u phổi bằng sóng cao tần dưới trợ giúp của CT Scanner và cánh tay Robot Maxio

Phạm Tiến Chung *165*

28. Kết quả phẫu thuật nội soi ngực phải điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Nguyễn Quang Trung, Nguyễn Đình Hiếu *169*

The endoscopic surgery results of right thoracoscopy in esophageal cancer treatment at Nghe An Oncology Hospital

29. Đánh giá hiệu quả phác đồ Irinotecan - Cisplatin trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Trần Tuấn Sơn, Nguyễn Thị Hảo *174*

Evaluate the effectiveness of irinotecan-cisplatin regimen in the treatment of invasive staging small cell lung cancer at Ha Noi Oncology Hospital

30. Kết quả bước đầu sinh thiết xuyên thành phế quản qua nội soi ống chẩn đoán u phổi ngoại vi tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Nguyễn Thị Hợi *180*

The result of transbronchial lung biopsy through bronchoscopy in the diagnosis of peripheral pulmonary tumors at Hanoi Oncology Hospital

31. Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Vinorelbine - Cisplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB - IIIA

Trần Đình Anh, Nguyễn Thị Hương Giang, Nguyễn Thị Bích Phượng,

Trần Văn Thuấn *184*

32. Kết quả lâu dài mổ nội soi và mổ mở điều trị một số u trung thất ác tính

Huỳnh Quang Khánh *189*

Long - term oncological outcome of videothoracoscopic versus open in malignant mediastinal tumors

33. Kết quả phẫu thuật nội soi trung thất sinh thiết ở bệnh nhân có hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên

Ngô Quốc Hưng *198*

Results of mediastinoscopy in the patiet had superior vena cava syndrome

34. Đánh giá kết quả bước đầu điều trị TKI thế hệ 2 (Afatinib) ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR

Nguyễn Thị Thái Hòa, Khổng Văn Quang, Nguyễn Văn Việt, Nguyễn Thị Hương Giang, Nguyễn Văn Cao, Đoàn Thị Tuyết, Lê Vĩnh Giang, Đinh Khắc Dũng, Dương Khánh Chi *203*

35. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng với phác đồ Pemetrexed - Carboplatin của bệnh nhân cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV

Lê Xuân Hà, Nguyễn Thị Thái Hòa *208*

36. Kết quả sống thêm của bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn điều trị phác đồ Etoposide - Carboplatin tại Bệnh viện K

Nguyễn Thị Thái Hòa, Đoàn Thị Tuyết *212*

37. Đánh giá đáp ứng của phác đồ Etoposide - Carboplatin trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn

Đoàn Thị Tuyết, Nguyễn Thị Thái Hòa *216*

38. Đánh giá dung nạp thuốc của bệnh nhân cao tuổi với phác đồ Pemetrexed - Carboplatin điều trị ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV

Lê Xuân Hà, Nguyễn Thị Thái Hòa *220*

39. Đánh giá kết quả điều trị Gefitinib bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR tại Bệnh viện K

Nguyễn Văn Cao, Nguyễn Thị Thái Hòa *224*

40. Kết quả bước đầu phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi điều trị ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ tại Bệnh Viện Phổi Trung Ương

Đinh Văn Lượng, Nguyễn Lê Vinh, Đinh Văn Tuấn, Dương Xuân Phương, Nguyễn Sĩ Khánh, Đặng Duy Đức, Nguyễn Thành Long, Lê Ngọc Thành *230*

Early result of video assited thoracic surgery lobectomy in non small cell lung cancer at National Lung Hospital

41. Đánh giá kết quả điều trị bước một ung thư phổi giai đoạn IV bằng Erlotinib tại Bệnh viện Phổi Trung Ương

Đặng Văn Khiêm, Phương Ngọc Anh *237*

Evaluating the result of treatment adenocarcinoma lung cancer patients stage IV by Erlotinib at National Lung Hospital

42. Các yếu tố tiên lượng mở xương ức trong phẫu thuật bướu giáp thòng trung thất

Huỳnh Quang Khánh, Bùi Viết Hoàng 245

The preoperative predictors of a sternotomy in the management of substernal goiter

TIÊU HÓA

43. Ung thư đại tràng 2017 - 2018/ 2010 - 2012: Định bệnh, điều trị và kết quả

Văn Tần, Trần Vĩnh Hưng, Hoàng Vĩnh Chúc, Dương Thanh Hải và CS 253

44. Ung thư đại - trực tràng ở người trẻ

Phạm Hùng Cường, Võ Quang Hùng, Đào Thị Xuân Mỹ, Phạm Thị Thiệt..... 259

Colorectal cancer in young adults

45. Phẫu thuật ung thư thực quản sau hóa - xạ đồng thời nhân 2 trường hợp

Đặng Huy Quốc Thắng, Hoàng Thành Trung, Nguyễn Thị Thoại An..... 265

Esophagectomy surgery after concurrent chemoradiotherapy two cases report

46. Nghiên cứu xuất huyết tiêu hóa sau mổ các tạng trong ổ bụng

Văn Tần, Trần Vĩnh Hưng, Dương Thanh Hải và CS 271

Study of bleeding in the post op of the visceral abdomen

47. Kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư gan tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Nguyễn Quang Trung, Nguyễn Đình Hiếu..... 275

Results of hepatectomy for liver cancer at Nghe An Oncology

48. Giá trị của cộng hưởng từ trong đánh giá giai đoạn tại chỗ ung thư trực tràng

Phùng Anh Tuấn, Hoàng Xuân Thủy..... 280

Value of MRI in local staging of rectal cancer

49. Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt khối tá tụy miệng nối tụy - dạ dày tại Bệnh viện Thanh Nhàn

Đào Quang Minh, Vũ Thành Chung, Vũ Khang Ninh 285

50. Đánh giá kết quả điều trị u gan nguyên phát bằng sóng cao tần dưới hướng dẫn của phẫu thuật nội soi và siêu âm tại Bệnh viện Thanh Nhàn

Đào Quang Minh, Vũ Thành Chung, Trần Trung Kiên..... 288

51. Phẫu thuật nội soi cắt trực tràng bảo tồn cơ thắt kiểu Schiessel.R điều trị ung thư trực tràng thấp tại Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội

Nguyễn Văn Trường, Đào Quang Minh *292*

Laparoscopic for low rectal cancer by Schiessel.R type at Thanh Nhan - Ha Noi Hospital

52. Xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA - II huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Bạch Mai

Phạm Cẩm Phương, Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Nguyễn Thuận Lợi, Nguyễn Việt, Võ Thị Thúy Quỳnh, Nguyễn Hải Long *301*

Quantative test of AFP, AFP-L3 and PIVKA - II for hepatocellular carcinoma patients at Bach Mai Hospital

53. Phẫu thuật Miles điều trị ung thư trực tràng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh

Phạm Hùng Cường, Phạm Đức Nhật Minh, Nguyễn Thị Bạch Lê, Nguyễn Thị Huệ..... *307*

Abdominoperineal resection for rectal cancer in HCMC Oncology Hospital

54. Kết quả hóa trị phác đồ Bevacizumab kết hợp Xeliri trong ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn

Phạm Thị Quế, Hoàng Thị Cúc, Nguyễn Hoàng Gia, Vũ Hồng Thăng, Trần Đình Anh *314*

Results of Bevacizumab combined with xeliri chemotherapy regimenfor ecurrent or metastastic colorectal cancer at K Hospital

55. Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật nội soi điều trị ung thư dạ dày tại Bệnh viện K

Lê Thế Đường, Nguyễn Đại Bình, Phạm Văn Bình, Đoàn Trọng Tú *321*

Short - term outcomes of laparoscopic - assisted distal gastrectomy for cancer at Viet Nam National Cancer Hospital

56. Đánh giá kết quả kỹ thuật mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Nguyễn Ngọc Sơn, Nguyễn Phước Khánh, Phạm Minh Ngọc..... *326*

Results on the percutaneous endoscopic gastrostomy at Da Nang oncology hospital

57. Đánh giá hiệu quả của capecitabine duy trì trong ung thư dạ dày giai đoạn muộn sau điều trị bước một

Phùng Thị Huyền, Nguyễn Thị Hòa, Nguyễn Văn Tài, Nguyễn Văn Hùng, Nguyễn Thanh Long *331*

Effectiveness of capecitabine maintenance in advanced gastric cancer after first - line chemotherapy

58. Kết quả điều trị ung thư đại trực tràng tái phát di căn với phác đồ Folfox tại Bệnh viện Hữu Nghị

Lê Chí Hiếu *340*

59. Đánh giá vai trò của ^{18}FDG - PET/CT lên kế hoạch điều trị ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Ngô Văn Đàn *346*

60. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm của bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày hóa trị bổ trợ phác đồ Xelox

Lê Thị Thu Nga, Nguyễn Thị Minh Phương,Lê Đình Roanh, Phạm Duy Hiển, ... *349*

Impact factors on survival of gastric carcinoma patients treated with Xelox adjuvant chemotherapy

61. Khảo sát tình hình nhiễm siêu vi B mạn ở bệnh nhân ung thư hệ bướu đặc ngoại trừ ung thư biểu mô tế bào gan trước hóa trị

Vương Đình Thy Hảo, Lê Tuấn Anh, Nguyễn Văn Cường, Đàm Quang Vinh *357*

Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in solid tumor cancer patients except hepatocellular carcinoma treated with chemotherapy

62. So sánh kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn không mổ được bằng phác đồ FOLFOX với phác đồ CF

Nguyễn Quang Hưng, Nguyễn Thị Thu Hường, Nguyễn Tuyết Mai, Võ Văn Xuân *365*

A Comparison of results of using treatment protocol folfox for unresectable esophageal cancer with radiotherapy and simultaneous chemotherapy and protocol CF

63. Phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày + nạo hạch D2: 30 ca đầu tiên

Vương Nhất Phương, Phạm Đức Nhật Minh, Nguyễn Thi Thoại An, Phạm Hùng Cường, Đặng Huy Quốc Thắng *372*

Laparoscopically distal gastrectomy: The first 30 cases

VÚ

64. Kết hợp sinh học vào xếp giai đoạn: Hệ thống xếp giai đoạn ung thư vú AJCC phiên bản lần 8

Trần Nguyên Hà, Phan Thị Hồng Đức, Hứa Hoàng Tiến Lộc, Hồ Hoàng Ngân Tâm, Lương Hoàng Tiên *379*

65. Khảo sát các đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, bệnh học và điều trị ung thư vú ở bệnh nhân nam giới

Trần Nguyên Hà, Phan Thị Hồng Đức *388*

Breast cancer in male: Epidemic, clinicopathological features and treatment

66. Nhân một trường hợp ung thư vú nam giới tại Bệnh viện Thanh Nhàn Hà Nội

Nguyễn Thành Vinh, Lê Văn Thắng *400*

67. Kết quả sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán tổn thương tuyến vú không sờ thấy BIRADS 3, 4, 5

Huỳnh Quang Khánh, Trần Minh Quân, Nguyễn Văn Khôi *402*

Results of ultrasound - guided vacuum - assisted biopsyin diagnosis lesions non palpable of breast with birads category 3, 4 or 5

68. Kết quả điều trị everolimus kết hợp exemestane trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn

Mai Thị Ngọc, Vũ Hồng Thăng *409*

69. Nghiên cứu đặc điểm xạ hình xương ở bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2018 đến tháng 4/2019

Phạm Văn Thái, Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương, Lê Quang Hiển *413*

A study of ^{99m}Tc-MDP whole - body scintigraphy in breast cancer patients

70. Ung thư vú liên quan đến thai kỳ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Trần Việt Thế Phương, Nguyễn Sỹ Cam, Nguyễn Anh Luân, Nguyễn Đỗ Thùy Giang *418*

71. Điều trị viêm tuyến vú bằng VABB - kinh nghiệm tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Trần Việt Thế Phương, Phạm Thiên Hương, Phan Hoàng Tú, Nguyễn Hoàng Thân, Lê Hồng Cúc *425*

Treatment of mastitis by VABB - experience of Ho Chi Minh City Oncology Hospital

72. Vỡ túi độn silicone sau tái tạo tuyến vú: Báo cáo trường hợp và tổng quan y văn

Nguyễn Văn Thừa, Phạm Lê Xuân Huy, Nguyễn Hồng Phúc, Nguyễn Bá Trung, Hoàng Thành Trung, Trần Minh Tuấn, Trương Thành Trí, Phan Đức Vĩnh Khánh, Hà Hiếu Trung *430*

Silicone breast implant rupture in reconstructions: Case report and review

73. Vai trò của chất ức chế CDK 4/6 trong điều trị ung thư vú di căn có thụ thể nội tiết dương tínhvà HER2 âm tính

Hoàng Thị Mai Hiền *438*

74. Xạ trị ngoài ung thư vú trái phối hợp hít sâu nín thở: Bước đầu thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh

Nguyễn Công Mỹ Hà, Trần Thị Xuân, .Hồ Văn Trung, Phan Nhật Khang, Bùi Thị Thúy Nga, Võ Tấn Linh, Lê Anh Phương, Trần Lương Thu Thảo, Nguyễn Thị Nhung, Nguyễn Thị Hồng Thọ, Nguyễn Ngọc Yến, Trần Thị Hồng Duyên, Từ Viễn Nghị, Đặng Văn Khoa, Tô Thanh Tòng, Trần Ngọc Bích, Nguyễn Minh Nhựt, Lê Thanh Hiền *442*

Deep inspiration breath-hold technique in left side breast cancer radiation therapy: Pilot study in Ho Chi Minh City Oncology Hospital

75. Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ trong ung thư vú giai đoạn I, II, III có biểu hiện quá mức HER2

Trần Nguyên Hà, Phan Thị Hồng Đức, Phạm Thị Anh Thư *452*

76. Đánh giá kết quả của hóa trị hỗ trợ kết hợp Trastuzumab trong ung thư vú giai đoạn I, II, III có biểu hiện quá mức của HER2

Trần Nguyên Hà, Phan Thị Hồng Đức, Lê Thị Hồng Vân 459

Effect of adjuvant trastuzumab plus chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer stage I, II, III

77. Kỹ thuật sinh thiết lõi kim trên lâm sàng đối với sang thương vú sờ thấy nghi ngờ ác tính tại Khoa Ngoại 4

Nguyễn Anh Luân, Phạm Thiên Hương, Trần Việt Thế Phương, Lê Hoàng Chương, Võ Thị Thu Hiền, Bùi Đức Tùng, Trần Thị Yến Uyên, Nguyễn Đỗ Thùy Giang, Trương Công Gia Thuận, Phạm Huỳnh Anh Tuấn, Hồ Hoài Nam, Phạm Anh Tú, Đỗ Anh Tuấn, Trần Cao Hồng Ân, Nguyễn Hoàng Thân, Phạm Lê Nam, Bùi Quang Chinh, Trịnh Hoàng Vũ, Trần Thị Mỹ Tiên, Lương Thanh Viên, Nguyễn Thị Kim Chi 470

78. Tái phát tại chỗ tại vùng sau đoạn nhũ tái tạo vú tức thì bằng vạt cơ lưng rộng

Trần Việt Thế Phương, Trương Công Gia Thuận, Nguyễn Anh Luân, Nguyễn Đỗ Thùy Giang..... 477

Locoregional recurrence of breast cancer after immediate breast reconstruction with latissimus dorsi flap

79. Điều trị áp xe vú bằng chọc hút mủ kết hợp kháng sinh kháng viêm tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh

Phạm Huỳnh Anh Tuấn, Hồ Hoài Nam, Phạm Thiên Hương..... 486

80. Áp dụng thang điểm IHC4 để phân tầng nguy cơ ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính giai đoạn I - II

Nguyễn Văn Chủ và Chu Thị Trang 490

Application of IHC4 score for risk stratification of hormone receptor - positive breast cancer stage I - II

NGĂN ĐẠI DỊCH VIÊM GAN NGỪA ĐẠI HỌA UNG THƯ GAN

NGUYỄN CHẤN HÙNG[1], PHẠM XUÂN DŨNG[2], ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH[3],
TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH[4] & PHAN THỊ HỒNG ĐỨC[5]

TÓM LƯỢC

Theo tổng kết của Tổ chức Y tế Thế giới 2017, ước lượng năm 2015 trên toàn cầu có 325 triệu người mắc viêm gan mạn virút B (HBV) hoặc virút C (HCV). Hậu quả trầm trọng là hàng triệu người có nguy cơ bệnh diễn tiến chầm chậm đến các bệnh gan mạn, ung thư và tử vong.

Mối liên hệ nhân quả giữa viêm gan virút và HCC cung cấp một cơ hội thật tốt cho các nhà xây dựng chiến lược sức khỏe và các thầy thuốc lâm sàng đáp trả đại dịch lây nhiễm virút HBV và HCV để phòng ngừa ung thư và cải thiện mạng sống các người bệnh.

Vào năm 1916, Tổ Chức Y tế Thế giới ủng hộ giải pháp đến năm 2030 loại bỏ viêm gan virút, một đe dọa sức khỏe toàn cầu.

SUMMARY

Viral hepatitis and liver cancer

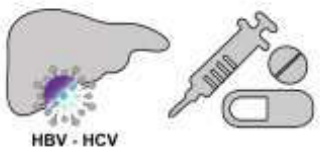
For 80% of all HCCs, infections with the viruses HCV, HBV are considered the root cause. New WHO data (2017) reveal that in 2015 an estimated 325 million people worldwide are living with chronic hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection. As a result, millions of people are at risk of a slow progression to chronic liver disease, cancer, and death.

Both liver cancer, mostly hepatocellular carcinoma (HCC), and cirrhosis are end-stage clinical outcomes of chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC). HBV and HCV are the main causes of liver cancer worldwide, and liver cancer was the fourth commonly diagnosed cancer and the second common cause of cancer death in men (Globocan 2018).

The etiological link between viral hepatitis and HCC provides an important opportunity for health care policy makers and clinicians to intervene with HBV - HCV infection to prevent cancer development and improve the outcomes of cancer.

In 2016, the World Health Assembly endorsed a resolution calling for the elimination of viral hepatitis as a public health threat by 2030.

Viêm gan virút đang là một đại dịch. Theo WHO, ước lượng năm 2015 trên toàn cầu có 325 triệu người mắc viêm gan mạn virút B (HBV) hoặc virút C (HCV). Bệnh diễn tiến chầm chậm đến các bệnh gan mạn, ung thư và tử vong. Trên toàn cầu, ung thư gan (HCC) thường gặp hàng thứ tư và gây tử vong hàng thứ hai ở đàn ông, thực sự là một đại họa sức khỏe cho con người.



[1] GS. Chủ tịch Hội Ung thư Việt Nam
[2] TS. Giám Đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] TS. Phó Giám Đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] TS.BS. Trưởng Khoa Xạ 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM,
-Trưởng Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM
[5] TS.BS. Bác sĩ điều trị Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
- Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu - Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Mối liên hệ nhân quả giữa viêm gan virút và HCC cung cấp một cơ hội thật tốt để phòng ngừa ung thư. Ngăn đại dịch viêm gan mới tránh được đại họa ung thư gan.

ĐẠI DỊCH VIÊM GAN VIRÚT VÀ ĐẠI HỌA UNG THƯ GAN

Viêm gan virút đang hoành hành (Báo cáo WHO 2017)

Đại dịch

Vào năm 2015 có khoảng 325 triệu người mắc viêm gan mạn, gồm 257 triệu người mang viêm gan B và 71 triệu mắc viêm gan C có *11 nước* gồm Braxin, Trung Quốc, Ai Cập, Ấn Độ, Indonesia, Mông Cổ, Nigeria, Pakistan, Uganda và *Việt Nam* mang 50% gánh nặng viêm gan mạn toàn cầu.

Gây chết

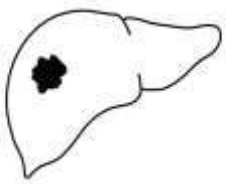
Phỏng định có 1,4 triệu người chết hàng năm do nhiễm cấp tính và ung thư gan liên hệ viêm gan và xơ gan - con số xấp xỉ mức tử vong tổng cộng do sốt rét, HIV/AIDS và lao. Ước tính 47% liên hệ HBV, 48% do HCV. Viêm gan virút cũng làm gia tăng tử vong ở những người mang HIV. Có khoảng 2,9 triệu người bệnh HIV cũng nhiễm HCV và 2,6 triệu nhiễm HBV.

Tiếp tục gia tăng

Phần lớn là viêm gan C. Có 1,75 triệu người lớn mới nhiễm HCV vào năm 2015. Phần lớn do tiêm chích ma túy và dùng kim không an toàn trong việc chăm sóc sức khỏe ở một số quốc gia.

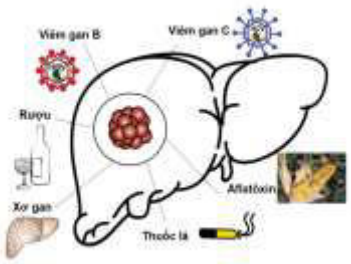
Đại họa ung thư gan (Globocan 2018)

Gánh nặng toàn cầu



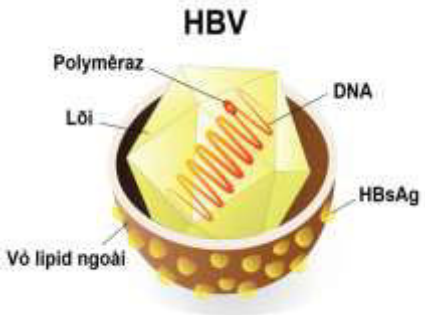
Ung thư gan thường gặp hàng thứ sáu và gây tử vong hàng thứ tư trên toàn cầu với khoảng 841.000 ca mới và 782.000 ca chết hàng năm. Cả xuất độ lẫn tỉ lệ tử vong ở đàn ông cao gấp 2 - 3 lần ở phụ nữ, thế nên ung thư gan được xếp thường gặp hàng thứ tư và tử vong hàng thứ hai ở đàn ông. Trên thế giới ung thư gan là ung thư thường gặp nhất ở 13 nước thuộc các vùng địa lý khác nhau gồm vài nước ở Bắc và Tây châu Phi (Ai Cập, Gambia, Guinea) và Đông và Nam châu Á (Mông Cổ, Cambodia và Việt Nam). Ung thư gan có xuất độ cao nhất ở Mông Cổ, gấp 4 lần ở đàn ông Trung Quốc và Hàn Quốc vào năm 2018. Ung thư nguyên phát gồm carcinôm tế bào gan (HCC - hepatocellular carcinoma), chiếm 75 - 85% số ca và carcinôm đường mật trong gan 10-15% số ca và vài loại hiếm khác.

Các yếu tố nguy cơ



Nguy cơ chính của HCC là viêm mạn do virút viêm gan B (HBV) hoặc viêm gan C (HCV), có thêm *các yếu tố nguy cơ khác* gồm phơi nhiễm aflatôxin, nghiện rượu nặng, béo phì, hút thuốc lá và tiểu đường týp 2. Các yếu tố nguy cơ chủ yếu thay đổi theo vùng địa lý. Các vùng có nguy cơ HCC cao (Trung Quốc, Đông Phi châu) yếu tố nguy cơ chủ chốt là viêm gan B (HBV) và phơi nhiễm aflatôxin, còn ở các nước khác (Nhật Bản và Ai Cập), nhiễm HCV là nguy cơ vượt trội. Ở Mông Cổ, nhiễm HBV, nhiễm HCV và nhiễm cặp đôi HBV, HCV nhiễm virút viêm gan C cũng như nghiện rượu nặng, tất cả góp phần làm trĩu gánh nặng... Sự gia tăng tỉ lệ béo phì trong dân số cũng góp phần tăng gánh nặng.

Virút viêm gan B (HBV và HCC)



Virút DNA xoắn đôi thuộc họ Hepadnaviridae. Virút có thể cho genôm sáp nhập vào nhân của tế bào gan và giữ miết việc gây nhiễm mạn tính. Việc sát nhập HBV DNA vào genôm tế bào chủ không cần cho việc sinh sôi, nhưng cho phép genôm virút hiện diện trong tế bào chủ. Vài yếu tố HBV góp phần vào sinh ung, gồm gen HBV, gen tiền 52p.

HBV lây nhiễm qua đường máu, với sự truyền bệnh đáng lưu ý trong khoảng đầu đời và qua tiêm chích không an toàn, mức độ qua quan hệ tình dục ít hơn. HBV hiện diện mức cao nhất ở Châu Phi vùng tiểu Sahara và Châu Á (Đông Á và Đông Nam Á), khoảng 5 - 10% dân số trưởng thành bị nhiễm mạn

tính. Mẹ bị HBV truyền sang con là cách lây lan chính ở những nơi mức độ nhiễm bệnh cao.

Sự phân bố toàn cầu của HCC và HBV trùng lắp nhau. Trên toàn cầu, có mối quan hệ rõ ràng giữa độ xuất hiện của lây nhiễm HBV và xuất độ của HCC. Có sự tương đồng giữa các độ xuất hiện viêm gan B mạn với xuất độ và tử suất của HCC. *Có độ xuất hiện cao của cả hai ở* Châu Phi tiểu vùng Sahara và Châu Á (Đông Á cùng Đông Nam Á) riêng Trung Quốc đã có hơn phân nửa số ca HCC toàn cầu. Nhiễm HBV là nguyên nhân chủ yếu của HCC ở hầu hết các nước Châu Á trừ Nhật Bản. Trái lại, *có độ xuất hiện thấp* HCC và nhiễm HBV ở Bắc Mỹ và Tây Âu.

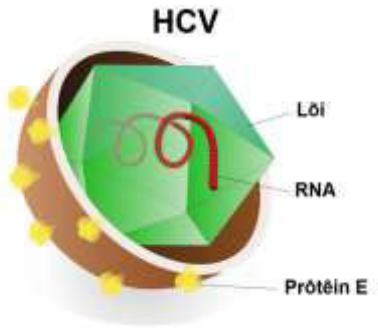
Các yếu tố làm tăng nguy cơ HCC ở những người nhiễm HBV

Tính chung: Nam giới, tuổi già, Châu Á, Châu Phi, tiền căn gia đình (HCC), virút (sinh sôi nhiều, genôtýp HBV, nhiễm lâu dài, đồng nhiễm với HCV, HIV hoặc HDV, lâm sàng (xơ gan) và môi trường (phơi nhiễm aflatôxin, uống rượu nhiều, hút thuốc nhiều) và các hội chứng chuyển hóa (tiểu đường).

Aflatôxin, HBV và HCC. Việc tiêu thụ thức ăn nhiễm aflatôxin có liên hệ với HCC. Châu Phi tiểu vùng Sahara, Châu Á (Trung Quốc và Đông Nam Á); có độ nhiễm HBV cao cùng các thức ăn nhiễm aflatôxin. Aflatôxin B1 (AFB1) được xếp vào nhóm carcinôgen 1 liên hệ ung thư gan. Có sự trùng lắp phơi nhiễm AFB1 và tỉ lệ nhiễm HBV cao. Mức phơi nhiễm AFB1 thấp cũng tăng gấp ba cơ nguy mắc HCC ở người nhiễm HBV. Có ghi nhận cho thấy người bị nhiễm HBV và Aflatôxin cao thì nguy cơ HCC tăng gấp 30 - 60 lần.

Genôtýp của HBV: 8 týp từ A đến H, thay đổi theo địa lý. Genôtýp A và D vượt trội của Châu Âu, genôtýp B và C nổi trôi ở Châu Á... Người bệnh có genôtýp C có nguy cơ bị xơ gan và HCC cao hơn.

Virút viêm gan C (HCV) và HCC



Virút viêm gan C (HCV) hiện diện trên toàn cầu. Các vùng lây nhiễm nhất gồm Trung và Đông Á, cùng Bắc và Tây Phi, phần lớn do tiêm chích và các biện pháp y tế không an toàn toàn. HCV là virút RNA không sát nhập vào genôm tế bào chủ. Tỉ lệ HCC phát ra ở những người nhiễm HCV ước tính từ 1% đến 3% trong khoảng thời gian 30 năm. HCV tăng 15% đến 20% nguy cơ HCC so với người không nhiễm HCV.

HCV làm tăng nguy cơ HCC bằng cách thúc đẩy sự hóa sợi và xơ gan. Một khi xơ gan hình thành, HCC phát triển theo nhịp độ hàng năm là 1 - 4%, có thể tới 8% ở Nhật. Xuất độ xơ gan (và tiếp đến là HCC) sau 25 - 30 năm nhiễm virút được ghi nhận là từ 15 - 35%.

Khoảng 15 - 30% số người nhiễm bệnh rồi tự khỏi mà không biết. Đó là viêm HCV cấp tính. Còn lại khoảng 70 - 85%, bệnh sẽ thành mạn tính, dai dẳng dẫn đến gan thành sẹo (xơ gan) hoặc ung thư gan.

WHO công bố toàn cầu có gần 170 triệu người nhiễm viêm gan C mạn tính vào năm 2015. Ở Hoa Kỳ, Châu Phi và Châu Âu tỉ lệ nhiễm HCV ở những người bệnh mang HCC lần lượt là 22%, 69% và 45%. Ở Châu Á, phần lớn HCC được ghi nhận từ Nhật Bản. Sự phân bố tuổi HCC ở các vùng khác nhau một phần được xác định theo týp virút và thời gian nhiễm bệnh.

Các yếu tố nguy cơ HCC khác gồm giới tính, gan nhiễm mỡ, genôtýp virút (HCV 1b) và tuổi tác.

Rượu, HCV và HCC. Phơi nhiễm rượu tăng cường các tác dụng đè nén của HCV lên miễn dịch bẩm sinh, việc này lại thúc đẩy virút lan tràn trong lá gan rồi cuối cùng dẫn đến xáo trộn miễn dịch thích ứng. Sự rối loạn điều hòa đáp ứng miễn dịch đưa đến hậu quả là rối loạn đào thải các tế bào nhiễm HCV, tăng thêm sự tồn tại của virút, điều này làm xấu thêm hậu quả của viêm gan C mạn ở người nghiện rượu.

Mối liên hệ hỗ tương của Aflatôxin và HCV trên HCC còn phải cần nhiều nghiên cứu làm rõ.

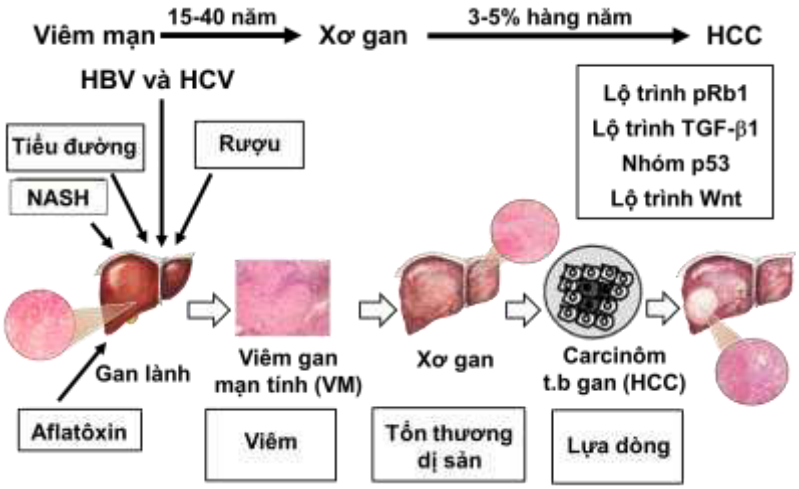
Nhiễm cặp HBV - HCV

Nhiễm cặp HBV - HCV là tình huống lâm sàng phức tạp. Phỏng định toàn cầu có 1,13%. Nhiễm cặp tiến triển nhanh hơn nhiễm riêng HBV hoặc HCV; HCC cũng phát triển nhanh hơn. Trong tế bào bị nhiễm cặp, virút HCV sinh sôi lấn áp HBV. Hiện nhiễm cặp HBV, HCV chưa có hướng dẫn điều trị chuẩn. Có ghi nhận là tấn công kháng virút HCV mà không chú trọng diệt HBV thì gia tăng nguy cơ HBV hoành hành trở lại. Cần phải sàng lọc và phòng ngừa sự nhiễm cặp để ngăn chặn HBV hoành hành lại.

Cơ chế sinh bệnh HCC

Sự sinh ung là một quá trình nhiều bước, có thể kéo dài nhiều chục năm với sự tích lũy từ từ các xáo trộn gen và ngoài gen, rốt cùng đưa đến sự chuyển hóa ác tính. Sự chuyển hóa này xảy ra thông qua một lộ trình đắp đổi qua lại giữa sự gây tổn hại và sự tái tạo mạn tính, trong toàn cảnh tổn hại DNA của quá trình viêm. Ít nhất có bốn lộ trình: sự điều hòa sự tăng trưởng tế bào hoặc sự chết tế bào (thí dụ pRb, p53) yếu tố tăng trưởng chuyển hóa β (TGF β) và lộ trình α catenin.

Cơ chế sinh ung



© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature

LOẠI BỎ ĐẠI DỊCH VIÊM GAN, NGĂN NGỪA ĐẠI HỌA UNG THƯ GAN

Cần đáp trả khẩn cấp toàn cầu (WHO)

"Ngày nay viêm gan virút được coi là một thách thức sức khỏe cộng đồng cần phải đáp trả khẩn cấp", Tiến sĩ Margaret Chan, Tổng giám đốc WHO cảnh báo. "Có vắcxin và có thuốc điều trị, WHO sẵn sàng giúp bảo đảm các phương tiện này cho những ai cần đến".

Nếu không có sự đáp trả rộng khắp và nhanh chóng, số người mang HBV sẽ tăng cao trong những năm tới với 20 triệu người chết trong khoảng 2015 - 2030.

Vắcxin ngừa viêm gan B

Nhiều quốc gia đã thực hiện tiêm chủng HBV cho trẻ em rộng rãi và ít tốn kém. Thật mừng là viêm gan B có thể ngừa được nhờ loại vắcxin hiệu quả và an toàn.

Việc phòng ngừa phần lớn ung thư gan được thực hiện với vắcxin ngừa HBV từ năm 1982. Tổ chức Y tế Thế giới khuyên nên lồng ghép vắcxin vào chương trình tiêm chủng trẻ em.

Vắcxin là phương cách ngừa HBV hiệu quả nhất. WHO khuyên tất cả trẻ em nên được viêm vắcxin càng sớm càng tốt sau khi sinh, hay nhất trong vòng 24 giờ. Tiêm ngừa vắcxin cho trẻ em ngừa viêm gan B đã gia tăng trên toàn cầu (liều thứ ba) phỏng định bao phủ 84% vào năm 2017. Xuất độ thấp viêm gan mạn ở trẻ dưới 5 tuổi ước lượng khoảng 1 - 3% năm 2015 là nhờ vào mức dùng rộng khắp vắcxin ngừa viêm gan.

Tất cả trẻ em và thanh niên dưới 18 tuổi chưa được tiêm ngừa nên được tiêm vắcxin nếu chúng sống ở các xứ có mức độ thấp hoặc vừa. Thêm nhiều người thuộc nhóm nguy cơ cao nên được tiêm vắcxin.

Vắcxin thật sự an toàn và hiệu quả. Từ năm 1982 trên một triệu liều vắcxin viêm gan B được dùng trên toàn cầu. Ở nhiều nước 8 - 15% trẻ em vốn nhiễm viêm gan B mạn, việc tiêm vắcxin đã làm giảm tỉ lệ mạn tính hóa dưới 1% ở trẻ em có tiêm vắcxin.

Vào năm 2016, 80% đủ liều vắcxin đã làm giảm mức nhiễm HBV và xuất độ HCC ở tuổi trẻ có nguy cơ cao vùng Đông Á, nơi thực hiện tiêm chủng quần thể đầu tiên. Vắcxin HBV ngừa được khoảng 4,5 triệu trẻ nhiễm mỗi năm. Trên nhiều vùng của thế giới, các chương trình tiêm chủng trẻ em rộng khắp đã làm sụt giảm số ca viêm gan B mới. Đáng lo là chưa có vắcxin ngừa HCV, nhưng các nhà khoa học đang ráo riết nghiên cứu.

Phòng tránh lây nhiễm HBV-HCV

Phòng ngừa lây nhiễm mẹ sang con. Tiêm chủng HBV liền lúc sanh là chìa khóa để ngừa lây virút từ mẹ sang con lúc sinh bé, còn có thể hỗ trợ bằng xét nghiệm tiền sản và các thuốc kháng virút.

Việc quy định *chiến lược truyền máu an toàn* có thể ngừa được việc truyền bệnh. Trên toàn cầu năm 2014 97% việc cho máu được sàng lọc và kiểm tra chất lượng, những vẫn còn những lỗ hỏng.

Việc tiêm chích an toàn, loại bỏ việc tiêm thuốc không cần thiết và không an toàn, có thể giúp phòng ngừa hiệu quả. Trên toàn cầu việc tiêm chích không an toàn đã giảm từ 39% năm 2000 xuống còn 5% vào năm 2010.

Ngoài ra quan hệ tình dục an toàn (gồm giảm bớt số bạn tình và các phương tiện bao che (bao cao su) cũng giúp chống lây bệnh).

Điều trị HBV

Điều trị. Có ghi nhận gần đây cho thấy việc điều trị HBV và HCV có thể phòng tránh ung thư gan. Hiện có nhiều phương tiện và phương cách để diệt các trận dịch viêm gan. Có liệu pháp hiệu nghiệm cho viêm gan B mạn tính mặc dầu nhiều người cần điều trị suốt đời. WHO khuyến khích dùng thuốc tenofovir, vốn đã dùng rộng rãi điều trị HIV. Việc điều trị viêm gan B có thể làm chậm lại hoặc còn có thể ngừa tổn hại gan gồm xơ gan và ung thư gan.

Viêm gan B mạn có thể được điều trị bằng thuốc uống gồm cả thuốc kháng virút. Việc điều trị có thể làm chậm diễn tiến bệnh, giảm bớt nguy cơ ung thư gan và kéo dài sống còn. Có khoảng 10 - 40% người mang viêm gan mạn cần điều trị.

WHO khuyên dùng thuốc uống tenofovir hoặc entecavir có hiệu quả nhất để trấn áp virút HBV. Hiếm khi gây lờn thuốc, dễ uống (một viên mỗi ngày và có ít tác dụng phụ).

Vào năm 2017, các nước thu nhập thấp và trung bình có thuốc entecavir cho người bệnh - Vào năm 2016 Tenofovir không còn cần môn bài sản xuất, giá thuốc trong tầm tay và giảm từ 208 USD mỗi năm xuống còn 32 USA hàng năm.

Phần lớn người bệnh được điều trị không khỏi hẳn bệnh, mà chỉ làm giảm lượng virút sinh sôi. Vì vậy phần lớn người bệnh phải theo dõi điều trị lâu dài.

Còn khó khăn: vào năm 2016, có 257 triệu người nhiễm HBV, nhưng chỉ có 10,5% (27 triệu) biết mình có bệnh, trong số này tổng số người được trị là 16,5% (4,5 triệu). Nhiều người chỉ biết bệnh khi thấy bị bệnh gan nặng, xơ gan và ung thư gan. Ung thư gan thường có tiên lượng rất xấu.

Điều trị HCV

Khi bệnh nhiễm thành mạn tính, cần phải điều trị, mục tiêu là trị khỏi bệnh. Mừng là ngày nay có thể trị khỏi: hơn 95% người bị viêm gan C trong thời gian ngắn với các thuốc kháng virút DAAs.

Năm 2018 WHO có cập nhật hướng dẫn điều trị với các thuốc DAAs (pangenotypic direct-acting antivirals). DAAs có thể trị khỏi hầu hết các người bệnh nhiễm HCV, thời gian điều trị ngắn (thường là 12 tới 24 tuần) tùy theo có xơ gan hay không.

WHO khuyên điều trị mọi người bệnh viêm gan C mạn trên tuổi 12. Các thuốc DAAs đã giảm giá đáng kể ở nhiều nước (đặc biệt ở các nước có thu nhập thấp hoặc trung bình).

Trở ngại đáng lo là số người được điều trị còn hạn chế. Vào năm 2017, có 71 triệu người nhiễm HCV toàn cầu, mà phỏng định chỉ có 19% (13,1 triệu) định bệnh và chỉ có 5 triệu trong số này được điều trị với DAAs vào cuối năm 2017. Còn phải cố gắng rất nhiều để đạt mục tiêu 80% khỏi bệnh vào năm 2030.

Nhiễm cặp HBV - HIV

Có khoảng 1% người bệnh nhiễm HBV (2,7 triệu) mắc thêm HIV. Ngược lại, tỉ lệ người nhiễm HBV mang HIV là 7,4%. Từ năm 2015, WHO khuyên trị bất cứ người bệnh nhiễm HIV, bất kể giai đoạn bệnh với thuốc Tenofovir, thuốc này được dùng trong kết hợp bước một điều trị HIV, mà cũng có hiệu quả chống HBV.

Khó khăn trước mắt

Hiện chưa có vắcxin ngừa HCV. Số người được điều trị viêm gan B và C vẫn còn thấp. Báo cáo của WHO ghi nhận chỉ 9% số người nhiễm HBV và 20% số người nhiễm HCV được xét nghiệm chẩn đoán vào năm 2015. Chỉ có 8% người nhiễm HBV

(1,7 triệu) và 7% nhiễm HCV (1,1 triệu) được bắt đầu trị vào năm này.

"Hãy loại bỏ viêm gan" (Eliminate Hepatitis) là khẩu hiệu của Ngày Viêm gan Toàn cầu năm nay 2017. Các tổ chức trên thế giới gồm cả WHO và CDC Hoa Kỳ Tổ chức ***Ngày Viêm gan Toàn cầu*** (28 tháng 7 hàng năm) nhằm đánh động mọi người về đại họa thầm lặng này và đề xuất những gì cần phải làm để tăng cường nỗ lực phòng ngừa, tầm soát và kiểm soát viêm gan virút.

Sự đáp trả toàn cầu của WHO

Tháng ba 2015, WHO tung ra *Các hướng dẫn để phòng ngừa, chăm sóc* và *điều trị những người mang viêm gan B mạn.*

Tháng năm 2016, Đại hội Đồng WHO chấp nhận *Chiến lược sức khỏe nhằm vào viêm gan virút 2016 - 2020.*

WHO vừa phổ biến năm 2019 *Báo cáo tiến bộ về HIV, viêm gan virút và các bệnh nhiễm lây lan đường tình dục* tóm lược các tiến bộ trong việc loại trừ các bệnh này.

Từ năm 2011, cùng với các chính phủ, các tổ chức xã hội dân sự, WHO đã tổ chức Ngày Viêm gan Thế giới hàng năm nhằm nâng cao cảnh báo và hiểu biết về viêm gan virút. 28 tháng 7 được chọn theo sinh nhật của TS. Baruch Bloomberg, người được trao giải Nobel Y học 1976 vì tìm ra virút viêm gan B, các cách chẩn đoán và vắcxin ngừa HBV.

WHO kêu gọi tăng cường hoạt động nhằm loại bỏ viêm gan B và C vào năm 2030, bằng cách làm giảm 90% số ca nhiễm mới và 65% tử vong vào năm 2030.

Loại bỏ viêm gan virút *là yêu cầu bức thiết* để ngăn đại họa ung thư gan cho nước ta

Gánh nặng ung thư gan

Ung thư gan là loại thường gặp nhất ở đàn ông Việt Nam với xuất độ / 100.000 là 39,0 cao hơn cả Thái Lan (32,2), Hàn Quốc (27,7), Trung Quốc (27,6) và Singapore (19,5) (Globocan 2018). Việt Nam thuộc nhóm 13 nước trên thế giới có gánh nặng ung thư gan cao nhất (theo IARC 2018).

Các yếu tố nguy cơ đáng ghi nhận

Việt Nam thuộc nhóm 11 quốc gia mang 50% gánh nặng viêm gan mạn toàn cầu (IARC 2018).

Gánh nặng viêm gan mạn là rất cao: HBV 7.820.267 người. HCV 991.153 người. (Cục Y tế Dự phòng, Bộ Y tế, 2017).

Tốc độ tiêu thụ rượu bia tăng nhanh nhất thế giới, theo Thanh Niên, ngày 13/05/2019 (Forbes statista).

Việt Nam trong nhóm 15 nước có số người hút thuốc lá nhiều nhất trên thế giới (theo GATS 2010).

KẾT LUẬN

Con người đang tập trung ứng phó với sự lan tràn của đại dịch viêm gan virút. Trong thập niên tới, lây nhiễm HBV và HCV chắc vẫn còn là nguyên nhân chính của HCC trên toàn cầu. Cần một sự đáp trả khẩn cấp toàn cầu. Tổ Chức Y tế Thế giới ủng hộ giải pháp đến năm 2030 loại bỏ viêm gan virút. Ngăn ngừa đại dịch viêm gan mới phòng tránh được đại họa ung thư gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Blumberg, Baruch (2002), Hepatitis B: The Hunt for a Killer Virus, Princeton: Princeton University Press.
2. Chang MH. Hepatitis B virus and cancer prevention. Recent Results Cancer Res. 2011; 188:75 - 84. [PubMed].
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018.
4. GV Papatheodoridis, HL Chan, BE Hansen, etal: Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy J Hepatol 62: 956 - 967, 2015 Crossref, Medline.
5. Hepatitis B (HepB3) Immunization coverage estimates by country. WHO. Retrieved 8 June 2016.
6. HLY Chan, JD Jia: Chronic hepatitis B in Asia: New insights from the past decade J Gastroenterol Hepatol 26:131 - 137, 2011 Crossref, Medline.
7. Hutin Y, Low-Beer D, Bergeri I, Hess S, Garcia-Calleja JM, Hayashi C, Mozalevskis A, Rinder Stengaard A, Sabin K, Harmanci H. Viral Hepatitis Strategic Information to Achieve Elimination by 2030: Key Elements for HIV

Program Managers. JMIR Public Health Surveill. 2017; 3: e91.

8. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. Hepatology 2002; 36: 1214 - 20.
9. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006; 45: 529 - 38.
10. Wiktor SZ, Hutin YJ. The global burden of viral hepatitis: better estimates to guide hepatitis elimination efforts. Lancet. 2016; 388: 1030 - 1031.
11. World Health Organization. Combating Hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206453/WHO - HIV - 2016.04 - eng.pdf.
12. World Health Organization. Eliminate Hepatitis: WHO. Available from: http://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who.
13. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. Available from: http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/.
14. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/.
15. Trepo C, Chan HL, Lok A. 2014. Hepatitis B virus infection. Lancet 384, 2053 - 2063. (10.1016/S0140 - 6736(14)60220-8).
16. Westbrook RH, Dusheiko G. 2014. Natural history of hepatitis C. J. Hepatol. 61(Suppl. 1), S58–S68. (10.1016/j.jhep.2014.07.012).
17. Levrero M, Zucman-Rossi J. 2016. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 64(Suppl. 1), S84 - S101. (10.1016/j.jhep.2016.02.021).
18. Ringelhan M, O'Connor T, Protzer U, Heikenwalder M. 2015. The direct and indirect roles of HBV in liver cancer: prospective markers for HCC screening and potential therapeutic targets. J. Pathol. 235, 355 - 367. (10.1002/path.4434).
19. Cheung MC, et al. 2016. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J. Hepatol. 65, 741 - 747. (10.1016/j.jhep.2016.06.019).
20. Nguyễn Chấn Hùng và cs (2014). Hiểu biết hiện nay về ung thư và bệnh nhiễm. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 05, 2014.

DỊCH TỄ VÀ CHƯƠNG TRÌNH PHÒNG CHỐNG UNG THƯ

TÌNH HÌNH BỆNH NHÂN UNG THƯ CÁC TỈNH ĐẾN KHÁM VÀ ĐIỀU TRỊ TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH TRONG 20 NĂM TỪ 1996 - 2015

PHẠM XUÂN DŨNG[1], ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH[2], BÙI ĐỨC TÙNG[3], QUÁCH THANH KHÁNH[4], NGUYỄN HẢI NAM[5], TRẦN NGUYỄN KHÁNH[6], HỒ THÁI TÍNH[7], HÀ CHÍ ĐỘ[8], TRẦN THỊ LÝ[9], TRẦN THỊ THIÊN HƯƠNG[10], NGUYỄN THỊ THU TÌNH[10], NGUYỄN HOÀNG VŨ[10], CAO NGỌC TUYỀN[10]

TÓM TẮT

Hệ thống y tế của thành phố Hồ Chí Minh phát triển hơn so với các nơi khác trong nước nên có nhiều bệnh nhân ung thư đến khám và điều trị. Bài khảo sát này thống kê tình hình bệnh nhân tại các tỉnh nhập viện tại các bệnh viện ở TP.HCM trong giai đoạn 1996-2015 (20 năm) dựa trên số liệu của hệ thống Ghi nhận Ung thư TP. HCM.

Có 228.297 bệnh nhân từ các tỉnh đến khám và điều trị ung thư tại TP. HCM trong 20 năm qua. Số bệnh nhân đến khám có xu hướng liên tục tăng trong giai đoạn này. Bệnh nhân nữ chiếm tỉ lệ cao hơn nam (52 - 58%). Trong khảo sát này, xu hướng ngày càng trẻ hóa được ghi nhận. 5 loại ung thư phổ biến nhất ở cả 2 giới là ung thư gan, phổi, vú, cổ tử cung và tuyến giáp, ở nam giới là phổi, gan, đại trực tràng, dạ dày và vòm hầu; ở nữ giới là vú, cổ tử cung, tuyến giáp, phổi và buồng trứng. Ở nam giới ung thư phổi luôn đứng hàng đầu, nhưng ung thư gan đang có xu hướng giảm. Ở nữ giới, ung thư cổ tử cung có xu hướng giảm và ung thư vú có xu hướng tăng.

ABSTRACT

Ho Chi Minh City has the more developed health system than other provinces/cities in the country. Therefore, cancer patients living in other places have come to HCMC for dianosis and treatment. This article reports the status of those-metioned patients in the period 1996-2015 (20 years) using the data collected by the HCMC Cancer Registry.

There are 228,297 patients from other provinces registered in Ho Chi Minh City's hospitals in 1996 - 2015. The number of patients has increased continuously in this period. Women have had higher proportions than men, accounting for 52 - 58%. The increase of young aged patients has been noted. The 5 most common sites for both sexes are liver, lung, breast, cervix and thyroid; in men, lung, liver, colorectal, stomach, and

[1] TS.BS. Giám đốc bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] TS.BS. Phó Giám đốc bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] ThS.BSCKII. Phó Trưởng Phòng Chỉ đạo tuyến - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[5] BSCKII. Phó Trưởng Phòng Quản lý chất lượng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[6] ThS.BSCKII. Phó Trưởng Phòng Kế hoạch tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[7] BSCKII. Phó Trưởng Phòng Kế hoạch tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[8] BSCKI. Phó Trưởng Khoa Tầm soát ung thư - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[9] ThS.BS. Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[10] Chuyên viên Phòng Chỉ đạo tuyến - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

nasopharynx; in women, breast, cervix, thyroid, lung, and ovary. In men, lung cancer has been the most common one. Liver cancer has been on the decline. In women, cervical cancer has decreased while breast cancer has increased steadily.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam có nền kinh tế đang phát triển với tốc độ tăng trưởng nhanh ở khu vực Đông Nam Á với dân số trên 96 triệu dân. Tuy nhiên, trong giai đoạn phát triển này, Việt Nam trải qua sự thay đổi đáng kể trong mô hình bệnh tật. Nếu nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tử vong ở giai đoạn trước năm 1980 là do bệnh nhiễm trùng và chu sinh thì từ năm 1990 đến nay, số liệu thống kê cho thấy 71% gánh nặng bệnh tật ở Việt Nam là do bệnh mãn tính không lây, với 60% trường hợp tử vong là do các nguyên nhân hàng đầu như ung thư, đáo thái đường, tim mạch và bệnh phổi, trong đó 58.200 trường hợp tử vong hàng năm do ung thư ở nam giới và 33.400 trường hợp tử vong ở nữ giới[1]. Ngoài ra, theo số liệu mới của Globocan năm 2018 cho thấy tình hình mắc bệnh ung thư tăng nhanh với số trường hợp ung thư mới mắc ở Việt Nam là 164.671 và số ca tử vong do ung thư là 114.871, tỉ lệ tử vong do ung thư chiếm khoảng 70% trường hợp bệnh và xu hướng này vẫn tiếp tục gia tăng[2].

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát tình hình bệnh nhân ung thư của các tỉnh trên cả nước đến khám và điều trị tại địa bàn thành phố Hồ Chí Minh trong giai đoạn 1996 - 2015. Qua đó, mô tả sự thay đổi về cơ cấu bệnh, sự chuyển dịch về độ tuổi mắc bệnh và xếp hạng các vị trí ung thư phổ biến của bệnh nhân các tỉnh đến khám và điều trị tại thành phố Hồ Chí Minh.

SỐ LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguồn số liệu

Số liệu của báo cáo được trích từ phần mềm nhập liệu và phân tích Canreg 4 của đơn vị Ghi nhận Ung thư thuộc bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Kể từ khi được thành lập vào năm 1995, đơn vị này đã thực hiện công tác ghi nhận ung thư quần thể, thu thập thông tin hàng năm về bệnh nhân ung thư được chẩn đoán và điều trị ở các bệnh viện trong địa bàn thành phố. Các trường hợp ung thư được phân loại theo Phân loại Quốc tế về Bệnh tật cho Ung Bướu (International Classification of Diseases for Oncology) xuất bản lần thứ 3.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Biến số nghiên cứu

Các biến số trong nghiên cứu gồm các biến định tính và định lượng.

Giới tính

Biến số nhị giá có giá trị "Nam" và "Nữ".

Tuổi

Biến số định lượng, được tính tròn theo năm dương lịch:

Tuổi = năm người bệnh được chẩn đoán ung thư - năm sinh.

Địa chỉ

Biến số định tính, được ghi theo thông tin trên chứng minh nhân dân của bệnh nhân.

Nhóm miền

Biến định tính được chia thành 3 nhóm miền chính: Miền Bắc, Miền Trung, Miền Nam dựa theo bản đồ địa lý hành chính Việt Nam.

Vị trí ung thư

Biến số định tính, được lấy từ hồ sơ của bệnh nhân và sau đó được mã hóa theo ICD-O3 bởi bác sĩ của hệ thống ghi nhận ung thư.

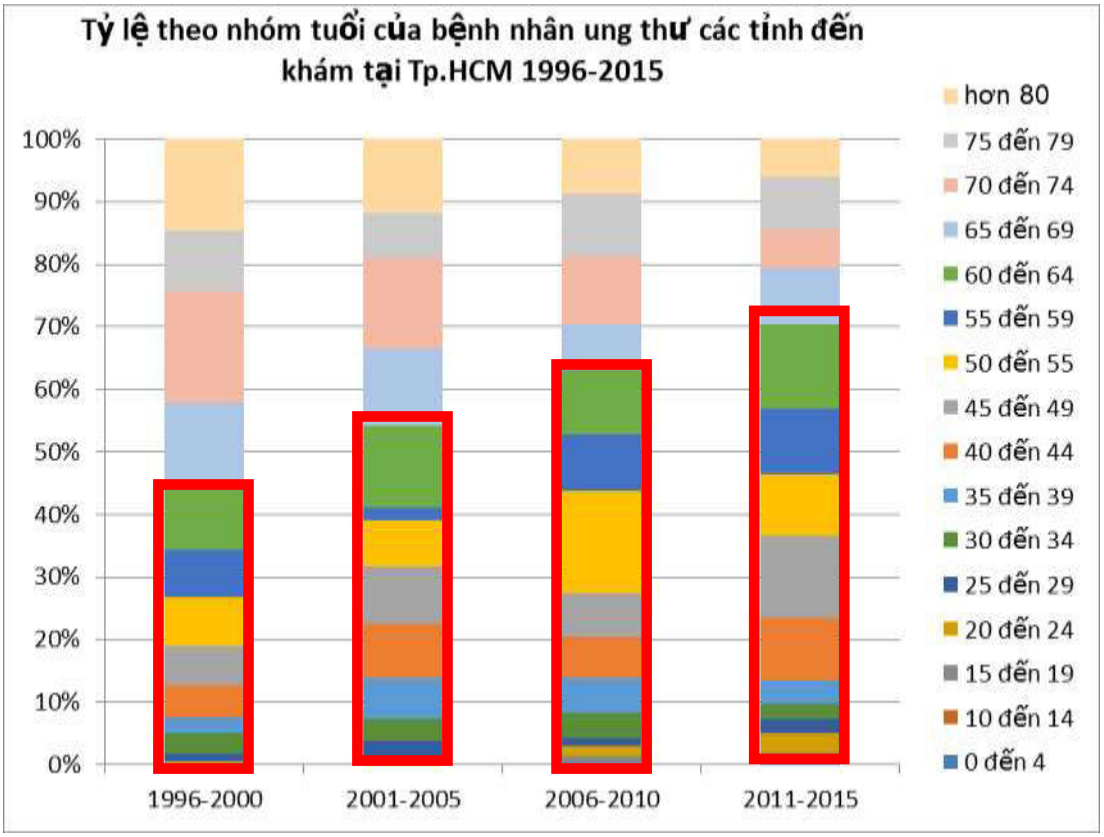
KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Số bệnh nhân ung thư các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh qua các năm từ 1996 - 2015

Biểu đồ 1. *Phân bố theo năm của số bệnh nhân ung thư các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh từ 1996 - 2015*

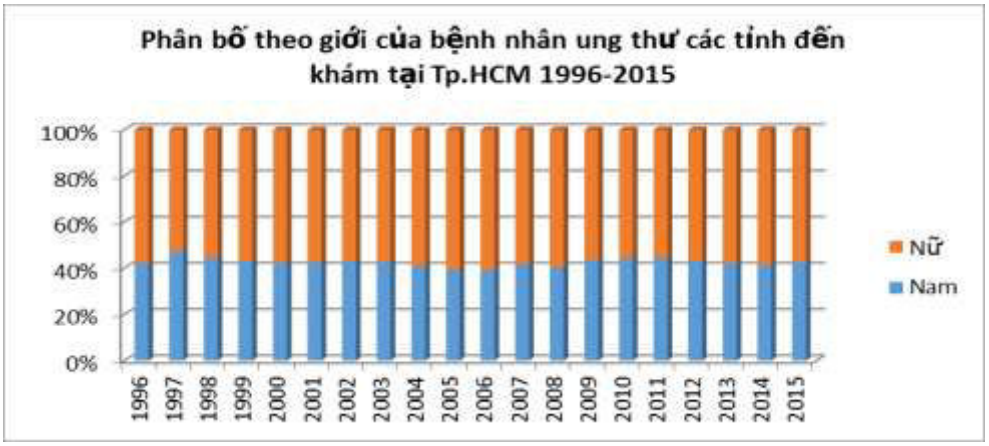
Nhìn chung, số bệnh nhân ung thư từ các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh có xu hướng tăng theo các năm, tăng nhẹ trong giai đoạn 1996-1999, ổn định trong giai đoạn 2000 - 2005 và tiếp tục tăng mạnh trong giai đoạn 2006 - 2015.

Số bệnh nhân ung thư các tỉnh đến khám tại TP. HCM từ 1996 - 2015 phân theo nhóm tuổi và theo giới



Biểu đồ 2. *Tỉ lệ theo nhóm tuổi của bệnh nhân các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh từ 1996 - 2015*

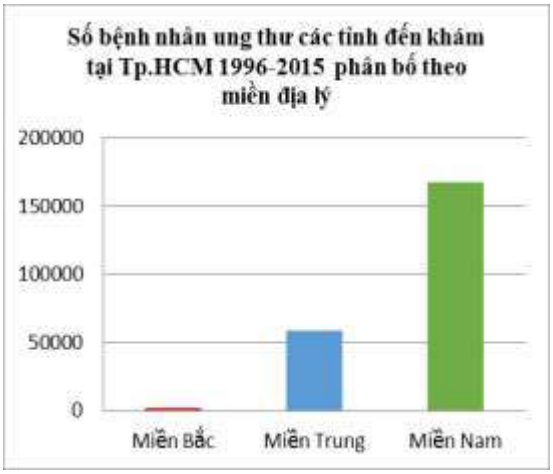
Trong suốt khoảng thời gian từ 1996 đến 2015, tỉ lệ bệnh nhân các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh có sự thay đổi trong cơ cấu nhóm tuổi theo từng giai đoạn. Cụ thể, tỉ lệ bệnh nhân dưới 64 tuổi trong giai đoạn 1996 - 2000 chiếm khoảng 44%, tăng lên 53% trong khoảng 2001 - 2005, 62% trong khoảng 2006 - 2010 và đạt 70% trong 5 năm từ 2011 - 2015. Ngược lại, nhóm tuổi từ 65 - 69 tuy chiếm phần lớn trong giai đoạn đầu (khoảng 56%) nhưng sau đó tiếp tục giảm và chiếm khoảng 30% trong giai đoạn cuối từ 2011 - 2015. Điều này cho thấy sự trẻ hóa về độ tuổi ở đối tượng bệnh nhân các tỉnh đến khám tại TP. HCM.



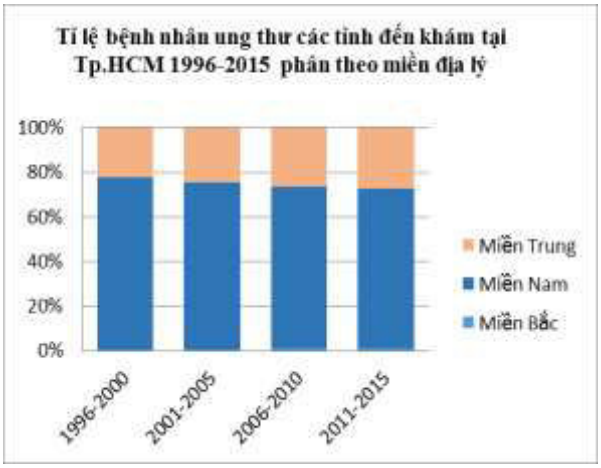
Biểu đồ 3. *Phân bố theo giới của bệnh nhân ung thư các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh từ 1996 - 2015.*

Trong 20 năm, tỉ lệ bệnh nhân nam và nữ các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh không chênh lệch nhiều, trong đó tỉ lệ bệnh nhân nam dao động trong khoảng từ 42 đến 48%.

Sự phân bố của bệnh nhân ung thư các tỉnh theo miền địa lý đến khám tại TP. HCM

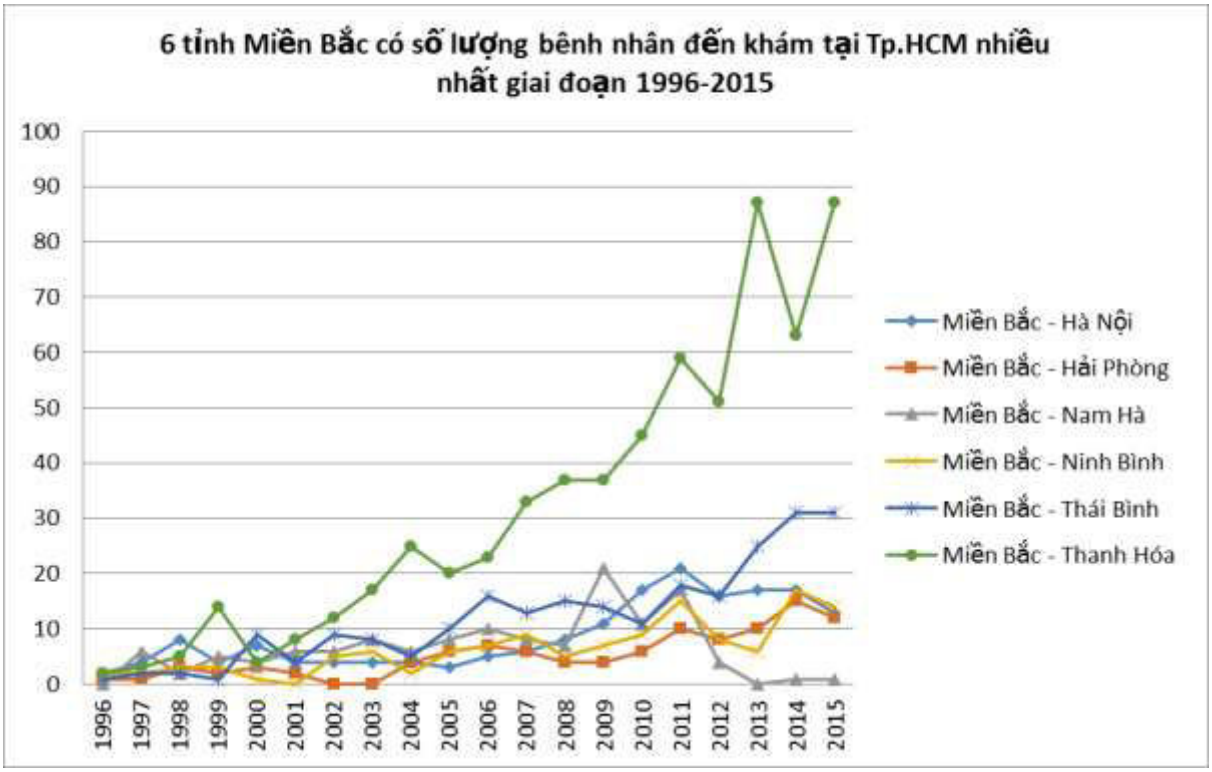


Biểu đồ 4. *Phân bố theo miền của số bệnh nhân ung thư các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh 1996 - 2015*



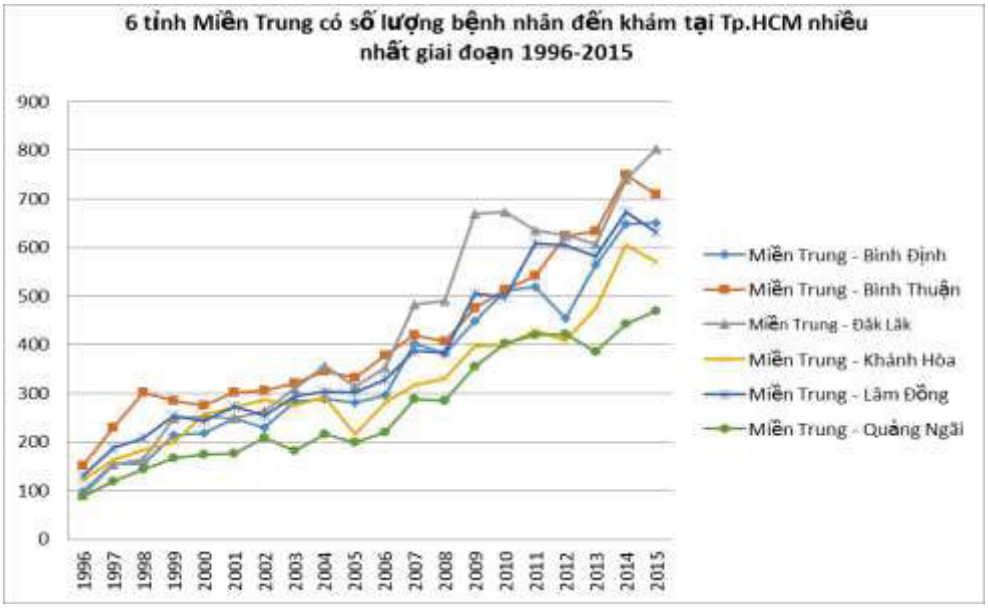
Biểu đồ 5. *Phân bố theo miền của tỉ lệ bệnh nhân ung thư các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh 1996 - 2015*

Trong giai đoạn 1996 - 2015, số bệnh nhân ung thư các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh từ các tỉnh miền Nam cao gấp 3 số bệnh nhân từ các tỉnh miền Trung. Điều này được giải thích do các tỉnh miền Nam có vị trí địa lý thuận lợi trong việc đến khám tại TP. HCM hơn so với 2 miền Trung và Bắc. Tuy nhiên, tỉ lệ này đang có xu hướng giảm dần nhờ vào sự thành công của chương trình Đề án vệ tinh trong việc đào tạo nâng cao năng lực của nhân viên y tế, chuyển giao công nghệ và kỹ thuật tại các bệnh viện tỉnh Cần Thơ, Cà Mau.



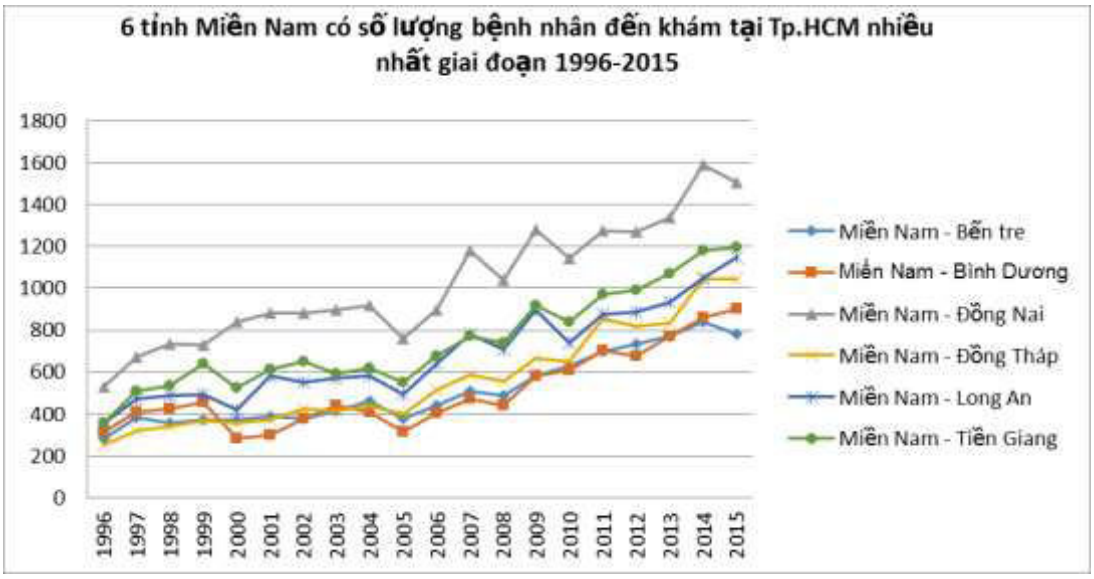
Biểu đồ 6. *Số bệnh nhân ung thư ở các tỉnh Miền Bắc đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh từ 1996 - 2015.*

Trong giai đoạn 1996 - 2015, hằng năm số bệnh nhân ung thư từ mỗi tỉnh miền bắc đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh thấp, dao động khoảng 0 - 30 người. Riêng Thanh Hóa là tỉnh có số bệnh nhân đến thành phố Hồ Chí Minh cao vượt trội so với các tỉnh khác và có khuynh hướng tăng nhanh trong giai đoạn 20 năm. Điều này có thể do Thanh Hóa là tỉnh có tỉ lệ di cư vào thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh phía Nam làm việc và sinh sống.cao nhất so với các tỉnh khác ở miền Bắc[5].



Biểu đồ 7. *Số bệnh nhân ung thư ở các tỉnh miền Trung đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh từ 1996 - 2015*

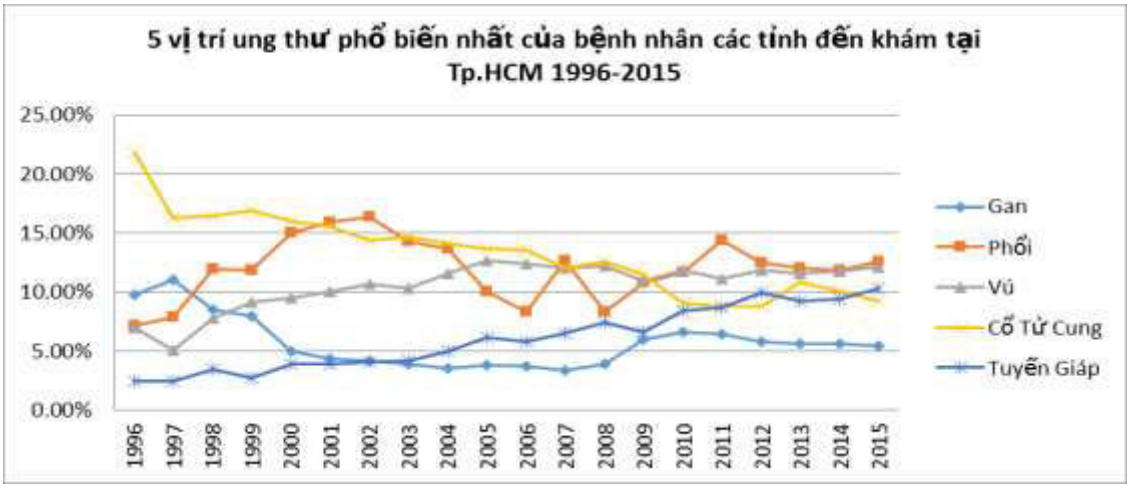
Trong giai đoạn 1996 - 2005, số bệnh nhân hàng năm của mỗi tỉnh miền Trung đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh có khuynh hướng ổn định và đều ở mức thấp hơn 350 người/năm. Trong giai đoạn 2006 - 2015, số bệnh nhân hàng năm của các tỉnh Kon Tum, Nghệ An, Hà Tĩnh, Đà Nẵng, Thừa Thiên Huế, Quảng Trị, Quảng Bình vẫn tiếp tục ổn định ở mức thấp dưới 100 người/năm. Đắc Nông có số bệnh nhân tăng nhanh từ sau 2010. Các tỉnh Dak Lak, Lâm Đồng, Bình Thuận, Bình Định. Khánh Hòa, Quảng Ngãi, có số bệnh nhân tăng trong giai đoạn 2006-2015 và đạt 400 - 800 người vào năm 2015.



Biểu đồ 8. *Số bệnh nhân ung thư từ các tỉnh Miền Nam đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh từ 1996 - 2015*

Trong giai đoạn 1996 - 2005, số bệnh nhân hàng năm của mỗi tỉnh trong khu vực miền nam tương đối ổn định ở mức dưới 600 người/năm. Tuy nhiên, sau đó, số bệnh nhân hàng năm của mỗi tỉnh có khuynh hướng tăng cao. Đồng Nai là tỉnh có số bệnh nhân hàng năm đến thành phố Hồ Chí Minh cao nhất trong các tỉnh miền Nam. Điều này là do sự thuận lợi về khoảng cách địa lý giữa Đồng Nai và TP. HCM.

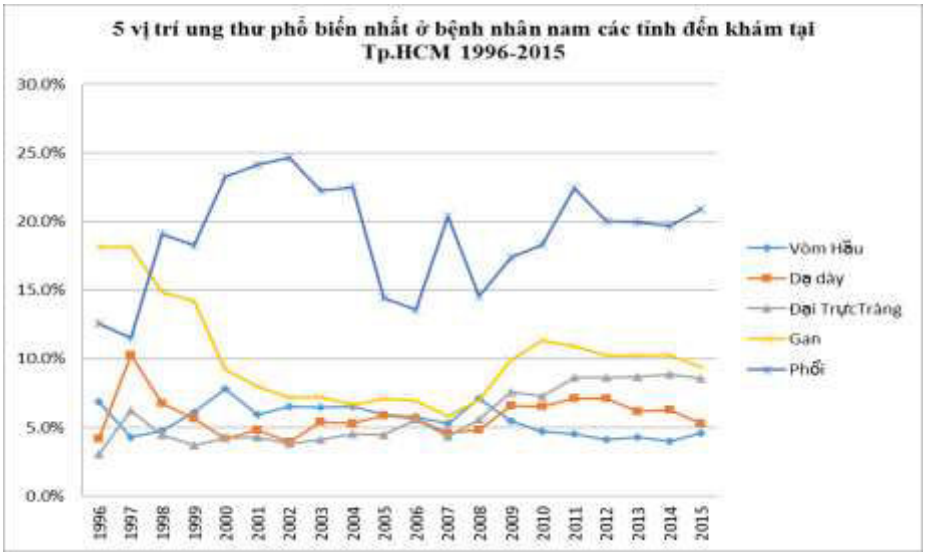
Các loại ung thư phổ biến nhất của bệnh nhân các tỉnh đến khám tại TP. HCM từ năm 1996 - 2005



Biểu đồ 9. *Tỉ lệ 5 vị trí ung thư phổ biến nhất của bệnh nhân các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh 1996 - 2015.*

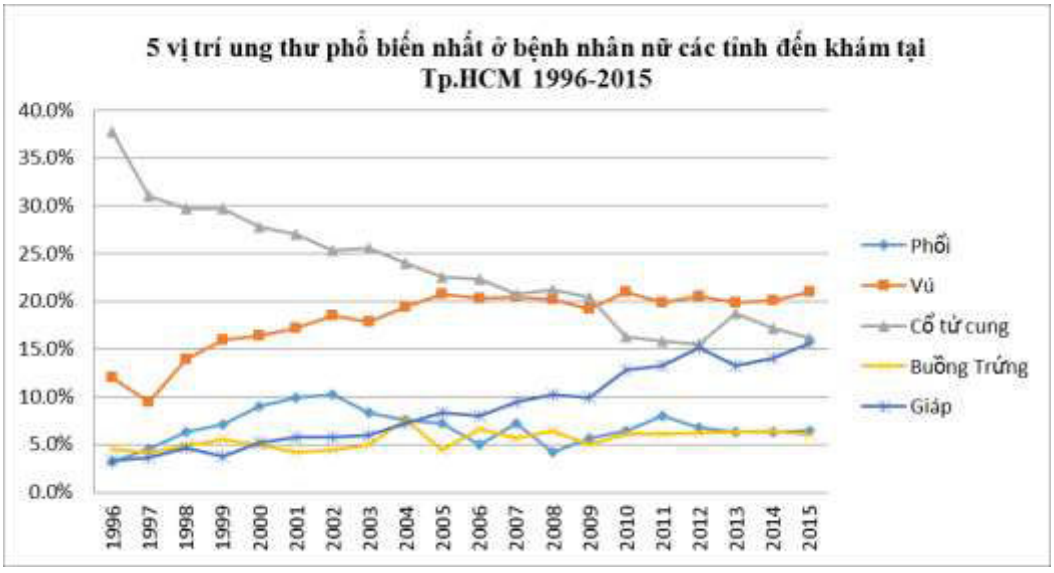
Các loại ung thư phổ biến có sự thay đổi qua các năm, đồng thời 5 loại ung thư vẫn luôn đứng đầu trong 20 năm qua là: cổ tử cung, phổi, tuyến vú, tuyến giáp và gan. Cụ thể hơn, ung thư cổ tử cung luôn chiếm tỉ lệ cao nhất (16 - 23%) trong các loại ung thư của bệnh nhân các tỉnh đến khám tại TP. HCM trong giai đoạn đầu

từ 1996 - 2000. Tuy nhiên, tỉ lệ ung thư này đã giảm nhiều qua những năm sau đó và còn 9% vào 2015. Bên cạnh đó, là xu hướng tăng mạnh của ung thư vú từ khoảng 5% vào năm 1997 lên khoảng 14% vào năm 2005 và duy trì ổn định đến năm 2015. Tỉ lệ ung thư phổi tăng mạnh từ khoảng 6% vào 1996 lên 16% vào 2002, sau đó tăng giảm không ổn định trong khoảng 8-16% trong giai đoạn 2003 - 2015. Ung thư gan đạt mức cao nhất (10%) vào năm 1996 - 1997, sau đó giảm mạnh xuống 5% vào năm 2000 và tương đối ổn định ở mức 5% trong giai đoạn 2001 - 2015. Đáng chú ý hơn là tỉ lệ ung thư tuyến giáp tăng liên tục từ 4% vào năm 2003 đến 11% vào năm 2015 và chuyển từ vị trí thứ 5 lên vị trí thứ 3 trong bảng xếp hạng 5 vị trí ung thư phổ biến nhất ở các bệnh nhân các tỉnh đến khám tại TP. HCM.



Biểu đồ 10. *Tỉ lệ 5 vị trí ung thư phổ biến nhất của bệnh nhân nam các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh 1996 - 2015.*

Ung thư phổi vẫn là loại ung thư phổ biến nhất ở nam giới, chiếm tỉ lệ cao nhất trong giai đoạn 1998 - 2015 và đạt 21% vào năm 2015. Tỉ lệ ung thư gan ở nam giới giảm mạnh từ 18% xuống 6% trong giai đoạn 1996 - 2002, sau đó tăng trở lại từ 2008 đến 2011, tuy nhiên đang có xu hướng giảm dần trong những năm tiếp theo. Ngoài ra, biểu đồ còn cho thấy sự ổn định của ung thư đại trực tràng trong những năm từ 2011 đến 2015.



Biểu đồ 11. *Tỉ lệ 5 vị trí ung thư phổ biến nhất của bệnh nhân nữ các tỉnh đến khám tại thành phố Hồ Chí Minh 1996 - 2015.*

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phổ biến nhất ở nữ nhiều năm tuy nhiên tỉ lệ này giảm rõ từ 37% vào 1996 xuống 16% vào 2015. Trong khi đó, ung thư vú có khuynh hướng tăng từ 10% lên 20% trong giai đoạn 1996 - 2005 và ổn định ở mức 20% cho đến năm 2015. Ngoài ra, ung thư tuyến giáp đang có xu hướng tăng mạnh và là vị trí phổ biến thứ 3 ở nữ giới các tỉnh đến khám tại TP. HCM.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Chương trình ghi nhận ung thư chỉ ghi nhận những bệnh nhân đến khám và điều trị, tuy nhiên bỏ sót số lượng bệnh nhân đến khám và có chẩn đoán xác định nhưng không điều trị.

Đề xuất

Nhìn chung quá tải vẫn là 1 thách thức lớn cho bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong việc cung cấp dịch vụ chăm sóc và điều trị cho bệnh nhân. Một trong những nguyên nhân quan trọng là do số lượng bệnh nhân các tỉnh đến TP. HCM khám vẫn còn cao. Vì vậy để giải quyết tình trạng này chúng tôi có một số kiến nghị sau:

- Nhu cầu Khám chữa bệnh (KCB) và khả năng kinh tế của người dân ngày càng tăng trong khi khả năng cung ứng dịch vụ của các bệnh viện, cơ sở KCB tuyến dưới hạn chế. Do đó bệnh viện Ung Bướu TP. HCM cần tiếp tục ưu tiên hỗ trợ cho mạng lưới BV vệ tinh và các BV tuyến dưới trong đào tạo và chuyển giao kỹ thuật và nâng cao năng lực của đội ngũ nhân viên y tế.

- 5 vị trí ung thư phổ biến ở bệnh nhân được ghi nhận trong nghiên cứu chủ yếu có nguồn gốc từ các yếu tố môi trường và lối sống bao gồm: Thuốc lá, rượu,chế độ ăn uống (thực phẩm chiên, thịt đỏ), tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng, ô nhiễm môi trường, nhiễm trùng, căng thẳng, béo phì và thiếu hoạt động thể chất. Vì thế việc nâng cao nhận thức của bệnh nhân trong việc thay đổi hành vi và lối sống nên được chú trọng tuyên truyền giáo dục ngoài cộng đồng.

- Để cung cấp số liệu ung thư một cách đầy đủ chính xác hơn, tổ Ghi nhận Ung thư của bệnh viện Ung Bướu cần nhận được nhiều hơn sự hỗ trợ từ Sở Y tế cũng như sự hợp tác của các bệnh viện trong toàn thành phố trong việc thu thập số liệu các ca ung thư mới mắc.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu cắt ngang mô tả khảo sát tình hình bệnh nhân ung thư các tỉnh đến khám và điều trị tại TP. HCM trong 20 năm từ 1996 - 2015 dựa trên số liệu từ chương trình Ghi nhận Ung thư TP. HCM. Số bệnh nhân đến khám có xu hướng tăng trong giai đoạn này. Có xu hướng trẻ hóa trong nhóm bệnh nhân của các tỉnh. 5 loại ung thư phổ biến nhất ở cả 2 giới là ung thư gan, phổi, vú, cổ tử cung và tuyến giáp; ở nam giới là phổi, gan, đại trực tràng, dạ dày và vòm hầu; ở nữ giới là vú, cổ tử cung, tuyến giáp, phổi và buồng trứng. Ở nam giới ung thư phổi luôn đứng hàng đầu, nhưng ung thư gan đang có xu hướng giảm. Ở nữ giới, ung thư cổ tử cung có xu hướng giảm và ung thư vú có xu hướng tăng. Số bệnh nhân các tỉnh đến khám tại TP. HCM vẫn tiếp tục tăng, đang có xu hướng trẻ hóa và có sự thay đổi về thứ tự xếp hạng các vị trí ung thư hàng đầu qua các năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organisation, “Vietnam Non noncommunicable Desease Prevention và Control program 2002-2010, http://www.wpro.who.int/vietnam/topics/chronic_diseases/vietnam_noncommunicable_disease_prevention_and_control_program_2002_2010_imple_review.pdf, WHO Report 2011.
2. Globocan 2018, https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf.
3. Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh, “Kế hoạch triển khai Đào tạo và chuyển giao kỹ thuật giai đoạn I (2013 - 2015) tại 2 bệnh viện Đa Khoa tỉnh Khánh Hòa và bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ.”
4. Anand P, Kunnumakkara AB và cộng sự, “Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes”, 2008.
5. Lê Văn Sơn “Lao Động Di Cư Nội Địa Ở Việt Nam Hiện Nay”, Tạp chí Khoa học xã hội Việt Nam, số 1(74) - 2014.

KẾT QUẢ GHI NHẬN UNG THƯ QUẦN THỂ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH 2016

PHẠM XUÂN DŨNG[1], ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH[2], BÙI ĐỨC TÙNG[3], QUÁCH THANH KHÁNH[4], NGUYỄN HẢI NAM[5], TRẦN NGUYỄN KHÁNH[6], HỒ THÁI TÍNH[7], HÀ CHÍ ĐỘ[8], TRẦN THỊ LÝ[9], TRẦN THỊ THIÊN HƯƠNG[10], NGUYỄN THỊ THU TÌNH[10], NGUYỄN HOÀNG VŨ[10], CAO NGỌC TUYỀN[10]

TÓM TẮT

Đơn vị Ghi nhận ung thư được thành lập tại BV Ung Bướu TPHCM năm 1995. Đây là đơn vị cơ bản để giúp đánh giá gánh nặng ung thư tại thành phố, cung cấp thông tin để soạn thảo kế hoạch cũng như đánh giá hiệu quả của các chương trình phòng chống ung thư. Trong bài này chúng tôi báo cáo tình hình bệnh ung thư tại TP.HCM trong năm 2016.

Tại TP. HCM, có 8.951 trường hợp ung thư được phát hiện trong năm 2016. Tỉ lệ thô và tỉ lệ chuẩn theo tuổi ở nam giới lần lượt là 114,2 và 176,4/100.000 dân, ở nữ là 123,0 và 137,0/100.000 dân. Ở nam giới, 5 ung thư hàng đầu là phổi (CR: 20,9, ASR: 35,1), gan (CR: 18,7, ASR: 31,0), đại trực tràng (CR: 17,2, ASR: 26,4), dạ dày (CR: 6,1, ASR: 10,0) và tuyến giáp (CR: 5,3, ASR: 4,9). Ở nữ giới, 5 ung thư hàng đầu là vú (CR: 27,2, ASR: 29,8), tuyến giáp (CR: 18,4, ASR: 16,1), cổ tử cung (CR: 14,5, ASR: 16,2), đại trực tràng (CR: 12,3, ASR: 14,7) và phổi (CR: 9,6, ASR: 11,6). Các ung thư hàng đầu ở cả 2 giới bắt đầu tăng nhanh từ tuổi 40 trở lên.trong năm 2016, ở nữ giới ung thư tuyến giáp đã lên hàng thứ 2 trong khi ung thư cổ tử cung giảm xuống hàng thứ 3.

Các số liệu này cung cấp những thông tin thiết yếu cho các nghiên cứu ung thư và các chính sách y tế tại TP. HCM. Chúng tôi đề xuất áp dụng chương trình tầm soát một bệnh ung thư thường gặp cho các đối tượng trên 40 tuổi trong dân số.

ABSTRACT

Cancer Incidence in Ho Chi Minh City: Results from Population - based Cancer Registration in 2016

Subject: *The Cancer Registry Unit was established in Ho Chi Minh Cancer Hospital in 1995. It is the basic unit for realizing the city cancer burden, providing information for planning and evaluating the effect of cancer control programs. This report is about the cancer status of Ho Chi Minh City in 2016.*

Materials and methods: *This paper reports the city cancer statistics including incidence and trends in HCMC based on the population-based cancer registration of HCMC Cancer Registry in 2016.*

Results: *In HCMC, there were 119,516 cancer cases observed in this period. The crude rate and age - standardized rate in male are 95.3 và 146.0 per 100,000, in female 100.1 và 115.7 per 100,000. In male, 5 leading cancers are lung (CR: 20.9, ASR: 35.1), liver (CR: 18.7, ASR: 31.0), colon & rectum (CR: 17.2, ASR:*

[1] TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] TS.BS. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] BSCKII. Phó Trưởng Phòng Chỉ Đạo tuyến - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[5] BSCKII. Phó Trưởng Phòng Quản lý Chất lượng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[6] ThS.BSCKII. Phó Trưởng Phòng Kế hoạch Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[7] BSCKII. Phó Trưởng Phòng Kế hoạch Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[8] BSCKI. Phó Trưởng Khoa Tầm soát Ung thư - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[9] ThS.BS. Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[10] Chuyên viên Tổ Ghi nhận ung thư – Phòng Chỉ đạo tuyến - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

26.4), stomach (CR: 6.1, ASR: 10.0) and thyroid (CR: 5.3, ASR: 4.9). In female, 5 leading cancers are breast (CR: 27.2, ASR: 29.8), thyroid (CR: 18.4, ASR: 16.1), cervix (CR: 14.5, ASR: 16.2), colorectum (CR: 12.3, ASR: 14.7), and lung (CR: 9.6, ASR: 11.6). The most common cancers in both sexes increase rapidly from the age of 40. In 2016, thyroid cancer has become the 2nd most common while cervix cancer decreased down to the 3rd.

***Conclusion:** The cancer statistics in this paper will provide essential data for cancer research and evidence - based health policy in HCMC. The screening program for most common cancers of the 2 sexes should be applied to the subjects over 40 years old.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Được thành lập từ năm 1995, trong nhiều năm qua, đơn vị Ghi nhận ung thư của Bệnh viện Ung bướu TP. HCM đã thực hiện công tác ghi nhận ung thư quần thể và ghi nhận ung thư bệnh viện. Kết quả của công tác này đã cho những số liệu dịch tễ học của ung thư quần thể tại TP. HCM. Về cơ bản đã nhận diện được những loại ung thư hàng đầu ở cư dân TP. HCM. Tuy nhiên, tại 1 thành phố lớn và có nhiều biến động về dân số và môi trường như TP. HCM, công tác ghi nhận ung thư vẫn được tiến hành liên tục để cập nhật những thay đổi về xuất độ ung thư.

Chúng tôi trình bày báo cáo này với các lý do sau: 1. Cập nhật xuất độ ung thư quần thể của TP. HCM. Đây là nguồn tài liệu tham khảo cho các nghiên cứu khoa học và công tác phòng chống ung thư của ngành y tế thành phố. 2. Đánh giá sự thay đổi về xuất độ và xu hướng của các ung thư đứng đầu của TP. HCM.

Vị trí địa lý và nhân khẩu học

Vùng ghi nhận: Thành phố Hồ Chí Minh nằm trong tọa độ địa lý $10^0$10'-$10^0$38' vĩ độ bắc và $106^0$22'-$106^0$54' kinh độ đông. Phía Bắc giáp tỉnh Bình Dương, Tây Bắc giáp tỉnh Tây Ninh, Đông và Đông Bắc giáp tỉnh Đồng Nai, Đông Nam giáp tỉnh Bà Rịa - Vũng Tàu, Tây và Tây Nam giáp tỉnh Long An và Tiền Giang.

Tổng dân số TP. HCM năm 2009 là 7.123.340 người. 89,91% là người Việt; 9,8% là người Hoa; 0,09% là người Chăm; 0,07% là người Khmer; 0,13% là các tộc người khác.

SỐ LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguồn số liệu

Đơn vị GNUT thu thập thông tin của bệnh nhân ung thư được chẩn đoán và điều trị ở các bệnh viện trong địa bàn thành phố. Các trường hợp ung thư được phân loại theo bảng Phân loại Quốc tế về Bệnh tật cho Ung Bướu (International Classification of Diseases for Oncology) xuất bản lần thứ 3. Thống kê về dân số thành phố lấy từ Điều tra dân số của Cục thống kê TP. HCM.

Phương pháp

Ghi nhận ung thư quần thể

Thông tin được nhập liệu sau đó tính ra xuất độ thô (CR: crude rate), xuất độ đặc hiệu theo tuổi (age - specific rate) và xuất độ chuẩn theo tuổi (ASR: age - standardized rate) bằng phần mềm Canreg4 của Tổ chức Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (International Agency for Research on Cancer). Xuất độ chuẩn theo tuổi được tính dựa trên dân số chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới.

Công thức tính xuất độ thô

$$C = \frac{\sum_{i=1}^{A} r_i}{\sum_{i=1}^{A} n_i} \times 100\,000$$

Trong đó:

r: Số ca mới mắc bệnh trong 1 nhóm tuổi.

n: Tổng số dân của nhóm tuổi đó.

A: Số nhóm tuổi.

Công thức tính xuất độ đặc hiệu theo tuổi

$$a_i = \frac{r_i}{n_i} \times 100\,000$$

Trong đó:

r: Số ca mới mắc bệnh trong 1 nhóm tuổi.

n: Tổng số dân của nhóm tuổi đó.

Công thức tính xuất độ chuẩn theo tuổi

$$\mathrm{ASR} = \frac{\sum_{i=1}^{A} a_i w_i}{\sum_{i=1}^{A} w_i}$$

Trong đó:

a: Xuất độ đặc hiệu theo tuổi của 1 nhóm tuổi.

w: Dân số chuẩn của thế giới của nhóm tuổi đó.

Nguy cơ tích lũy (CR: cumulative risk) là khả năng bị ung thư trong suốt cuộc đời của 1 cá thể được tính toán theo công thức:

$$CR = 1 - [1 - 1/(R.I.)]^n$$

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

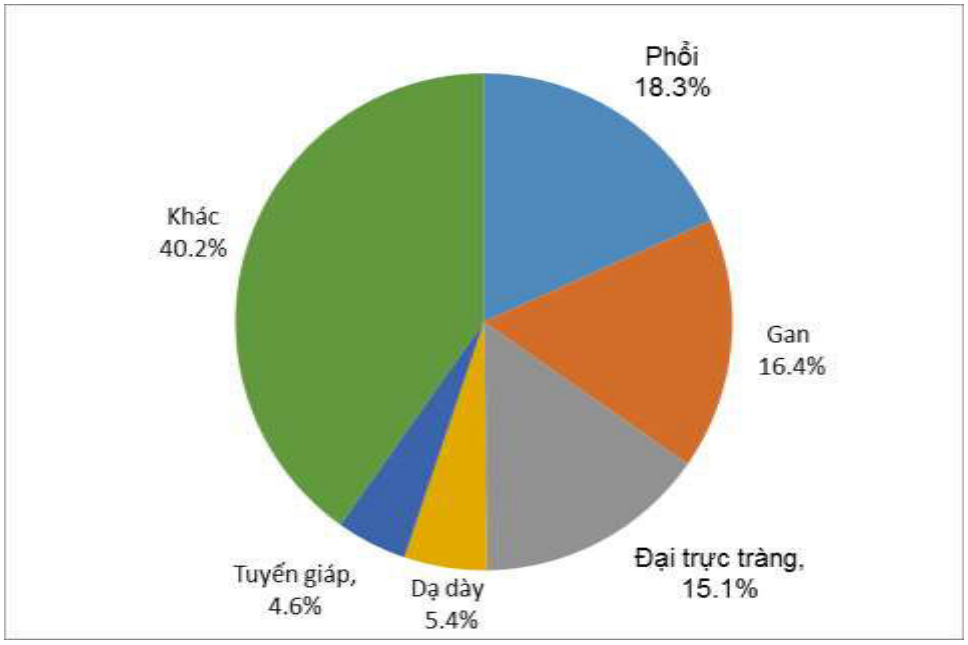
Số ca mới mắc

Bảng 1 trình bày số ca ung thư của TP. HCM của cả 2 giới và theo vị trí ung thư.

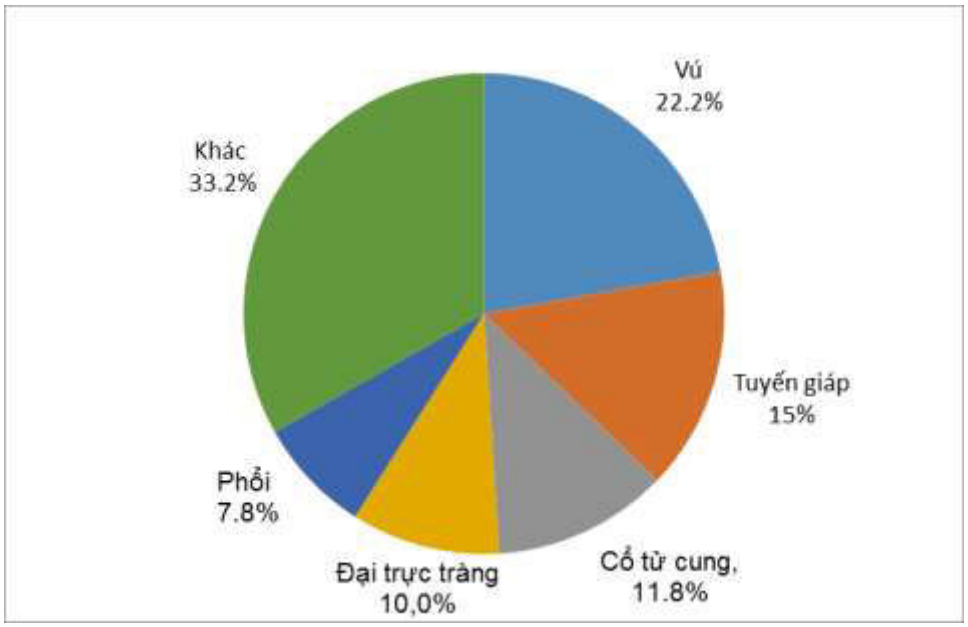
Tổng số trường hợp ung thư của TP. HCM: 8.951 ca, trong đó nam giới là 4.050 và nữ giới là 4.901. Ở nam giới, chỉ riêng 5 ung thư đứng đầu là phổi, gan, đại trực tràng, dạ dày và thanh quản chiếm 59,8% tất cả các vị trí ung thư. Còn ở nữ giới, 5 ung thư đứng đầu là vú, cổ tử cung, đại trực tràng, phổi và tuyến giáp chiếm 66,8% tất cả các vị trí ung thư.

	Số ca/ Nam	Tỉ lệ %	Số ca/ Nữ	Tỉ lệ %	Số ca 2 giới
Tất cả vị trí	4050	4901	100	100	8951
Hốc miệng	145	3,6	54	1,1	199
Tuyến nước bọt	21	0,5	8	0,2	29
Vòm hầu	128	3,1	48	1,0	176
Khẩu hầu	48	1,2	18	0,4	66
Hạ hầu	90	2,2	3	0,1	93
Thực quản	112	2,7	9	0,2	121
Dạ dày	222	5,4	125	0,6	347
Đại trực tràng	622	15,1	486	10,0	1108
Gan	676	16,4	196	4,0	872
Túi mật	18	0,4	36	0,7	54
Tụy	46	1,1	36	0,7	82
Thanh quản	112	2,7	8	0,2	120
Phổi	756	18,3	378	7,8	1134
Vú	13	0,3	1078	22,2	1091
Cổ tử cung	0	0	573	11,8	573
Thân tử cung	0	0	150	3,1	150
Buồng trứng	0	0	260	5,3	260
Tuyến tiền liệt	80	1,9	0	0	80
Tinh hoàn	20	0,5	0	0	20
Thận	51	1,2	28	0,6	79
Bàng quang	101	2,4	15	0,3	116
Não	24	0,6	40	0,8	64
Tuyến giáp	191	4,6	728	15,0	919
Lymphôm Hodgkin	22	0,5	13	0,3	35
Lymphôm KH	104	2,5	81	1,7	185
Đa u tủy	7	0,2	8	0,2	15
Máu	91	2,2	72	1,5	163
Không xác định	149	3,6	122	2,5	271

Bảng 1. *Số ca ung thư của TP. HCM của cả 2 giới theo vị trí ung thư*



Biểu đồ 1. *Tỉ lệ 5 ung thư hàng đầu ở nam giới*



Biểu đồ 2. *Tỉ lệ 5 ung thư hàng đầu ở nữ giới*

Xuất độ thô

Bảng 2 cho biết xuất độ thô và xuất độ chuẩn theo tuổi của ung thư theo giới tính. Xuất độ thô và xuất độ chuẩn theo tuổi của tất cả các vị trí ung thư của cả 2 giới được tính trên 100.000 dân.

	Xuất độ thô			Xuất độ chuẩn theo tuổi		
	Nam	**Nữ**	**2 giới**	**Nam**	**Nữ**	**2 giới**
Tất cả vị trí	114,2	123,0		176,4	137,0	
Hốc miệng	4,0	1,4		5,9	1,6	

Tuyến nước bọt	0,6	0,2	0,8	0,2
Vòm hầu	3,5	1,2	4,3	1,2
Khẩu hầu	1,4	0,5	2,1	0,5
Hạ hầu	1,9	0,1	3,0	0,1
Thực quản	3,1	0,2	5,1	0,3
Dạ dày	6,1	3,2	10,0	3,5
Đại trực tràng	17,2	12,3	26,4	14,7
Gan	18,7	5,0	31,0	6,2
Túi mật	0,5	0,9	0,8	1,0
Tụy	1,3	0,9	2,2	1,2
Thanh quản	3,1	0,2	5,3	0,2
Phổi	20,9	9,6	35,1	11,6
Vú	0,4	27,2	0,5	29,8
Cổ tử cung	0	14,5	0	16,2
Thân tử cung	0	3,8	0	4,7
Buồng trứng	0	6,6	0	7,3
Tuyến tiền liệt	2,2	0	4,0	0
Tinh hoàn	0,6	0	0,7	0
Thận	1,4	0,7	2,2	0,8
Bàng quang	2,8	0,4	4,5	0,5
Não	0,7	1,0	0,8	1,3
Tuyến giáp	5,3	18,4	4,9	16,1
Lymphôm Hodgkin	0,6	0,3	0,8	0,3
Lymphôm KH	2,9	2,0	3,8	2,5
Đa u tủy	0,2	0,2	0,3	0,3
Máu	2,5	1,9	3,3	2,3
Không xác định	4,1	3,1	6,5	4,0

Bảng 2. *Xuất độ thô và xuất độ chuẩn theo tuổi của ung thư theo giới tính*

5 vị trí ung thư hàng đầu theo giới tính (tất cả các nhóm tuổi)

	Vị trí	Nam			Vị trí	Nữ		
		Tỉ lệ %	CR	ASR		Tỉ lệ %	CR	ASR
1	Phổi	18,3	20,9	35,1	Vú	22,2	27,2	29,8
2	Gan	16,4	18,7	31,0	Tuyến giáp	15,0	18,4	16,1
3	Đại trực tràng	15,1	17,2	26,4	Cổ tử cung	11,8	14,5	16,2
4	Dạ dày	5,4	6,1	10,0	Đại trực tràng	10,0	12,3	14,7
5	Tuyến giáp	4,6	5,3	4,9	Phổi	7,8	9,6	11,6

Bảng 4. *5 ung thư hàng đầu theo giới tính*

5 vị trí ung thư hàng đầu theo từng nhóm tuổi và giới tính (kèm xuất độ đặc hiệu theo tuổi)

	2016						
	0 - 14	**15 - 24**	**25 - 34**	**35 - 44**	**45 - 54**	**55 - 64**	**65+**
Nam							
1	Máu (5,0)	Máu (1,9)	Tuyến giáp (7,7)	Tuyến giáp (7,9)	Phổi (42,7)	Phổi (186,8)	Phổi (179,9)
2	Não (1,2)	Tuyến giáp (1,5)	Đại trực tràng (3,2)	Gan (7,2)	Đại trực tràng (35,6)	Gan (171,9)	Đại trực tràng (160,8)
3	Gan (0,8)	Limphôm KH (0,5)	Gan (1,6)	Đại trực tràng (6,9)	Gan (35,1)	Đại trực tràng (116,2)	Gan (138,9)
4	Limphôm KH (0,8)	Gan (0,4)	Limphôm KH (1,3)	Vòm hầu (4,4)	Vòm hầu (11,1)	Dạ dày (41,4)	Dạ dày (69,5)
5	Tinh hoàn (0,8)	Limphôm Hodgkin (0,4)	Dạ dày (1,2)	Phổi (4,4)	Tuyến giáp (10,1)	Thực quản (32,2)	Tiền liệt tuyến (40,2)
Nữ							
1	Máu (2,9)	Tuyến giáp (6,2)	Tuyến giáp (19,1)	Tuyến giáp (35,7)	Vú (72,0)	Vú (144,1)	Đại trực tràng (95,8)
2	Não (1,3)	Buồng trứng (1,0)	Vú (5,5)	Vú (35,6)	Giáp (34,7)	Cổ tử cung (73,4)	Phổi (65,8)
3	Mô mềm (1,2)	Xương (0,6)	Cổ tử cung (2,9)	Cổ tử cung (18,0)	Cổ tử cung (29,8)	Đại trực tràng (65,2)	Vú (62,7)
4	Limphôm KH (0,7)	Máu (0,5)	Đại trực tràng (2,5)	Buồng trứng (5,6)	Buồng trứng (17,1)	Phổi (57,4)	Cổ tử cung (57,0)
5	Mắt (0,7)	Limphôm KH (0,3)	Buồng trứng (2,0)	Phổi (4,3)	Phổi (13,3)	Tuyến giáp (34,9)	Gan (50,8)

Bảng 5. *5 ung thư hàng đầu theo giới tính và nhóm tuổi*

Ở nhóm tuổi 0 - 14, ung thư máu chiếm vị trí hàng đầu ở cả 2 giới. Não, gan, mô mềm, limphôm không Hodgkin là các vị trí thường gặp tiếp theo.

Ở nhóm tuổi 15 - 24, ung thư tuyến giáp, ung thư máu, limphôm không Hodgkin, ung thư xương là một trong những ung thư hàng đầu ở cả 2 giới. Ung thư buồng trứng bắt đầu xuất hiện trong những ung thư đứng đầu ở nữ giới.

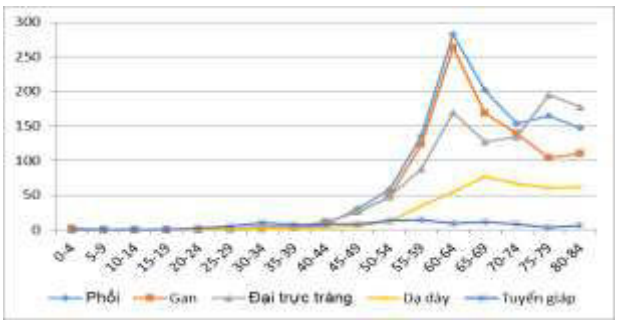
Ở nhóm tuổi 25 - 34, ung thư tuyến giáp là ung thư hàng đầu ở cả 2 giới. Ở nam giới ung thư đại tràng, ung thư gan bắt đầu xuất hiện và xếp trong những ung thư đứng đầu. Ở nữ giới ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư đại trực tràng bắt đầu xuất hiện như một trong những ung thư thường gặp.

Từ tuổi 35 trở lên đến dưới 65 tuổi bắt đầu định hình rõ những ung thư thường gặp nhất ở cả 2 giới với thứ tự ít thay đổi hơn so với những nhóm tuổi trước đó. Ở nam giới, đó là ung thư phổi, gan, đại trực tràng, dạ dày và vòm hầu. Ở nữ giới, đó là ung thư vú, cổ tử cung, đại trực tràng, phổi và tuyến giáp. Các ung thư này có xuất độ đặc hiệu theo tuổi cao hẳn lên so với xuất độ đặc hiệu theo tuổi ở các nhóm tuổi trẻ hơn. Trong nhóm tuổi này trở lên ở cả 2 giới ung thư tuyến giáp không còn nằm trong 5 ung thư thường gặp nhất nữa so với nhóm tuổi trẻ hơn, mặc dù xuất độ đặc hiệu theo tuổi không giảm.

Sau 55 tuổi, ung thư phổi, gan, đại trực tràng ở nam giới có xuất độ đặc hiệu theo tuổi cao nhất so với các nhóm tuổi khác. Ung thư vú, cổ tử cung, đại trực tràng có xuất độ đặc hiệu theo tuổi cao nhất ở nữ giới trong nhóm tuổi này.

Xuất độ đặc hiệu theo tuổi của những ung thư hàng đầu (tất cả nhóm tuổi)

Nam giới



Ung thư phổi

Đường biểu diễn xuất độ đặc hiệu theo tuổi cho thấy ung thư phổi tăng nhanh từ sau 40 tuổi và tăng dần theo tuổi, đạt mức cao nhất ở nhóm tuổi 65.

Ung thư gan

Tương tự, đường biểu diễn xuất độ đặc hiệu theo tuổi cho thấy ung thư gan tăng nhanh từ sau 40 tuổi và tăng dần theo tuổi, đạt mức cao nhất ở nhóm tuổi 65.

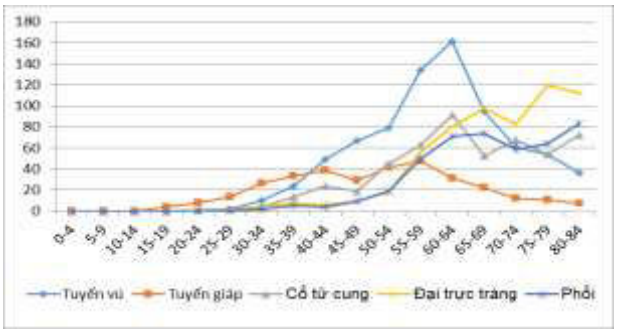
Ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày

Xu hướng tương tự được thấy ở ung thư đại trực tràng và ung thư dạ dày. Xuất độ đặc hiệu theo tuổi của ung thư đại trực tràng và ung thư dạ dày tăng dần từ sau 40 tuổi và đạt mức cao nhất ở nhóm tuổi 65.

Ung thư tuyến giáp

Xuất độ đặc hiệu theo tuổi của ung thư tuyến giáp không thay đổi nhiều ở các nhóm tuổi. Đường biểu diễn xuất độ đặc hiệu theo tuổi của ung thư miệng-hầu có xu hướng đi ngang.

Nữ giới



Ung thư vú

Đường biểu diễn xuất độ đặc hiệu theo tuổi cho thấy ung thư vú tăng nhanh từ sau 35 tuổi và tăng dần đạt mức cao nhất ở nhóm tuổi từ 65. Sau 60 tuổi xuất độ đặc hiệu theo tuổi giảm dần. Đường biểu diễn xuất độ đặc hiệu theo tuổi của ung thư vú có dạng hình sin.

Ung thư đại trực tràng

Xuất độ đặc hiệu theo tuổi của ung thư đại trực tràng tăng dần từ sau 40 tuổi và tăng dần theo tuổi.

Ung thư cổ tử cung

Đường biểu diễn xuất độ đặc hiệu theo tuổi cho thấy ung thư cổ tử cung tăng nhanh từ sau 35 tuổi và tăng dần theo tuổi, đạt mức cao nhất ở nhóm tuổi 60 - 64, sau đó giảm.

Ung thư phổi

Xuất độ đặc hiệu theo tuổi của ung thư phổi tăng dần từ sau 40 tuổi và tăng dần theo tuổi.

Ung thư tuyến giáp

Xuất độ đặc hiệu theo tuổi của ung thư tuyến giáp bắt đầu tăng từ sau 15 tuổi, không thay đổi nhiều ở các nhóm tuổi, có đỉnh cao ở nhóm tuổi 55 - 59, nhưng không tăng ở nhóm tuổi cao hơn. Đường biểu diễn xuất độ đặc hiệu theo tuổi của ung thư tuyến giáp có xu hướng đi ngang.

KẾT LUẬN

Xuất độ thô và xuất độ chuẩn theo tuổi ở 2 giới của tất cả các vị trí ung thư tại TP. HCM trong năm 2016 là CR: 119,1 và ASR: 154,8 trên 100.000 dân, nằm trong mức trung bình của khu vực Đông Nam Á.

Các ung thư hàng đầu ở TP. HCM trong năm 2016 là phổi, gan, đại trực tràng, dạ dày và tuyến giáp ở nam; vú, tuyến giáp, cổ tử cung, đại trực tràng, và phổi ở nữ. Xuất độ của ung thư vú, đại trực tràng tiếp tục gia tăng, trong khi ung thư phổi, ung thư gan đi vào giai đoạn bình nguyên còn ung thư cổ tử cung giảm dần. Xuất độ ung thư tuyến giáp gia tăng ở cả 2 giới.

Các ung thư hàng đầu ở cả 2 giới bắt đầu xuất hiện từ sau 40 tuổi và tăng dần theo tuổi cho. Đề xuất nên áp dụng chương trình tầm soát các ung thư hàng đầu của 2 giới với đối tượng từ 40 tuổi đến trước 80 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cục thống kê TP. HCM (2009): Tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2009 TP. HCM. Cục Thống kê TP. HCM, Việt Nam.
2. Dickman PW. (2006): Interpreting trends in cancer patient survival. Journal of Internal Medicine. 260: 103 - 17.
3. Fritz A. (2000): International classification of diseases for oncology. 3rd edition. World Health Organization. Geneva, Switzerland.
4. Isabel S. (1999): Cancer Epidemiology: Principles and Methods. World Health Organization. Lyon, France.
5. World Health Organization. (1992): Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death, 10th revision. World Health Organization. Geneva, Switzerland.

   World Health Organization. (2008): Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. World Health Organization. Geneva, Switzerland.

ĐẦU VÀ CỔ

TÁI TẠO THANH MÔN SAU PHẪU THUẬT CẮT THANH QUẢN BẢO TỒN THEO CHIỀU DỌC BẰNG VẠT CÂN CƠ CƠ BÁM DA CỔ

TRẦN THANH PHƯƠNG[1], PHẠM DUY HOÀNG[2], LÊ VĂN CƯỜNG[3].
TRẦN SƠN VŨ[4], NGUYỄN ĐĂNG KHOA[4]

ABSTRACT

Laryngeal reconstruction by platysma myofascial flap after vertical partial laryngectomy

Vertical partial laryngectomy (VPL) is one of the treatment choice for early - stage (T1, T2) glottic carcinoma. Many methods of glottic reconstruction have been described for patients undergoing VPL to reestablish the glottic. With 10 patients in T1 - T2 squamous cell carcinoma of glottic were treated by VPL and reconstruction by platysma myofascial flap. The early results after 6 months show that this technique may be an effective choice achieving an acceptable quality of voice.

Keywords: *Early glottic carcinoma, Platysma myofascial flap, Vertical partial laryngectomy.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thanh quản là cơ quan quan trọng với các chức năng bảo vệ phổi, thở, nuốt và nói. Ung thư thanh môn thường được phát hiện sớm và cho hiệu quả điều trị tốt với thời gian sống thêm dài. Phẫu thuật bảo tồn thanh quản ảnh hưởng nhiều đến chức năng nói nên việc tái tạo thanh môn để phục hồi chức năng phát âm là nhu cầu rất thiết thực giúp bệnh nhân hòa nhập sớm với cuộc sống. Có nhiều phương pháp tái tạo thanh môn như vạt niêm mạc, cơ, vạt cơ xương móng, vạt tuyến giáp và cả các vạt tự do tuy nhiên cũng chưa có vạt nào được cho là chọn lựa lý tưởng.

Chúng tôi chọn kỹ thuật tái tạo thanh môn bằng vạt cân cơ cơ bám da cổ sau phẫu thuật cắt thanh quản theo chiều dọc nhằm đánh giá sâu về kỹ thuật lấy vạt và đánh giá hiệu quả phục hồi chức năng nói sau tái tạo.

Đối tượng là các bệnh nhân bị ung thư thanh môn giai đoạn T1 - T2N0M0 thỏa điều kiện phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn theo chiều dọc và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Tiền cứu can thiệp.

Kỹ thuật phẫu thuật

Cơ sở

Vạt cơ bám da cổ có nguồn cấp máu dồi dào, khuyết hỗng nơi lấy vạt ít bị ảnh hưởng và kỹ thuật lấy vạt thuận lợi nên không làm kéo dài thời gian phẫu thuật.

Kỹ thuật

Rạch da đường ngang tương ứng sụn khí quản thứ 2 - 3, kéo dài cong lên trên như gậy đánh gôn (hockey stick) (*hình 1)*. Tách da theo mặt phẳng dưới da bảo tồn cơ bám da cổ, lấy vạt gồm cân cơ cơ bám da cổ và một phần cơ ức đòn chũm *(hình 2)* với bờ trước tương ứng bờ trước cơ ức đòn chũm, bờ sau là tĩnh mạch hầu ngoài, bờ dưới lấy đến bờ xương đòn. Kích thước vạt ngang 2 - 2,5cm, dài 10 - 12cm.

[1] TS.BS. Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] ThS.BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] BSCKI. Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Vạt được giữ ẩm và tiến hành cắt thanh quản theo chiều dọc: vào đường giữa, tách cơ trước giáp cùng bên bộc lộ sụn giáp, cắt một phần sụn giáp cùng bên kèm dây thanh và thanh thất. Tùy mức độ bướu lan rộng có thể cắt một phần dây thanh đối bên và/ hoặc sụn phễu một bên.

Hình 1. *Đường rạch da và vạt cân cơ cơ bám da cổ*

Hình 2. *Vị trí và giới hạn lấy vạt*

Tái tạo thanh môn bằng cách đưa vạt cân cơ bám da cổ lòn dưới cơ trước giáp (hình 3). May vạt vào vị trí đối xứng với dây thanh đối bên với bề mặt nhẵn cơ ra ngoài.

Hình 3. *Vạt sau tái tạo*

KẾT QUẢ

Từ 03/2019 - 10/2019 có 10 bệnh nhân nam tham gia nghiên cứu với tuổi trung bình 62 tuổi (56 - 68).

100% bệnh nhân có tiền căn hút thuốc.

Giai đoạn bệnh T1N0 8 ca, T2N0 2 ca. 2 trường hợp cắt bỏ sụn phễu 1 bên, 2 trường hợp cắt sang dây thanh đối bên 1 - 2mm.

Thời gian phẫu thuật trung bình 70 phút (60 - 90 phút).

Không có trường hợp nào đặt ống nuôi ăn mũi - dạ dày.

Thời gian rút ống Shiley 8 – 14 ngày, trung bình 10 ngày.

Biến chứng sau mổ: chảy máu 0 ca, tràn khí dưới da 3 ca, nhiễm trùng 0 ca.

Thời gian nằm viện 8 - 14 ngày.

Theo dõi vạt: Không có trường hợp nào hoại tử vạt. Độ che phủ vạt (soi thanh quản 7 ngày, 30, 90, 180 ngày sau phẫu) khe hở thanh môn khi đóng kín 1 - 3mm.

Hình 4. *Thanh môn mới sau 1 tháng*

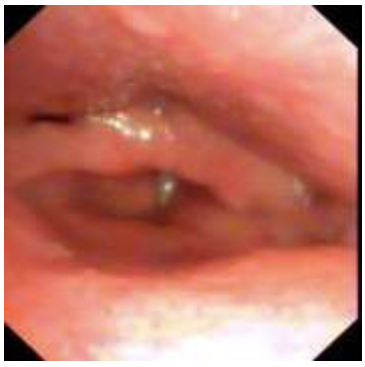
Độ teo vạt chưa ghi nhận được ca nào do thời gian theo dõi ngắn.

Bảng. *Đánh giá khuyết tật giọng nói (bảng VHI - 10)*

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

Điểm đánh giá VHI - 10 dao động 24 - 41 điểm.

Ghi nhận: Đa số bệnh nhân giao tiếp qua nói được nhưng giọng còn khàn. Cá biệt có bệnh nhân nói chuyện gần như trước mổ.



Hình 5. *Thanh môn đóng kín hoàn toàn khi phát âm*

KẾT LUẬN

Đánh giá bước đầu cho thấy việc tái tạo thanh môn sau cắt thanh quản theo chiều dọc bằng vạt cân cơ cơ bám da cổ có hiệu quả, giúp bệnh nhân phục hồi tương đối chức năng nói ngoài ra chức năng thở cũng tốt hơn, bệnh nhân không mất sức nhiều khi nói.

Công trình cần tiếp tục nghiên cứu thêm số lượng ca và so sánh với nhóm chứng. Ngoài ra cần đánh giá thêm chức năng hô hấp, phân tích âm và hỗ trợ âm ngữ trị liệu nhằm đánh giá chính xác hơn hiệu quả tái tạo và vai trò âm ngữ trị liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Hành - Trần Minh Trường. Cắt thanh quản một phần trong điều trị ung thư thanh môn giai đoạn sớm - tập san Y học T HCM tập số 5, phụ bản số 4, 2001, 93 - 97.
2. Lê Văn Cường- Trần Văn Thiệp. Phẫu thuật bảo tồn thanh quản trong điều trị ung thư thanh môn: kết quả chức năng Tạp chí Y khoa 2005.
3. Lê Văn Cường - Phục hồi chức năng sau cắt thanh quản một phần trong điều trị ung thư thanh môn giai đoạn sớm - luận án tiến sỹ 2019.10.20.
4. Phạm Huỳnh Hồng - Nguyễn Thị Ngọc Dung - Ứng dụng chỉ số khuyết tật giọng nói đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật các thương tổn lành tính dây thanh - Y học T HCM tập 18, phụ bản số 1, 2014.
5. Quách Thanh Khánh - Xạ trị ung thư thanh môn giai đoạn sớm. Y học T HCM 2008 phụ bản số 4, tập 12, trang 81 - 91
6. Trần Văn Thiệp - Phẫu thuật bảo tồn thanh quản trong điều trị ung thư thanh môn- kết quả sống còn 10 năm - 2006
7. Atsuhiko Ikeda, MD, Hiroki Okamoto, MD, Yoshimasa Tsuchiya, MD, Kunihiro Nishimura, MD, Hiromi Ueda, MD, Tetsuya Ogawa, MD, - Case of partial vertical laryngectomy with vocal cord reconstruction using a thyroid gland flap - Department of Otorhinolaryngology, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, Japan - Published online 1 February 2014.
8. Christine D.L et al - The efficacy of voice therapy in patients after treatment for early glottic carcinoma -CANCER, 2006, 106(1), 95 – 105.
9. Dian Ouyang, Tian-Run Liu, Yan-Feng Chen, Jian Wang - Modified frontolateral partial laryngectomy operation: combined muscle-pedicle hyoid bone and thyrohyoid membrane flap in laryngeal reconstruction - Cancer Biol Med 2013;10:103 - 109.
10. Dursin G, Bagis O - Laryngeal reconstruction by platysma myofascial flap after vertical partial laryngectomy. Head and neck 2005, 762 – 770.

11. Francesco Disenza et al - Modified fronto-lateral laryngectomy in treatment of glottic T1(a - b) cancer with anterior commissure involvement- Auris Nasus Larynx 37 (2010) 469 – 473.

12. José Francisco Gallegos-Hernández - Partial surgery of the larynx: techniques and results - Cir Cir 2010; 78: 449 – 453.

13. Juan pablo Rodrigo, Andres Coca elas, Carlos Suares- The current role of partial surgery as a strategy for funtional reservation in laryngeal carcinoma - Arto otorrhinolaringol Es 2011, 62(3) 231 – 238.

14. Kuahyama Luna Ortiz et al- Vertical partial hemilaryngectomy with reconstruction by false cord imbrication - Head & Neck cancer 2008, 19 – 23.

15. Martins mamede RC, Ricz HM, Aguiar- Ricz LN, de Mello - Filho FV - Vestibular fold flap for past-cordectomy laryngeal reconstruction- Otolaryngol Head Neck Surg 2005 Mar, 132(3), 478 - 83

16. 16. Michael R. Markiewicz,… Rui P. Fernandes. Platysma flap chapter in Local and regional flap reconstruction of Maxillo facial defects- Maxillofacial Surgery (third edition) 2017.

17. Ralph W. Gilbert, MD et al - Vertical Partial Laryngectomy With Temporoparietal Free Flap Reconstruction for Recurrent Laryngeal Squamous Cell Carcinoma -Technique and Long-term Outcomes - Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2012. 138(5) 484 - 491.

18. Ramil. K Yagudin, Kamol.F.Yagudin- Reconstruction of the larynx with unipedicled sternohyoid myofascial flap following open extended vertical partial laryngectomy - Int Journal of otorhinolaryngol Head Neck Surg 2019 Jan 5(1) 213 - 235.

19. Recep Yagiz et al - Frontal anterior laryngectomy with eiglottic reconstruction (Turker's Oeration): oncologic and funtional results - Balkan Med J 2012 (29) 77 – 83.

20. Sharad Charola and Andrew Cimon Carney- Organ reservation surgery of laryngeal cancer- Head and Neck oncology 2009.

AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ CỦA ĐỐT NHÂN GIÁP LỚN LÀNH TÍNH BẰNG VI SÓNG (MWA)

HUỲNH QUANG KHÁNH[1]

TÓM TẮT

Mở đầu: *Đa số các nhân giáp là lành tính và không cần điều trị, tuy nhiên một vài nhân giáp lớn (≥ 3cm) cần phải điều trị vì những lý do như thẩm mỹ hay vì các triệu chứng lâm sàng. Các phương pháp điều trị trước đây là phẫu thuật và liệu pháp hormon tuyến giáp, tuy nhiên cả hai phương pháp này đều có những hạn chế của nó(3). Bên cạnh sóng cao tần, vi sóng là một phương pháp sử dụng nhiệt phá hủy làm hoại tử mô tuyến giáp và đã được áp dụng cho các loại tổn thương lành tính cũng như ác tính của tuyến giáp và cho kết quả tốt.*

Mục tiêu: *Chúng tôi xác định tính an toàn và hiệu quả của kỹ thuật đốt các nhân giáp lớn lành tính bằng vi sóng.*

Phương pháp nghiên cứu: *Chúng tôi mô tả loạt 40 trường hợp nhân giáp lớn lành tính được đốt bằng vi sóng tại khoa Ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 4 năm 2018 đến tháng 9 năm 2019.*

Kết quả: *có 31 nữ, 9 nam với tuổi trung bình 46 tuổi. Kích thước trung bình của đường kính lớn nhất nhân giáp là 44mm, và thể tích trung bình là 22ml. Có 4 trường hợp (10%) có biến chứng nhẹ. Tỉ lệ giảm thể tích trung bình lần lượt là 75,1; 85,2; 96,4% sau 3, 6 và 12 tháng. Điểm triệu chứng và điểm thẩm mỹ trung bình ước tính từ 8,0 và 2,8 (trước điều trị) đến 2,8 và 1,3 (ở thời điểm sau 12 tháng điều trị). Có 13 trường hợp (31%) cần can thiệp vi sóng lần thứ hai.*

Kết luận: *Đốt bằng vi sóng là an toàn, hiệu quả và là lựa chọn tốt trong điều trị nhân giáp lớn lành tính. Cần nhiều nghiên cứu với số lượng lớn hơn và theo dõi dài hơn để đánh giá thêm về tính an toàn và hiệu quả của kỹ thuật này.*

Từ khóa: *Nhân giáp lớn lành tính, đốt vi sóng, tỉ lệ giảm thể tích, điểm triệu chứng, điểm thẩm mỹ.*

SUMMARY

Safety and efficiency of microwave ablation (MWA) for large benign thyroid nodules

Most thyroid nodules are benign and do not require treatment, but large (≥ 3cm) benign thyroid nodules usually cause clinical symptoms or cosmetic concerns and therefore require treatment. Traditionally the treatment for benign thyroid nodules consists of surgery and levothyroxine medication, however both have many drawbacks. Minimally invasive surgical alternatives are becoming more attractive for the treatment of thyroid nodules. Beside Radiofrequency ablation (RFA), Microwave ablation (MWA) is a method of thermal ablation to induce thyroid tissue necrosis and has been applied to various benign and malignant tumors with good results.

Objectives: *We determine the safety and efficacy of Microwave Ablation procedure to treat large benign thyroid nodules.*

Materials and Methods: *We report a series of 40 large benign thyroid nodules patients who underwent Microwave Ablation for treatment at Thoracic Surgery Department Cho Ray hospital from Apr - 2018 to Sep - 2019.*

Results: *There were 31 females and 9 males, with a median age of 46 years. The medians of largest diameter and volume of the nodules were 40mm and 22ml. Four (10%) minor complications were observed. The mean Volume reduction ratio (VRR) was 75.1, 85.2, and 96.4% after 3, 6, and 12 months. The mean symptom and cosmetic scores dropped from 8.0 and 2.8 (before treatment) to 2.8 and 1.3 (at 12 months), respectively. Thirteen nodules (31%) require two MWA sessions.*

Conclusions: *MWA is safe, effective and can be a good option to treat large benign thyroid nodules. More*

[1] TS.BS. Khoa Ngoại Lồng ngực - Bệnh viện Chợ Rẫy

studies with large dataset and long follow - up are needed to improve its safety and efficacy.

Key words: *Large benign thyroid nodules; Microwave ablation (MWA); Volume reduction ratio; Symptom score; Cosmetic score.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, tỉ lệ người dân trong cộng đồng có nhân giáp từ 4% - 7%, tỉ lệ này có thể tăng hơn 10 lần nếu khảo sát bằng siêu âm và bệnh thường gặp ở nữ giới nhiều hơn nam. Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh thay đổi theo từng địa phương. Đa số bệnh nhân đến khám bệnh tuyến giáp có biểu hiện lâm sàng là bướu giáp đơn nhân hay bướu giáp đa nhân và một phần trong số này được chỉ định điều trị ngoại khoa.

Với bệnh bướu giáp lành tính, nếu trước kia để điều trị triệt để thường áp dụng phẫu thuật hoặc phẫu thuật nội soi để lấy nhân giáp ra thì nay, với kỹ thuật mới, cho phép bác sĩ điều trị bằng sóng cao tần (RF), vi sóng (MW). Đây là phương pháp ít xâm lấn để điều trị nhân giáp lành tính. Khi có chỉ định áp dụng kỹ thuật này, giúp cho người bệnh tránh biến chứng, hạn chế tái phát.

Các phương pháp thay thế phẫu thuật xâm lấn tối thiểu đang trở nên hấp dẫn hơn để điều trị nhân giáp. Những cải tiến trong công nghệ đốt làm giảm bệnh suất và tử vong, và khả năng điều trị bệnh nhân trong môi trường ngoại trú là tốt cho bệnh nhân và hệ thống chăm sóc sức khỏe.

Thực hiện thủ thuật đốt có hướng dẫn bằng hình ảnh đang trở thành một lựa chọn tốt cho bệnh nhân vì chi phí tương đối thấp, khả năng đốt đúng hết tổn thương được kiểm soát và độc tính tương đối thấp. Mặc dù kỹ thuật đốt bằng vi sóng dưới hướng dẫn bằng hình ảnh đã được nghiên cứu rộng rãi để điều trị các khối u thận, gan và phổi, nhưng chưa có nhiều báo cáo kỹ thuật này ở nhân giáp lớn.

Toàn bộ quy trình này diễn ra trong khoảng 30 phút. Điều trị nhân giáp bằng vi sóng được ứng dụng trong các trường hợp nhân giáp lớn lành tính có triệu chứng (có đau vùng cổ, cảm giác khó chịu, khó nói, ho, ảnh hưởng thẩm mỹ hoặc nhân độc tuyến giáp), ung thư tuyến giáp tái phát, ung thư tuyến giáp không mổ được.

Ngày nay, ứng dụng vi sóng được coi là một bước tiến mới trong điều trị bướu giáp. Bởi lẽ phương pháp này mang lại nhiều ưu điểm vượt trội so với phương pháp mổ thông thường: Không cần gây mê, độ an toàn cao, thời gian điều trị và hồi phục nhanh chóng, bệnh nhân có thể trở về ngay sau khi điều trị, nguy cơ tái phát rất thấp[3].

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả, khả thi (sự an toàn) của thủ thuật đốt nhân giáp bằng vi sóng (MW).

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến cứu mô tả hàng loạt ca.

Bệnh nhân có bướu giáp nhân lành tính: đơn nhân, đa nhân, một thùy hay cả hai thùy.

Thời gian nghiên cứu

17 tháng, từ tháng 4/2018 đến tháng 9 năm 2019. Tại khoa Ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chí chọn mẫu

Bệnh nhân có bướu giáp đơn hay đa nhân.

Bướu có đường kính nhỏ nhất ≥3cm, lớn nhất ≤ 8cm (dựa vào siêu âm).

Xét nghiệm chức năng tuyến giáp trước mổ: bình giáp.

Thực hiện FNA nhân giáp dưới hướng dẫn siêu âm 2 lần. Hoặc sinh thiết lõi nhân giáp dưới hướng dẫn siêu âm có kết quả lành tính.

Bệnh nhân đồng ý tham gia.

Tiêu chí loại trừ

Bướu thòng trung thất.

Tiến hành thủ thuật RFA, MWA

Vô cảm, bệnh nhân được gây tê tại chỗ.

Tư thế bệnh nhân nằm ngửa, độn gối ở phía sau vai - cổ.

Kíp thực hiện gồm 1 phẫu thuật viên và 1 điều dưỡng dụng cụ.

Dàn máy MW; siêu âm đặt phía trên, đối diện với phẫu thuật viên chính, bàn dụng cụ đặt phía dưới chân bệnh nhân.

Các bước cơ bản trong thực hành MWA tuyến giáp

Thực hiện sinh thiết để xác định loại bướu (FNA).

Xác định tình trạng bướu (lành, ác) qua siêu âm.

Xét nghiệm hóc môn tuyến giáp FT3, FT4, TSH.

Cho thuốc giảm đau hoặc an thần đối với một vài bệnh nhân lo âu.

Gây tê tại chỗ đối với vị trí đưa electrode vào và bao tuyến giáp.

Bóc tách nước được thực hiện bằng cách bơm glucose 5% dưới da nhằm ngừa bỏng da hoặc bóc tách các cấu trúc lân cận gần vị trí đốt.

Sử dụng siêu âm doppler để xác định bó mạch cảnh trong và các mạch máu có thể chọc phải.

Đưa đầu đốt chuyên biệt MWA vào dưới hướng dẫn siêu âm.

Sử dụng túi nước lạnh đặt trên da bệnh nhân để làm lạnh các cấu trúc lân cận.

Thực hiện MWA nhân giáp và theo dõi bằng siêu âm.

Các cách tiếp cận tuyến giáp đốt MWA

Tiếp cận xuyên qua eo giáp.

Tiếp cận đường bên.

Tiếp cận đường dọc.

Theo dõi và đánh giá kết quả

Đánh giá sự an toàn (kết quả sớm)

Đánh giá dựa vào tỷ lệ các biến chứng, tử vong khi thực hiện thủ thuật, các tiêu chuẩn biến chứng được phân mức độ dựa theo Nghiên cứu đa trung tâm báo cáo năm 2012[2,5].

Các biến chứng lớn

Thay đổi giọng nói, vỡ u, tổn thương đám rối cánh tay, suy giáp.

Các biến chứng nhỏ

Tụ máu, bỏng da, ói.

Đánh giá hiệu quả của phương pháp (kết quả lâu dài)

Đánh giá hiệu quả phá hủy khối u.

Chúng tôi đánh giá hiệu quả của việc đốt phá hủy khối nhân giáp dựa trên trên siêu âm kiểm tra[6] đánh giá ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng như sau.

Bảng 1. *Tiêu chuẩn đánh giá kết quả[5]*

Các đáp ứng	Kích thước trên siêu âm 1 tháng	Kích thước trên siêu âm 6 tháng	Kích thước trên siêu âm 12 tháng
Hoàn toàn (2)	Sang thương < 25% so với kích thước ban đầu	Sang thương < 50% so với kích thước ban đầu	Sang thương < 80% so với kích thước ban đầu
Một phần (1)	Giảm ít hơn 15 - 25% đường kính lớn	Hoại tử trung tâm hoặc hang trung tâm với đậm độ dịch	Giảm < 50% so với kích thước ban đầu
Không thay đổi (3)	Giảm ít hơn < 15% đường kính lớn	Biểu hiện u đặc, không hoại tử hoặc tạo hang ở trung tâm	Không thay đổi

Siêu âm được chỉ định mỗi 3, 6, 12 tháng, bệnh nhân được đánh giá: tái phát tại chỗ, nhân giáp mới, bệnh tiến triển trong 1 năm. Xác định tái phát hay khả năng điều trị hết nhân giáp.

Đánh giá hiệu quả dựa trên

- Lâm sàng: Đánh giá dựa trên thang điểm triệu chứng (symptom scores: mức 0 - 10) và thang điểm thẩm mỹ (cosmetic scores: mức 0, 1, 2, 3).

- Siêu âm: tỉ lệ giảm thể tích bướu (*VRR: volume reduction ratio.* VRR = $(V_0 - V_x)/V_0$ (VRR: tỉ lệ % giảm thể tích; V_0: Thể tích ban đầu trước khi đốt; V_x: thể tích ở các thời điểm theo dõi; Tất cả đều đo dưới siêu âm).

- Đánh giá số lần can thiệp MWA.

Chỉ định MWA lần 2, lần 3

Đáp ứng không hoàn toàn.

Phần mô đốt còn lại >20% (tùy vị trí, kích thước bướu, để an toàn, chỉ đốt đạt 80 - 100% cho lần đầu tiên).

Tái phát tại chỗ

Tái phát tại chỗ đốt, tái phát trong thùy, trên siêu âm. Bởi vì sự tạo sẹo tại chỗ đốt, siêu âm sau 6 tháng sẽ đánh giá chính xác nhất.

Tái phát vùng

Nhân giáp mới ở thùy khác hoặc vùng khác cùng thùy quan sát được trên siêu âm.

Tử vong

Tỷ lệ sống còn.

KẾT QUẢ

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Trong thời gian 17 tháng từ tháng 4 năm 2018 đến tháng 9 năm 2019, có 40 bệnh nhân được nghiên cứu trong đó:

Giới: Có 31 nữ (78%), 9 nam (22%).

Tuổi trung bình 46 tuổi, nhỏ nhất 24 tuổi, lớn nhất 61 tuổi.

Thời gian từ khi phát hiện bướu đến khi điều trị trung bình là 6 tháng, thay đổi từ 3 đến 24 tháng.

Có 3 trường hợp (8%) có bệnh kèm theo như: ghép thận, cao huyết áp.

Có 4 trường hợp (10%) đã được làm thủ thuật RFA trước đó, tuy nhiên thể tích bướu không gảm đi đáng kể.

Tất cả các trường hợp bệnh nhân đều có than phiền về bướu. Trong thang điểm triệu chứng với trung bình là 8 mức độ thấp nhất là 5, nhiều nhất là 10.

Thêm vào đó, tất cả bệnh nhân đều được đánh giá điểm thẩm mỹ mức 2 có 8 trường hợp (20%), hay mức 3 trong thang điểm thẩm mỹ có 32 trường hợp (80%). Không có trường hợp nào ở mức 0, 1.

Đặc điểm nhân giáp

Có 42 nhân giáp với kích thước trung bình của đường kính lớn nhất là 44mm, thể tích trung bình 22ml. Một nửa trong số đó là nhân hỗn hợp hay có một phần nang. Về độ rắn, phần lớn được phân loại là loại rắn và hỗn hợp (tương ứng 48% và 50%). Chỉ có 1 trường hợp (2%) là nang giáp đơn thuần. Hầu hết nhân giáp (71%) là ở thùy trái. Không có trường hợp nào có tăng sinh mạch máu ở nhân giáp.

Số lượng nhân giáp được điều trị: 1 nhân 38 trường hợp (95%). 2 nhân 2 trường hợp (5%).

Tính an toàn

Trong số 40 bệnh nhân được điều trị bằng vi sóng, có 4 trường hợp (10%) có biến chứng nhẹ sau đốt: 1 trường hợp có bỏng da tại vị trí đâm kim vào đốt, 3 trường hợp khác có bỏng da tại vị trí nhân giáp được đốt. Nhưng tất cả các trường hợp này đều hồi phục sau 1 tuần điều trị và không tạo thành sẹo. Không có trường hợp nào có biến chứng nặng.

Tính hiệu quả

Thời gian theo dõi trung bình 12 tháng, ngắn nhất 1 tháng, dài nhất 18 tháng.

Bảng 2. *Hiệu quả MWA ở mỗi thời điểm trong quá trình theo dõi*

Kết quả	Trước MWA	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Tỉ lệ giảm thể tích (%)	0 (0; 0)	46.7 (43.7; 50.0)	75.1 (70.7; 79.6)	85.2 (80.8; 89.6)	96.4 (93.5; 99.3)
Điểm triệu chứng	8.0 (7.7; 8.3)	6.0 (5.8; 6.3)	4.1 (3.8; 4.4)	3.6 (3.3; 3.9)	2.8 (2.5; 3.0)
Điểm thẩm mỹ	2.8 (2.6; 3.0)	2.6 (2.5; 2.7)	2.3 (2.2; 2.4)	2.0 (1.8; 2.1)	1.3 (1.2; 1.5)

Tỉ lệ giảm thể tích bướu đạt được sau 3 tháng. Điểm triệu chứng giảm rõ sau 3 tháng. Điểm thẩm mỹ giảm chậm hơn sau 6 tháng.

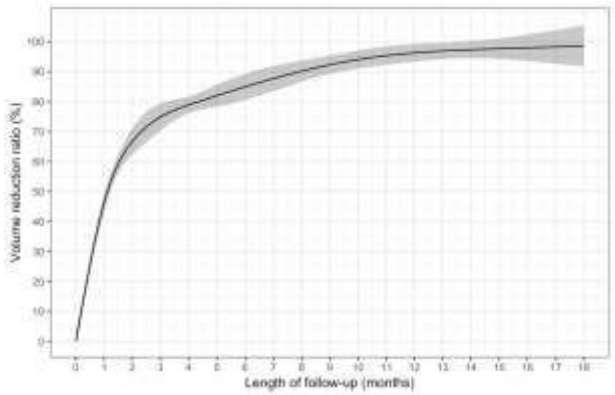
Bảng 3. *Các đặc điểm liên quan số lần can thiệp MWA*

Đặc điểm	MWA 1 lần (N = 29)	MWA 2 lần (N = 13)	P value*
Thời gian từ lúc phát hiện bướu đến khi đốt lần đầu MWA (tháng)	6 (4 - 6)	12 (8 - 12)	0.001
Có điều trị RFA nhân giáp trước	0 (0)	4 (31)	0.006
Thang điểm triệu chứng trước khi MWA	8 (7 - 8)	9 (8 - 10)	<0.001
Thang điểm triệu chứng sau khi MWA			0.043
- Mức 2	8 (28%)	0 (0)	
- Mức 3	21 (72%)	13 (100%)	
Đường kính lớn nhất trước khi MWA (mm)	39 (35 - 44)	45 (35 - 55)	0.074
Thể tích bướu trước khi MWA (ml)	18 (11 - 28)	32 (19 - 38)	0.047
Đặc điểm siêu âm trước khi MWA			0.077
- Dạng hỗn hợp hoặc hóa nang một phần	17 (59)	4 (31)	

- Đồng ECHO	7 (24)	8 (62)	
- Tăng ECHO	5 (17)	1 (8)	
Nhân đặc trước khi MWA			0.096
- Đặc	11 (38)	9 (69)	
- Nang hoặc hỗn hợp	18 (62)	4 (31)	
Có biến chứng	0 (0)	4 (31)	0.006

(*): Fisher's exact test và Mann - Whitney-U test

Nhận xét: Các trường hợp thực hiện MWA lần 2 có khác biệt có ý nghĩa so với thực hiện 1 lần là: thời gian phát hiện bướu, bướu đã đốt RF, thể tích bướu lớn, thang điểm triệu chứng, có biến chứng.



Biểu đồ 1. *Tỉ lệ giảm thể tích bướu trong thời gian theo dõi*

Tỉ lệ giảm thể tích bướu đạt dược 70% sau 3 tháng và tăng đến hơn 90% sau 12 tháng.

BÀN LUẬN

Khác với phẫu thuật cắt trọn nhân giáp hay thùy giáp, khối nhân giáp tồn dư có thể hiện diện sau đốt phá hủy nhân bằng vi sóng (MW) có thể là sẹo hay là một phần nhân giáp còn lại. Sau đốt phá hủy nhân giáp bằng vi sóng, phản ứng viêm có thể tồn tại đến 2 tuần. Vì lý do này, khối u sau đốt phá hủy bằng MW có thể xuất hiện lớn hơn nhưng sau đó sẽ giảm kích thước theo thời gian.

Nguyên tắc hoạt động của vi sóng trong điều trị phá hủy khối u[3,7]

Vi sóng có phổ điện trường từ 300MHz đến 300GHz. Vi sóng ứng dụng trong phương tiện phá hủy u thông thường có phổ điện trường 915MHz và 2450MHz.

Phá hủy bằng vi sóng dựa trên nguyên ly sinh nhiệt lưỡng điện, trong đó chất lưỡng điện là mô. Khi trường điện từ xoay chiều lan truyền trong mô lưỡng điện không hoàn toàn nhiệt lượng sẽ sinh ra. Trong mô, sự sinh nhiệt xảy ra khi trường điện từ làm cho phân tử nước dao động. Các phân tử nước này có khuynh hướng dao động ngược pha với điện trường vì thế một phần năng lượng điện từ bị hấp thu và chuyển thành nhiệt lượng. Chất hấp thu điện từ tốt nhất là chất chứa tỉ lệ nước cao như tạng trong khi đó hiện tượng sinh nhiệt ít ở mô chứa ít nhất như mỡ.

Về cơ bản; nhiệt độ trên 50°C làm mô biến đổi không thể phục hồi, nhiệt độ hơn 60°C sẽ gây ra hiện tượng chết tế bào ngay lập tức, trong khi nhiệt độ từ 50 đến 60°C sẽ gây hoại tử đông và chết tế bào trong vài phút, tùy thuộc vào nhiệt độ và tổn thương nhiệt trước đó.

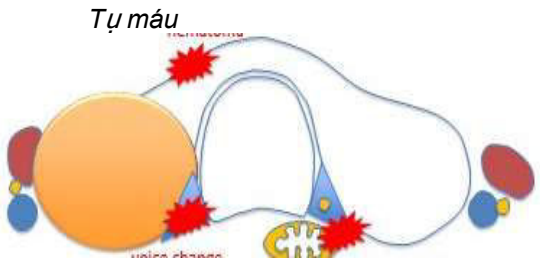
Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phương pháp đốt nhân giáp lớn bằng vi sóng.

Đánh giá sự an toàn

Đánh giá dựa vào tỷ lệ các biến chứng, tử vong khi thực hiện thủ thuật, các tiêu chuẩn biến chứng được phân mức độ dựa theo Nghiên cứu đa trung tâm báo cáo năm 2012[2].

Các biến chứng lớn: Thay đổi giọng nói, vỡ u, tổn thương đám rối cánh tay, suy giáp.

Các biến chứng nhỏ: Tụ máu, bỏng da, ói.



Hình 1. *Các vùng nguy hiểm có thể có biến chứng*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 40 bệnh nhân được điều trị bằng vi sóng, có 4 trường hợp (10%) có biến chứng nhẹ sau đốt: 1 trường hợp có

bỏng da tại vị trí đâm kim vào đốt, 3 trường hợp khác có bỏng da tại vị trí nhân giáp được đốt. Nhưng tất cả các trường hợp này đều hồi phục sau 1 tuần điều trị và không tạo thành sẹo. Không có trường hợp nào có biến chứng nặng.

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng tỉ lệ biến chứng do MWA là từ 5 - 13%, chủ yếu là các biến chứng nhẹ. Không có biến chứng nặng.

So với RFA thì cho thấy RFA an toàn hơn. Báo cáo kết quả thực hiện RFA trên 111 bệnh nhân, theo dõi trong 4 năm, ghi nhận[9]: có 126 nhân giáp không chức năng trên 111 bệnh nhân có nhân giáp. Thời gian theo dõi trung bình 49,4 ± 13,6 tháng. Số lần thực hiện trung bình 2,2 ± 1,4. Thể tích nhân giảm trung bình 93,4 ± 11,7%. Biến chứng chung 3,6% (4/111).

Các tai biến, biến chứng và cách xử lý

Bỏng da: Chúng tôi có một số trường hợp bị bỏng da và cách xử lý như sau:

Tại vị trí đưa kim vào đốt: Giảm nhiệt độ đốt còn 70 - 80 độ, dùng gạc ướt bao quanh chân kim, dùng dung dịch nước muối sinh lý hoạc thuốc tê pha loãng bơm quanh vị trí chân kim. Sử dụng kim dẫn đường trước, đưa kim đốt qua kim dẫn đường.

Nhân ở sát da, các cơ quan quan trọng như khí quản, thực quản, thần kinh, mạch máu: Dùng dung dịch thuốc tê, bơm tách nhân ra xa tổ chức đó để tránh tổn thương trong khi đốt.

Lựa chọn đầu đốt và năng lượng

Trong nghiên cứu chúng tôi, thường sử dụng kim nhỏ (Small) cho các tổn thương lớn hơn 40mm, và kim rất nhỏ (mini) cho các tổn thương nhỏ hơn 40mm. Chúng tôi cài đặt nhiệt độ ở khoảng 70 - 80 độ là đủ để đốt trọn khối tổn thương, tránh gây bỏng và đau rát cho bệnh nhân.

Các cách tiếp cận tuyến giáp đốt MWA[5]

Tiếp cận xuyên qua eo giáp: Cách này thường được sử dụng và khuyến cáo, bởi vì tiếp cận qua eo giáp sẽ tránh được "Tam giác nguy hiểm (thực quản, khí quản, thần kinh quặc ngược thanh quản)" với độ mở rộng hơn. Toàn bộ đầu đốt được quan sát dưới siêu âm.

Tiếp cận đường bên: Cách này có thể sử dụng nếu mạch máu nhô lên nhiều.

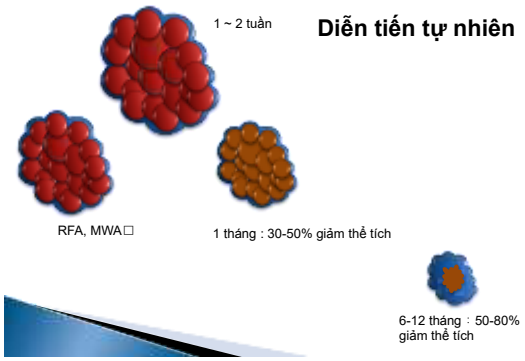
Tiếp cận đường dọc: Đây cũng là phương pháp thường dùng ở một số nơi.

Trong MWA tuyến giáp có 3 đường tiếp cận cơ bản, trong đó đường tiếp cận qua eo giáp là có nhiều thuận lợi, dễ thực hiện. Trong nghiên cứu này chúng tôi đều tiếp cận qua đường này.

Kỹ thuật đốt[1]: Trong điều trị tuyến giáp bằng kỹ thuật ít xâm lấn. Dùng laser sử dụng kỹ thuật Pull Back tenique (kỹ thuật đốt kéo lùi). Trong RFA sử dụng kỹ thuật moving shot tenique (kỹ thuật đốt di chuyển). Còn trong MWA sử dụng kỹ thuật one shot hay multi-shot tenique (Kỹ thuật đốt một lần hay nhiều lần). Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng kỹ thuật Multi-shot cho các nhân giáp kích thước lớn.

Đánh giá hiệu quả điều trị

Chúng tôi đánh giá hiệu quả của việc đốt phá hủy khối nhân giáp dựa trên trên siêu âm kiểm tra đánh giá ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng như sau[2].



Hình 2. *Đánh giá nhân giáp sau đốt ở các thời điểm theo dõi*

Trong nghiên cứu của chúng tôi đối với các nhân giáp có kích thước lớn trên 3cm. Tỉ lệ giảm thể tích bướu đạt được sau 3 tháng. Điểm triệu chứng giảm rõ sau 3 tháng. Điểm thẩm mỹ giảm chậm hơn sau 6 tháng. Tỉ lệ giảm thể tích bướu đạt dược 70% sau 3 tháng và tăng đến hơn 90% sau 12 tháng.

Có 13 nhân giáp (31%) cần can thiệp MWA lần 2. Thời gian trung bình cho lần can thiệp thứ 2 là sau 5 tháng. Các trường hợp thực hiện MWA lần 2 có khác biệt có ý nghĩa so với thực hiện 1 lần là: thời gian phát hiện bướu, bướu đã đốt RF, thể tích bướu lớn, thang điểm triệu chứng, có biến chứng.

Nhiều nghiên cứu về MWA[3,4,5] cho thấy MWA giảm triệu chứng rõ rệt sau 3 tháng và tỉ lệ giảm thể tích sau 3 tháng có thể đạt 70%, và đạt 90% sau 12 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tượng tự đối với các nhân giáp lớn.

So với kết quả thực hiện RFA trên 111 bệnh nhân, với nhân giáp có kích thước nhỏ trung bình 2-3cm, theo dõi trong 4 năm, ghi nhận[2]. Tỉ lệ thành công điều trị 98,4% (124/126). Tỉ lệ tái phát chung 5,6% (7/111). Cho thấy RFA có hiệu quả ở những nhân giáp có kích thước nhỏ.

Trước đây, các nhân giáp kích thước lớn hơn 3cm đều có chỉ định phẫu thuật. Ngày nay, phẫu thuật điều trị nhân giáp lành tính cũng tương đối đơn giản nhờ những tiến bộ về gây mê hồi sức, trang thiết bị. Tuy nhiên phẫu thuật cũng có những rủi ro như phải gây mê, có sẹo mổ, có tai biến thần kinh, tuyến cận giáp…Qua nghiên cứu này cho thấy, đối với các nhân giáp lành tính có kích thước lớn thì việc áp dụng MWA cho thấy hiệu quả, và có nhiều lợi điểm.

Lợi điểm của MWA trong bướu giáp[6,7]

Dễ thực hiện.

Xâm lấn tối thiểu (không sẹo, gây tê tại chỗ, không cần bệnh nhân nằm viện).

Giảm chi phí chăm sóc sức khỏe.

Kết quả rất tốt.

Tỉ lệ biến chứng thấp.

Có thể làm lại nếu cần.

Không gây suy giáp như phẫu thuật hay dùng phóng xạ.

KẾT LUẬN

Ứng dụng vi sóng được coi là một bước tiến mới trong điều trị bướu giáp. Bởi lẽ phương pháp này mang lại nhiều ưu điểm vượt trội so với phương pháp mổ thông thường: Không cần gây mê, độ an toàn cao, thời gian điều trị và hồi phục nhanh chóng, bệnh nhân có thể trở về ngay sau khi điều trị, nguy cơ tái phát rất thấp.

Đối với các nhân giáp lành tính kích thước lớn, việc áp dụng đốt bằng vi sóng cho thấy an toàn, có hiệu quả cao trong việc giảm triệu chứng lâm sàng, thẩm mỹ, không để lại sẹo và giảm thể tích bướu theo thời gian, đạt được 70% ở thời điểm sau đốt 3 tháng và 90% ở thời điểm 12 tháng theo dõi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baek J. H; J. H. Lee, R. Valcavi, C. M. Pacella, H. Rhim, and D. G. Na, “Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser,” Korean Journal of Radiology, vol. 12, no. 5, pp. 525 - 540, 2011.
2. Baek J. H; et al “Complication Encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided RFA: A multicenter study. Radiology. 2012 Jan; 262(1): 335 - 42.
3. Heck K, Happel C, Grunwald F, et al (2015) Percutaneous microwave ablation of thyroid nodules: effects on thyroid function and antibodies. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 31:560 - 567.
4. Jin H, Fan J, Liao K, et al (2018) A propensity score matching study between ultrasound-guided percutaneous microwave ablation and conventional thyroidectomy for benign thyroid nodules treatment. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 35:232 - 238.
5. Korkusuz H, Nimsdorf F, Happel C, et al (2015) Percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules. Functional imaging in comparison to nodular volume reduction at a 3 -month follow-up. Nuklearmedizin Nuclear medicine 54:13 - 19.
6. Korkusuz Y, Kohlhase K, Groner D, et al (2016) Microwave Ablation of Symptomatic Benign Thyroid Nodules: Energy Requirement per ml Volume Reduction. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin 188:1054 - 1060.
7. Liu YJ, Qian LX, Liu D, et al (2017) Ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of benign thyroid nodules in 435 patients. Experimental biology and medicine (Maywood, NJ) 242:1515 - 1523.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT BƯỚU GIÁP NHÂN THÒNG

NGUYỄN TRƯỜNG GIANG[1], TRẦN MINH KHỞI[2], HUỲNH THẢO LUẬT[3],
TRẦN XUÂN THỚI[4], LỮ VĂN RĂM[5], PHẠM HOÀNG LONG[6]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật bệnh lý bướu giáp nhân thòng.*

Đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả loạt ca 33 bệnh nhân được chẩn đoán và phẫu thuật bướu giáp nhân thòng tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ từ tháng 04/2016 đến tháng 10/2019.*

Kết quả: *Tỷ lệ nữ 97% và nam 3%, tuổi trung bình 54,6 ± 10,6. Bệnh nhân vào viện vì bướu cổ đơn thuần, đa số trường hợp được chẩn đoán bằng x quang ngực thẳng và chụp cắt lớp vi tính. Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp 93,9%, cắt thùy tuyến giáp 6,1%. Thời gian phẫu thuật trung bình 82,6 ± 18,5. Điều trị phẫu thuật qua đường mổ vùng cổ giải quyết đa số trường hợp. Tai biến & biến chứng chung phẫu thuật, khàn tiếng tạm thời 30,3%, tê tay tạm thời 33,3%, suy hô hấp sau mổ do phổi hậu phẫu 3%.*

Kết luận*: Phẫu thuật bướu giáp nhân thòng là phương pháp điều trị hiệu quả, phẫu thuật qua đường mổ cổ với tỷ lệ biến chứng thấp có thể chấp nhận được.*

ABSTRACT

Study the clinical symtoms and results of surgery substernal goiter

Purpose: *Study the clinical symtoms and result of surgery substernal goiter.*

Patients and methord: *A descriptive study of 33 substernal goiter was operated radically in Can Tho oncology hospital from 2016 - 2019.*

Results: *Male/female ratio was 11/1 (male 97% female 3%), mean age: 54,6 ± 10,6. Clinical suymtom is uuslly a throid nodule 84,8%. It was diagnosed by a chest and radiograph or Ctscan. Total thyroidectomy was 93,9%, total lobectomy 6,1%, the mean operated time were 82,6 ± 18,5 minutes. Tobbgan technique solved most of cases. Postoperative complication and not serious with with transient hoarse voice and transient hypocalcemia is 30,3% and 33,3%, acute respiratory failure was 3%.*

Conclusions: *Surgery substernal goiter as a effective treatment, surgery is usually possible through a cervical incision and with an acceptable rist of incidence morbidity.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phình giáp chìm sau xương ức hay còn gọi phình giáp thòng trong lồng ngực là một thực thể bệnh lý riêng biệt của tuyến giáp. Theo y văn trên kết quả khảo sát trong dân số và tử thiết phình giáp thòng chiếm tỷ lệ 0,002 - 0,5% dân số, chiếm 3 - 20% các trường hợp phình giáp hạt, chiếm 3 - 12% bướu trung thất và là bướu chiếm tỷ lệ cao nhất ở trung thất trên[7]. Đa số trường hợp phình giáp thòng là lành tính phát và xuất từ cổ nên chỉ bằng đường mổ cổ kinh điển là có thể cắt bỏ được bướu. Điều trị phẫu thuật phình giáp thòng với đường mổ cổ kinh điển và kỹ thuật mổ thích hợp có thể kiểm soát động mạch giáp dưới, bảo tồn thần kinh hồi thanh quản, tuyến phó giáp và cắt bỏ được bướu, tuy nhiên một

[1] BSCKII. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[2] BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[3] BSCKII. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[4] ThS.BS. Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[5] BSCKI. Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[6] BS. Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ

số trường hợp cũng phải phối hợp thêm đường mở xương ức hay mở ngực mới cắt bỏ được bướu. Vấn đề đặt ra là phải chẩn đoán chính xác loại phình giáp trong lồng ngực để tiên lượng được cuộc mổ và có một kế hoạch điều trị thích hợp. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ chưa có công trình nghiên cứu bệnh lý phình giáp thòng, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm đánh giá lâm sàng và kết quả phẫu thuật trên bệnh lý này.

Mục tiêu nghiên cứu

Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bướu giáp nhân thòng.

Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật bướu giáp nhân thòng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

33 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị phẫu thuật bướu giáp nhân thòng từ tháng 04/2017 đến 10/2019 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân bướu tuyến giáp được chẩn đoán xác định bướu giáp nhân thòng và được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ.

Bệnh nhân được theo dõi sau mổ đến kết thúc ghi nhận nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có liệt dây thanh 1 hoặc 2 bên.

Bệnh nhân có can thiệp phẫu thuật tuyến giáp trước đó.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả loạt ca.

Các bước tiến hành

Tiêu chuẩn chẩn đoán bướu thòng: Chúng tôi theo định nghĩa kinh điển, bướu giáp to >50% khối giáp, chìm sâu trong lồng ngực[7,8]. Trên phim Xquang ngực bệnh nhân nằm ở tư thế ngửa cổ tối đa hoặc chụp cắt lớp vi tính ghi nhận bướu sâu hơn 3cm dưới hõm ức hay bờ dưới của bướu tương ứng với đốt sống ngực thứ hai[4,7].

Chỉ định và phương pháp phẫu thuật

Bệnh nhân PGT trong nghiên cứu đều được điều trị phẫu thuật qua đường mổ cổ - ngực (có hoặc không chẻ xương ức).

Cơ sở giải phẫu: Theo Fallor đa số PGT là thứ phát do phình giáp đa hạt từ cổ phát triển vào trung thất, được cấp máu chủ yếu bởi các mạch máu của tuyến giáp ở cổ: bó mạch giáp trên, dưới và tĩnh mạch giáp giữa, do đó khi kiểm soát được các mạch máu này thì đa số các trường hợp phình giáp thòng có thể mổ được mà chỉ với đường mổ ở cổ.

Phương pháp vô cảm: Mê nội khí quản cho tất cả các trường hợp.

Kỹ thuật: Nguyên tắc của kỹ thuật Toboggan là phẫu tích bắt đầu từ trên xuống dưới, từ sâu đến nông và sử dụng dụng cụ hơn là bằng tay.

Chỉ định chẻ xương ức cắt bướu thòng trung thất: Trên nguyên tắc của kỹ thuật Toboggan mà không thể tiếp cận và cắt được khối bướu thòng trung thất qua đường mổ cổ. Chúng tôi ghi nhận và đánh giá từng trường hợp cụ thể.

Đánh giá biến chứng phẫu thuật

Các tai biến trong lúc mổ.

Các biến chứng sớm hậu phẫu.

Xử lý và phân tích số liệu

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

KẾT QUẢ

Bảng 1. *Phân bố nhóm đối tượng nghiên cứu theo giới tính*

Giới tính	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Nữ	32	97
Nam	1	3
Tổng	**33**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ nữ cao 97%, nam (3%).

Bảng 2. *Phân bố nhóm đối tượng nghiên cứu theo tuổi*

Nhóm tuổi	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Tuổi trung bình
≤ 20	-	-	54,6 ± 10,6
21 - 40	3	9,1	
41 - 60	24	72,7	
>60	6	18,2	
Tổng cộng	**33**	**100**	

Nhận xét: Tuổi trung bình 54,6 ± 10,6, lớn nhất 69 tuổi và nhỏ nhất 33 tuổi.

Bảng 3. *Lý do nhập viện*

Lý do	Bướu cổ	Tức căng khó thở	Nuốt nghẹn
Số ca	28	3	2
Tỷ lệ%	84,8	9,1	6,1

Nhận xét: Đa số bệnh nhân vào viện phẫu thuật vì bướu tuyến giáp 84,7%.

Bảng 4. *Vị trí nhân giáp thòng*

Vị trí nhân giáp RFA	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Thùy (t)	14	42,4
Thùy (p)	15	45,4
2 thùy	4	12,2
Tổng	**33**	**100**

Nhận xét: Có 4 trường hợp thòng 2 thùy tuyến giáp.

Bảng 5. *X quang cổ*

Hình ảnh	Bướu + di lệch KQ	Bướu + hẹp - di lệch KQ
Số ca	27	6
Tỷ lệ %	81,8	18,2

Nhận xét: X quang tất cả các TH có di lệch khí quản.

Bảng 6. *Chụp cắt lớp vi tính*

Hình ảnh CT scan		Số lượng
Vị trí	Trung thất trên	33
	Trung thất giữa	-
	Trung thất sau	-
Mức độ thòng (cm)	Độ thòng trung bình	5
	Độ thòng nhiều nhất	8
	Độ thòng ít nhất	3

Nhận xét: Bướu thòng trung thất trên 100%.

Bảng 7. *Kết quả tế bào học*

FNA	Trường hợp	Tỷ lệ%
Lành tính (phình giáp)	31	93,9
Ác tính (PTC)	2	6,1
Tổng	**33**	**100**

Nhận xét: FNA lành tính dạng tế bào học là phình giáp chủ yếu 93,9%, ung thư thể nhú 6,1%.

Thời gian phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật trung bình: 82,6 ± 18,5 phút, ngắn nhất: 55 phút và dài nhất: 130 phút.

Thời gian nằm viện

Nhận xét: Thời gian phẫu thuật dài hơn bướu giáp đơn thuần.

Bảng 8. *Loại phẫu thuật*

	Cắt thùy	Cắt toàn phần	Tổng
Số ca	2	31	33
Tỷ lệ %	6,1	93,9	100

Bảng 9. *Đường mổ*

	Đường mổ cổ	Mổ cổ + xương ức	Mở xương ức	Tổng
Số ca	32	1	-	33
Tỷ lệ %	93,9	6,1	-	100

Nhận xét: Hầu hết trường hợp đường mổ cổ 93,9%.

Bảng 10. *Thời gian nằm viện*

Thời gian hậu phẫu	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Thời gian TB
< 5 ngày	24	72,7	6,8 ± 2,7
5 - 7 ngày	5	15,1	
>7 ngày	4	12,2	
Tổng	**33**	**100**	

Nhận xét: Thời gian nằm viện sau mổ trung bình 6,8 ± 2,7 ngày, ngắn nhất là 3 ngày và dài nhất là 16 ngày. Trường hợp nằm viện hậu phẫu >7 ngày là trường hợp có mở xương ức và 1 trường hợp viêm phổi hậu phẫu, 2 trường hợp mở khí quản chủ động lúc mổ.

Bảng 11*. Đánh giá tai biến và biến chứng phẫu thuật*

Biến chứng		Số trường hợp	Tỷ lệ %
Tổn thương TM cảnh		-	-
Chảy máu		-	-
Dò dưỡng chấp		-	-
Viêm phổi		1	3
Xẹp khí quản		-	-
Khàn tiếng	Tạm thời	10	30,3
	Vĩnh viễn	-	-
Hạ calci huyết	Tạm thời	11	33,3
	Vĩnh viễn	-	-

Nhận xét: Các tai biến & biến chứng sau mổ có 1 trường hợp viêm phổi trên bn có tổn thương TKTQ tạm thời + mềm khí quản, khàn tiếng, tê tay tạm thời hồi phục thời gian hậu phẫu.

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 33 bệnh nhân được chẩn đoán và phẫu thuật điều trị bướu giáp nhân thòng tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ theo dõi sau mổ.

Tỷ lệ nữ trong nghiên cứu cao 97%, gấp 11 lần nam (3%). Điều này có thể nói sự phù hợp bệnh lý tuyến giáp tỷ lệ mắc ở nữ cao hơn rất nhiều lần so với nam.

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 54,6 ± 10,6 trong đó có 2 nhóm tuổi mắc cao nhất là nhóm 41 - 60 tuổi và >60 tuổi với tỷ lệ lần lượt là 72,7% và 18,2%, lớn nhất 69 tuổi và nhỏ nhất 33 tuổi.

Thời gian phẫu thuật trung bình: 82,6 ± 18,5 phút, ngắn nhất: 55 phút, dài nhất: 130 phút

Vị trí thùy tuyến giáp thong trong nghiên cứu bên (p) và (t) tương tự nhau 45,4% và 42,4%, có 12,2% thòng 2 bên. Về cấu tạo PGT có hai phần: Phần phình giáp ở cổ và phần phình giáp thòng sau xương ức. Ghi nhận vị trí của thành phần bướu ở cổ của các tác giả lại rất khác nhau, không có sự ưu tiên về một vị trí nào trên cổ bướu có thể bên phải, bên trái hay cả hai thùy, ở loạt nghiên cứu của chúng tôi thì lại có ưu thế ở thùy phải. Nhìn chung khi bướu ở bên phải thì ít liên hệ với các mạch máu lớn trong lồng ngực nên đa phần phẫu thuật thành công chỉ với đường mổ cổ mà không cần mở thêm ngực để kiểm soát mạch máu, điền này rất có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng vì một cuộc mổ cổ sẽ rất nhẹ nhàng hơn so với mổ ngực về diễn biến cuộc mổ cũng như săn sóc hậu phẫu.

Trong nghiên cứu vị trí thòng trung thất trên 100%. Thành phần sau xương ức của PGT lại có ý nghĩa quan trọng trên lâm sàng nó ảnh hưởng trực tiếp đến tiên lượng của bệnh, theo y văn đa số các trường hợp PGT thì ở trung thất trước và ở trên, khi bướu ở phần thấp của trung thất trước hay ở trung thất sau thì có khả năng cao phải mở thêm xương ức hay mở ngực. Gourin và cộng sự lại ghi nhận rằng do ảnh hưởng của vị trí chếch và lên cao của cung động mạch chủ lại làm cho thành phần bướu sau xương ức thường ở trung thất trước trên và bị ngăn cản phát triển về phía sau[7]. Reitz và Werner đề ra nguyên lý vị trí giải phẫu của tĩnh mạch vô danh và bó mạch từ cung động mạch chủ lại làm chệch hướng sự phát triển của bướu giáp đa hạt phía sau về bên phải[7]. Ở loạt nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận 100% bướu ở trung thất trên kết quả này cũng phù hợp với y văn.

Trong nghiên cứu đa số bệnh nhân vào viện phẫu thuật vì bướu tuyến giáp 84,7% không triệu chứng, co 14,2% có căn tức và nuốt nghẹn vùng cổ. Tùy thuộc giai đoạn lâm sàng cũng như kích thước và vị trí của khối bướu sau xương ức mà các triệu chứng chèn ép trên lâm sàng của bệnh nhân sẽ rầm rộ, cấp tính hay chưa biểu hiện ra do bệnh nhân dung nạp được sự chèn ép từ từ. Trên loạt bệnh nhân của chúng tôi do bệnh cảnh vẫn còn tương đối sớm nên các triệu chứng chèn ép vẫn còn chưa nhiều bệnh nhân vẫn còn có thể chịu đựng được, các triệu chứng chèn ép cấp do khối bướu chèn ép khí quản và các mạch máu trong lồng ngực hoàn toàn không có, điều này hoàn toàn phù hợp với mô tả bệnh cảnh lâm sàng của PGT theo từng giai đoạn diễn tiến của bệnh trong y văn.

Các thông tin thu nhận từ CT scan như kích thước bướu, độ thòng của bướu trong trung thất (đặc biệt thòng tới Carina), sự liên quan của bướu với các cơ quan trong lồng ngực (đặc biệt các mạch máu lớn) để quyết định chọn lựa đường mổ trên mỗi bệnh nhân. Cụ thể trong loạt nghiên cứu của chúng tôi: bướu thòng trung bình 5cm, nhiều nhất 8cm và ít nhát 3cm, Trong đó có 1 ca chúng tôi đã chủ động mở xương ức - kết hợp đường mổ cổ, đa số các trường hợp chúng tôi áp dụng kỹ thuật mổ Toboggan đã kéo trượt phần phình giáp thòng và lấy bướu ra khỏi trung thất qua khe cổ - ngực mà không phải chẻ thêm xương ức.

FNA và giải phẫu bệnh, đa số trường hợp PGT là lành tính vì về bản chất đây chỉ là giai đoạn cuối của bệnh lý phình giáp diễn tiến thành phình giáp đa hạt và cuối cùng chui vào trung thất. Trong thực tế người ta thấy rằng có một tỷ lệ 1 - 4% ác tính trên các ca bướu giáp đa hạt. Ở loạt nghiên cứu của chúng tôi ngoài số lớn các ca là phình giáp có 2 ca giải phẫu bệnh carcinôm tuyến giáp dạng nhú và chẩn đoán được qua FNA, kết quả này cũng phù hợp với y văn.

Loại phẫu thuật trên tuyến giáp, tất cả các bệnh nhân đều được mổ chương trình, chúng tôi có chuẩn bị và chủ động được trong cuộc mổ, tùy theo mức độ thương tổn và vị trí của tổn thương trên tuyến giáp chúng tôi thực hiện các loại phẫu thuật như sau: 2/33 ca 6,1% cắt trọn thùy, 31/33 ca 93,9% cắt giáp toàn phần. Dựa trên bệnh sử lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng mà quan trọng nhất là CT scan chúng tôi lựa chọn các đường tiếp cận thích hợp cho từng ca cụ thể. Đa số trường hợp sử dụng đường mổ cổ 32/29 ca (97%), 1 ca mổ cổ và mở xương ức phối hợp do trên CT scan bướu lan tới cung động mạch chủ và xuống sâu.

Điều trị PGT với đường mổ cổ giải quyết được đa số các trường hợp chỉ một vài ca là phải mở thêm xương ức. Vấn đề đặt ra là trước một bệnh nhân PGT sẽ được lựa chọn đường mổ nào? Khi nào thì cần mở thêm xương ức. Trên thực tế lâm sàng khi bệnh nhân được mổ với đường mổ cổ thì

diễn biến cuộc mổ sẽ đơn giản, hậu phẫu nhẹ nhàng cho bệnh nhân. Nhưng khi bệnh nhân được mở ngực thì diễn biến cuộc mổ cũng như hậu phẫu sẽ nặng nề và phức tạp hơn nhiều. Trong khi sử dụng đường mổ cổ, các tác giả đã áp dụng nhiều kỹ thuật để xử lý bướu. Ở loạt nghiên cứu này hầu hết bệnh nhân được mổ qua đường mổ cổ và quá trình cắt giáp thì đi từ cực trên xuống dưới (Kỹ thuật Toboggan), chúng tôi thực hiện kỹ thuật này trên 32 bệnh nhân (97%). Trong nhóm nghiên cứu có 2 trường hợp mở khí quản chủ động lúc mổ do phẫu thuật viên đánh giá bướu chèn ép và mềm khí quản, sau 3 tuần rút ông nội khí quản bệnh ổn định.

Trong loạt nghiên cứu của chúng tôi thời gian hậu phẫu trung bình 6,8 ± 2,7 ngày, thời gian hậu phẫu ngắn nhất 3 ngày,thời gian hậu phẫu dài nhất 16 ngày. Nói chung thời gian này có dài hơn với thời gian hậu phẫu 1 ca bướu giáp nhân đơn thuần.

Tai biến, biến chứng trong và sau mổ. Trong 33 bệnh nhân bướu giáp nhân thòng được phẫu thuật thì có 2 trường hợp do bướu chèn ép làm hẹp va mềm khí quản nên chúng tôi chủ động mở khí quản trong lúc mổ(không phải biến chứng). Biến chứng sau mổ có 1 trường hợp suy hô hấp cấp do viêm phổi hậu phẫu(3%). Đặc biệt biến chứng sau mổ chủ yếu gặp các trường hợp khàn tiếng tạm thời 10 trường hợp (30,3%), hạ calci máu tạm thời 11 trường hợp (33,3%) xuất hiện 24h đầu và hồi phục trong thời gian hậu phẫu. Phân tích nhóm bệnh nhân có tai biến, biến chứng sớm phẫu thuật chúng tôi ghi nhận: 1 trường hợp suy hô hấp cấp do viêm phổi sau mổ 5 ngày, kèm có triệu chứng liệt tạm thời TKTQ + khí quản mềm điều trị nội không cải thiện. Biến chứng được chúng tôi xử trí mở khí quản cấp cứu và bệnh nhân phải nằm viện kéo dài (16 ngày), bệnh nhân hồi phục và ổn định sau đó.

KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng bướu giáp nhân thòng điều trị phẫu thuật trong nhóm nghiên cứu. Nữ 97%, tuổi trung bình 54,6 ± 10,6. Bệnh nhân thường vào viện vì u tuyến giáp không triệu chứng 84,8%.

CT scan có giá trị cao trong chẩn đoán bệnh cũng như đánh giá và hướng dẫn lựa chọn đường mổ (cổ, ngực) để cắt bỏ được khối thương tổn phình giáp thòng.

Thời gian phẫu thuật trung bình: 82,6 ± 18,5 phút.

Tai biến & biến chứng chung phẫu thuật, khàn tiếng tạm thời 30,3%, tê tay tạm thời 33,3%, suy hô hấp sau mổ do liệt tạm thời TKTQ - mềm khí quản-viêm phổi hậu phẫu 3%. Để tránh được biến chứng mà vẫn bảo đảm kết quả tốt, Phẫu thuật viên cần có sự bao quát, nắm vững cấu trúc giải phẫu và nguyên lý của kỹ thuật trong bướu giáp nhân thòng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Công Minh. Bướu giáp chìm trong lồng ngực: Lâm sàng và phương thức điều trị. Y H TP Hồ chí Minh. Tập 8. Phụ bản 1, 2004: 55 - 61.
2. Trần Văn Thiệp. Phình giáp thòng nhân 5 trường hợp điều trị tại TTUB. Y học TP Thành phố Hồ chí Minh. Số đặc biệt chuyên đề Ung thư tháng 9/1997: 205 - 210.
3. Allo MD, Thompson NW. Rationale for the operative management of Substernal goiter. Surgery 1983; 94: 967 - 977.
4. Duane DR, Newland OH. And SABISTON D.C: Endocrine Tumors - The Mediastinum. Surg. Of the chest, Sabiston - Spencer, 6 Ed. W.B. Saunder Co.Philadelphia,1995; 603.
5. Beierwalter WH. The treatment of hyperthyroidism with I131. Semin Nucl Med 1978; 8: 95 - 103.
6. Hanks JB: Substernal Goiter-Thyroid. T. of surg.16 Ed., Bauchamp Ever Mattox, W.B. Saunder Co, Philadelphia 2001; 613.
7. Hedayati N. and McHenry CR: The Clinical Presentation and Operativ Manegement of Nodular and Diffuse Substernal Thyroid Disease. The American Surgeon 2002; 68: 245 – 252.
8. Houck WV, Kaplan AJ, Reed CE. David: Intrathoracic Aberrrant thyroid: Identification Critical for Appropriate Approach. J. American Surgeon 2004; Vol: 360 - 363.
9. Leight GS: Substernal Goiter-Nodular and Benign and Malignant Neoplasm of The Thyroid. T of Surg. 15 Ed. David C. Sabiston, W.B.Saunders Co. Philadelphia,1997; 626 - 637.
10. Lahey RH. Intrathoracic goiter. Surg Clin North Am 1945; 25: 609 - 618.

DI CĂN XA TRONG CARCINÔM TUYẾN GIÁP DẠNG NANG

TRẦN CHÍ TIẾN[1], NGÔ VIẾT THỊNH[2], TRẦN TỐ QUYÊN[3], HUỲNH VĂN HUY[4]

Carcinôm tuyến giáp dạng nang (FTC) là loại ung thư tuyến giáp thường gặp đứng hàng thứ hai sau carcinôm tuyến giáp dạng nhú (PTC). Dựa trên mức độ xâm lấn, chúng được phân thành nhóm FTC xâm lấn tối thiểu và FTC xâm lấn rộng. Hiện nay FTC không thể phân biệt được với BTDN dựa trên tế bào học, siêu âm, hoặc đặc điểm lâm sàng đơn thuần. Cho đến hiện tại, một bệnh nhân với FTC dạng xâm lấn sớm nên được trải qua phẫu thuật cắt thùy và eo giáp để chẩn đoán. Việc điều trị hỗ trợ là cần thiết đối với FTC dạng xâm lấn, bao gồm cắt giáp toàn phần, diệt giáp với Iod phóng xạ sau mổ, xạ hình toàn thân, và điều trị đè nén với hormon tuyến giáp. Ít hơn 10% bệnh nhân chẩn đoán FTC sẽ cho di căn hạch. Di căn xa hầu hết thường gặp là di căn phổi, xương; hiếm gặp di căn ở não, gan, da. Di căn vi thể được điều trị với liều cao Iod phóng xạ. Di căn đại thể nhưng ở dạng nốt đơn độc có thể được mổ lấy đi để cải thiện sống còn. Tỷ lệ sống còn 10 năm đối với những bệnh nhân có FTC dạng xâm lấn sớm là 98% so với 80% ở bệnh nhân có FTC dạng xâm lấn.

Mục đích của nghiên cứu này là nhân 6 trường hợp FTC di căn xương để nêu lên những đặc điểm về dịch tễ học, lâm sàng, bệnh học, tiêu chuẩn chẩn đoán và mô thức điều trị đối với loại bệnh lý này, làm tiền đề cho những nghiên cứu sau này.

ABSTRACT

Follicular thyroid carcinoma (FTC) is the second most common type of thyroid cancer after papillary carcinoma. Based on the extent of invasion, it has been classified into minimally and widelt invasive subtypes. Currently, FTC cannot be distinguished from a follicular adenoma based on cytologic, sonographic, or clinical features alone. Until then, a patient with minimally invasive FTC should undergo a diagnostic thyroid lobectomy. Additional therapy is necessary for invasive FTC including completion thyroidectomy, postoperative radioactive iodine ablation, whole body scanning, and thyrotropin suppressive doses of thyroid hormone. Less than 10% of patients with FTC will have lymph node metastases. Systemic metastases most commonly involve the lung and bone and less commonly the brain, liver, and skin. Microcopic metastases are treated with high doses of radioactive iodine. Isolated macroscopic metastases can be resected with an improvement in survival. The overal 10 - year survival for patients with minimally invasive FTC is 98% compared with 80% in patients with invasive FTC.

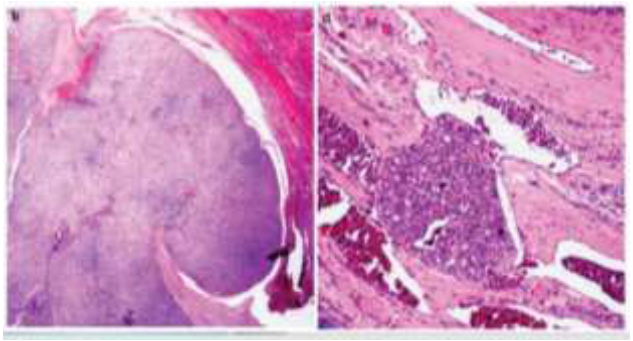
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Tỷ lệ bướu tuyến dạng nang so với FTC trong các mẫu bệnh phẩm sau phẫu thuật là 5:1. FTC có đặc điểm vi thể khá tương đồng với bướu tuyến dạng nang. Tuy nhiên, FTC thường có khuynh hướng có nhiều tế bào bướu hơn, vỏ bao dày hơn và không đồng đều, bên trong thường có vùng hoại tử và xuất huyết. FTC không thể phân biệt được với BTDN dựa trên những đặc điểm về tế bào học đơn thuần. Nó được phân biệt với BTDN dựa trên những tính chất sau: xâm lấn vỏ bao bướu, xâm lấn mạch máu, xâm lấn vỏ bao tuyến giáp, di căn hạch, di căn xa.

FTC được chia thành dạng xâm lấn tối thiểu và dạng xâm lấn dựa trên tiêu chuẩn về hình thái học. FTC xâm lấn tối thiểu là dạng bướu còn nằm trong vỏ bao bướu với sự xâm nhiễm vi thể vào vỏ bao bướu mà không có sự xâm lấn mạch máu. FTC xâm lấn tối thiểu là dạng bướu ít ác tính với tỷ lệ sống còn không bệnh được báo cáo tương đương với BTDN lành tính. Còn FTC dạng xâm lấn được định nghĩa là FTC với sự xâm lấn mạch máu và/hoặc xâm lấn vỏ bao bướu vào nhu mô giáp lân cận, thường có tiên lượng xấu. Van Heerden và cs. báo cáo tỷ lệ tử vong chuyên biệt về bệnh 10 năm của FTC dạng xâm lấn là 15 - 28%.

[1] ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] BSCKI. Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

FTC chiếm khoảng 10% tất cả những trường hợp ung thư tuyến giáp ở những vùng đầy đủ iod và 25 - 40% ung thư tuyến giáp ở những vùng thiếu iod. Nó cũng thường xảy ra ở phụ nữ và bệnh nhân lớn tuổi với tỷ lệ nữ/nam là 3:1 và độ tuổi trung bình là 60 tại thời điểm chẩn đoán. 10 - 15% bệnh nhân FTC có di căn xa, hầu hết thường là di căn phổi và xương, còn di căn não, gan, da thì hiếm gặp hơn.



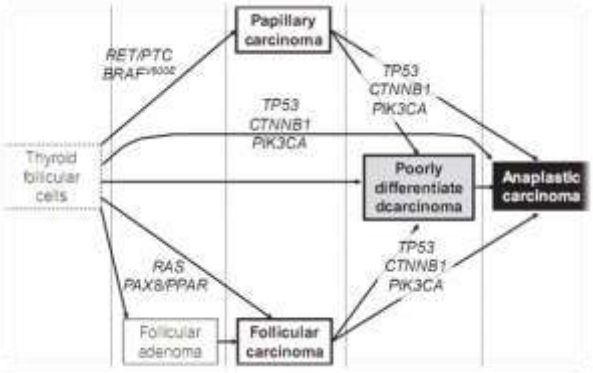
Hình 1. *Tiêu chuẩn vi thể của FTC (b. Xâm nhiễm vỏ bao bướu, d. Xâm nhiễm mạch máu)*

Sinh bệnh học

Khoảng 80% FTC có gen RAS đột biến hoặc có sự tái sắp xếp trong gen PAX8 - PPARγ; đột biến điểm trong N-RAS, H-RAS, và K-RAS xảy ra trong khoảng 40% trường hợp FTC, dẫn đến những kích hoạt liên tục gây ra sự tăng trưởng bướu không kiểm soát.

Sự tái sắp xếp gen PAX8 - PPARγ được tìm thấy trong 4 - 13% những trường hợp BTDN và 29 - 56% những trường hợp FTC. Khi đột biến gen PAX8 dẫn đến sự hợp nhất với PPARγ và làm suy yếu chức năng của PPARγ, dẫn đến sự mất khả năng kiểm soát ức chế sự phát triển của bướu.

Weber và cs. đã báo cáo rằng 4 miRNA (miR - 192, miR - 197, miR - 328, và miR - 346) ở FTC có biểu lộ nhiều hơn một cách có ý nghĩa so với BTDN. miRNA là những phân đoạn nhỏ không mã hóa của acid ribonucleic chứa khoảng 25 nucleotid, nó bất hoạt sự kiểm soát quá trình phiên mã bằng cách gắn vào gen promotor. Cuối cùng dẫn đến hiện tượng tế bào tăng sinh và chết tự nhiên. Ngoài ra, những yếu tố khác có thể kể đến trong sinh bệnh học FTC bao gồm như đột biến gen p53, c-myc, c-fos, và thụ thể TSH.



Hình 2. *Sinh bệnh học của bướu*

Lâm sàng - Chẩn đoán

Hầu hết những bệnh nhân BTDN hay FTC có biểu hiện lâm sàng là một nốt đơn độc trong nhu mô tuyến giáp bình thường. Hầu hết bệnh nhân đều không có triệu chứng rõ ràng. Những bệnh nhân với bướu lớn có thể có những triệu chứng như đau, khó thở, ho, nuốt nghẹn, do bướu chèn ép vào khí quản, dây thần kinh quặt ngược, hay vào thực quản.

Đánh giá lâm sàng bệnh nhân với một hạt giáp bao gồm thực hiện FNA, siêu âm vùng cổ, đo nồng độ TSH huyết thanh. Trong đó, FNA hiện nay vẫn là phương tiện chẩn đoán quan trọng nhất. Sự hạn chế lớn nhất của FNA là không có khả năng phân biệt FTC với bướu tuyến dạng nang. Theo Bethesda, FNA cho kết quả phù hợp với tăng sản dạng nang chiếm khoảng 20% trường hợp và trong đó 15 - 30% có nguy cơ là ác tính.

Siêu âm được khuyến cáo cho tất cả những bệnh nhân với hạt giáp nghi ngờ để giúp mô tả đặc điểm hạt giáp cũng như tầm soát những hạt giáp khác của phần mô giáp còn lại. Những đặc điểm siêu âm đơn thuần không thể phân biệt BTDN với FTC.

Gần đây những xét nghiệm về sinh học phân tử tìm đột biến gen đang được thử nghiệm nhằm giúp cải thiện độ chính xác của FNA. Nikiforov và cs. đã công bố kết quả của một nghiên cứu lớn đưa ra một danh sách các đột biến gen cần thực hiện ở những mẫu FNA lấy được trước mổ để giúp đánh giá hạt giáp của bệnh nhân. Mặc dù độ chuyên biệt cao (99,7%), nhưng độ nhạy của test sinh học phân tử đơn thuần chỉ 62%. Đột biến gen RAS có 87% khả năng là ác tính, vì thế khuyến cáo nên thực hiện phẫu thuật ở tất cả những bệnh nhân có gen RAS đột biến.

Điều trị

Bệnh nhân với FNA "phù hợp với tăng sản dạng nang" tối thiểu phải được phẫu thuật cắt thùy chẩn

đoán. Bệnh nhân tăng sản dạng nang mà có tiền căn xạ trị vùng đầu cổ trước đó hoặc có hạt giáp ở thùy đối bên thì cũng nên được cắt giáp toàn bộ để xác định chẩn đoán. Cắt lạnh (sinh thiết tức thì) thì không có hữu ích trong việc đưa ra quyết định trong lúc mổ bởi vì hiếm khi nó phân biệt được BTDN với FTC, điều này được xác định bởi thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Có đến 95% trường hợp tăng sản dạng nang, cắt lạnh được thực hiện trong lúc phẫu thuật chỉ cho kết quả là "phù hợp với tăng sản dạng nang" và chẩn đoán xác định phải chờ cho đến khi có kết quả cắt thường.

Cắt thùy là điều trị tiêu chuẩn cho những bệnh nhân với BTDN và FTC xâm lấn tối thiểu. Còn FTC dạng xâm lấn thì thường ác tính hơn vì tiềm năng di căn xa và tiên lượng xấu, những bệnh nhân này cần được điều trị là cắt giáp toàn bộ. Việc nạo hạch cổ dự phòng thì không được cân nhắc ở những bệnh nhân FTC bởi vì chỉ < 10% trường hợp bệnh có di căn hạch. Nạo hạch cổ nhóm VI thì được thực hiện ở những bệnh nhân đã có di căn hạch và có khẳng định có di căn xa. Việc cắt giáp hoàn tất nên thực hiện trong tuần đầu sau lần mổ cắt giáp đầu tiên hoặc là 3 tháng sau đó để tránh khó khăn do dính. Việc chậm trễ quá 6 tháng từ lần mổ đầu có thể liên quan đến nguy cơ cao di căn hay giảm tỷ lệ sống còn.

Những bệnh nhân với chẩn đoán sau cùng là BTDN hay FTC xâm lấn tối thiểu thì không cần phải điều trị hỗ trợ thêm. ở nhóm này, việc điều trị nội tiết đè nén là không cần thiết, hormon tuyến giáp chỉ dùng điều trị cho những trường hợp bệnh nhân suy giáp sau phẫu thuật (có thể xảy ra sau cắt thùy là 1/3 trường hợp). Việc diệt giáp bằng phóng xạ và xạ hình toàn thân không có chỉ định.

Sau phẫu thuật, bệnh nhân FTC xâm lấn được điều trị với liều 30mCi iod 131 (bệnh nhân được ngoại trú), để diệt những mô giáp còn sót lại và diệt những ổ di căn vi thể. Xạ hình toàn thân được khuyến cáo sau khi diệt giáp để xác định bệnh di căn xa. Diệt giáp giúp làm giảm nguy cơ bệnh tái phát, việc phá hủy mô giáp bình thường còn lại (nguồn sinh ra Tg và hấp thu iod), giúp tăng độ nhạy của nồng độ theo dõi Tg trong máu và của xạ hình toàn thân từ đó dễ phát hiện bệnh tái phát.

Ở những bệnh nhân FTC dạng xâm lấn, việc điều trị ức chế TSH bằng hormon tuyến giáp là cần thiết để làm chậm sự phát triển những tế bào ung thư còn sót lại và làm giảm nguy cơ tái phát. Ở những bệnh nhân FTC nguy cơ thấp, nồng độ TSH nên duy trì từ 0,3 - 2uIU/ml, những bệnh nhân nguy cơ cao thì nên giữ khoảng 0,1 - 0,5uIU/ml, những bệnh nhân di căn xa hoặc bệnh còn dai dẳng thì giữ TSH < 0,1uIU/ml.

Theo dõi

Ước tính khoảng 11 - 39% bệnh nhân FTC sẽ tái phát bệnh (Ung thư tuyến giáp tái phát thường phát triển trong 2 năm đầu sau phẫu thuật). Vì thế những bệnh nhân FTC xâm lấn thì cần được theo dõi sát bệnh sử, khám lâm sàng, đo nồng độ TSH, Tg, AntiTg mỗi 3 - 6 tháng cho 2 năm đầu tiên, và sau đó là mỗi năm một lần; siêu âm cổ thì thực hiện 6 - 12 tháng sau phẫu thuật và mỗi năm sau đó trong 3 - 5 năm (phụ thuộc vào nguy cơ tái phát của bệnh nhân và dựa vào kết quả nồng độ Tg theo dõi). Nồng độ Tg (khi kích thích TSH) thực hiện sau khi bệnh nhân suy giáp (hoặc là sau khi bệnh nhân sử dụng TSH tái tổ hợp) và thực hiện mỗi năm sau khi diệt giáp để xác định bệnh không còn tồn tại. Những bệnh nhân được chẩn đoán là không tồn tại bệnh thì chỉ cần theo dõi Tg với TSH không kích thích. Tg (không kích thích TSH) nếu tăng trên 2ng/ml theo thời gian theo dõi có thể là dấu hiệu tái phát của bệnh, vì thế nên lập lại Tg (khi TSH kích thích) để theo dõi bệnh.

Đối với những bệnh nhân mà không có bằng chứng của bệnh (có nồng độ Tg không phát hiện được, siêu âm cổ bình thường, xạ hình toàn thân trước đó âm tính), việc lặp lại xạ hình toàn thân với iod phóng xạ thì không cần thiết; chỉ thực hiện khi bệnh nhân có tăng nồng độ Tg trong máu và siêu âm cổ bình thường. Những xét nghiệm hình ảnh học khác như: CT scan vùng đầu - cổ - ngực; MRI cho vùng cột sống - chậu và xương đùi; và PET được thực hiện cho những bệnh nhân với Tg tăng nhưng siêu âm cổ bình thường, xạ hình bình thường. CT hữu ích để xác định di căn phổi. MRI là mô thức tốt nhất để xác định di căn xương. Còn PET có vai trò vừa chẩn đoán vừa để tiên lượng, những tổn thương dương tính trên PET thường có tiên lượng xấu.

Điều trị tái phát và di căn xa

Việc phẫu thuật với rìa diện cắt không bướu là nguyên tắc quan trọng khi điều trị bệnh tái phát tại chỗ tại vùng, phẫu thuật đồng thời cũng lấy đi những mô tuyến giáp còn sót lại. Di căn hạch cổ nhóm trung tâm trên đại thể được điều trị với nạo hạch cổ trung tâm. Di căn hạch cổ bên trên đại thể được điều trị bằng nạo hạch cổ chọn lọc. Di căn xa trên đại thể ở xương , phổi, hay não nếu như còn khu trú cũng có thể được mổ lấy đi để làm cải thiện tỷ lệ sống còn.

Phẫu thuật cũng đóng vai trò quan trọng ở những trường hợp bệnh nhân di căn xa ở thân đốt sống hay xương dài để ngăn chặn việc gãy xương bệnh lý cũng như làm giảm nhẹ những di chứng thần kinh. Ngoài ra, phẫu thuật cũng có thể chỉ định cho những trường hợp đau nghiêm trọng không đáp

ứng với điều trị nội khoa và cho những trường hợp di căn xa không đáp ứng iod phóng xạ.

Di căn xa vi thể được điều trị với liều cao iod. FTC di căn xa đáp ứng điều trị iod phóng xạ trong 75% trường hợp. Liều 150mCi iod 131 sử dụng để điều trị cho những bệnh nhân có di căn hạch vi thể. Liều 200mCi iod 131 được sử dụng cho những bệnh nhân có di căn hệ thống. Iod phóng xạ rất có hiệu quả cho việc điều trị những trường hợp di căn phổi dạng nốt vi thể ở những bệnh nhân trẻ (được phát hiện nhờ vào xạ hình toàn thân mà Xquang phổi không phát hiện được), cụ thể là tỷ lệ sống còn 10 năm được báo cáo là lên đến 90%, thậm chí bệnh có thể điều trị khỏi hẳn với 35 - 45% bệnh nhân. Trái lại ở những trường hợp di căn phổi dạng nốt đại thể (phát hiện được qua Xquang phổi) lại đáp ứng rất kém với iod phóng xạ, và tỷ lệ sống còn 10 năm chỉ còn 11%.

Di căn xương thường ít tập trung iod phóng xạ và vì thế bệnh có tiên lượng xấu hơn so với di căn phổi. Ước lượng rằng liệu pháp iod 131 phát huy hiệu quả chỉ khoảng 55% bệnh nhân và chỉ có 17% bệnh nhân có biểu hiện thuyên giảm bệnh. Xạ trị ngoài có thể được sử dụng để làm giảm nhẹ những cơn đau xương, đồng thời giúp kiểm soát sự phát triển của những ổ di căn không bắt iod phóng xạ.

Di căn não thì chỉ chiếm < 1% trong FTC di căn xa, bệnh thường có tiên lượng xấu với thời gian sống còn trung bình khoảng 1 năm. Khi phẫu thuật lấy bướu không còn là sự chọn lựa thì việc xạ trị ngoài là hữu ích trong việc điều trị giảm nhẹ. Cân nhắc sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích như sorafenib hay sunitinib cho những bệnh nhân di căn xa mà kháng iod phóng xạ.

Tiên lượng

Shaha và cs. báo cáo tỷ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 5,10,và 20 năm đối với FTC tính chung lần lượt là 85%, 80%, và 76%. Khi phân chia thành những phân nhóm nhỏ hơn bao gồm nguy cơ thấp, trung bình, và cao (dựa trên tuổi, giai đoạn T, bệnh di căn xa, dạng mô học, grad mô học), thì tỷ lệ sống còn 10 năm tương ứng là 98%, 88%, 56%, tỷ lệ sống còn 20 năm tương ứng là 97%, 87%, và 49%. D'Avanzo và cs. đã báo cáo rằng những bệnh nhân FTC xâm lấn tối thiểu có tỷ lệ sống còn 10 năm là 98%, so với FTC xâm lấn mạch máu (có hoặc không có xâm lấn vỏ bao bướu) thì là 80%, còn với FTC xâm lấn rộng vào nhu mô tuyến giáp thì chỉ còn 38%. Nguyên nhân tử vong của bệnh hầu hết là do di căn xa.

BỆNH ÁN LÂM SÀNG

Trường hợp 1: Bệnh nhân Bùi Thị T., nữ, 39 tuổi

Bệnh nhân đau cột sống tăng dần kèm yếu và tê hai chân trong khoảng thời gian 6 tháng, đến 8/2015 thì liệt cả hai chân, BV. CTCH chẩn đoán: Ung thư di căn xương CRNP. Điều trị: Mở bản sống N10 giải ép, sinh thiết bướu, kết hợp xương N8, N9, N11, N12. GPB: FTC di căn xương. Chuyển BVUB.

Siêu âm cổ: Theo dõi K giáp thùy (T), FNA: Tổn thương dạng nang. Xquang phổi: Ghi nhận hình ảnh giảm đậm độ đầu trong cung sau xương sườn 3 (P). Xạ hình xương: tổn thương xương sườn 3 (P); đốt sống D9, D10, D11. HMMD: TTF1, THYRO (+++), phù hợp FTC di căn xương.

Điều trị: Cắt giáp toàn bộ, đang điều trị Iod 131 (150 - 150 - 200mCi).

Lần tái khám gần nhất: đi lại được, còn tê hai chân. TSH > 100, Tg > 500, AntiTg: 106,6. SA: bt, XHX (+).

Trường hợp 2: Bệnh nhân Trương Thị T., nữ, 63 tuổi.

Cách nhập viện 1 tháng, bệnh nhân đau cột sống thắt lưng kèm tê và yếu dần 2 chân. Khám BV. CTCH chẩn đoán: ung thư di căn xương CRNP. Điều trị: Lấy bướu, cố định cột sống. GPB: FTC di căn xương. Chuyển BVUB.

Siêu âm cổ: Đa nhân giáp 2 thùy không điển hình lành tính, FNA (P), (T): Phình giáp tuyến. Xquang phổi: Rộng bờ trung thất (P). Xạ hình xương: Hình ảnh hấp thu bất thường tại đốt sống từ N3 đến N10. HMMD: TTF1, THYRO (+++), phù hợp FTC di căn xương.

Điều trị: Cắt giáp toàn bộ, đang điều trị Iod 131 (150 – 150 - 200mCi).

Lần tái khám gần nhất : đi lại được. TSH: 30,1, Tg: 3,34, AntiTg: 315,3. SA: bt, XHX (+).

Trường hợp 3: Bệnh nhân Lê Thị L. , nữ, 61 tuổi

Cách nhập viện 1 năm, bệnh nhân phát hiện bướu phần mềm vùng trước xương ức lớn dần, BVUB chẩn đoán: Theo dõi Sarcôm sụn thân xương ức. Sinh thiết bướu, GPB: Carcinôm tuyến di căn phần mềm.

Siêu âm cổ: Bướu giáp thùy (P), FNA (P), (T): tổn thương dạng nang. Xquang phổi: bình thường. Xạ hình xương: Tổn thương xương ức chưa loại trừ ác tính. HMMD: HEPART-1 (-); CK,EMA (+) rời rạc; TTF1, THYRO, VIM (+) lan tỏa, phù hợp FTC di căn.

Điều trị: Cắt giáp toàn bộ, đang điều trị Iod 131 (150mCi)

Lần tái khám gần nhất : Đi lại được. TSH: 3,7, Tg>500, AntiTg: 10,52. SA: bt, XHX (+).

Trường hợp 4: Bệnh nhân Lê Văn H., nam, 60 tuổi

Cách nhập viện 20 năm, bệnh nhân phát hiện có sự giới hạn vận động cánh tay (T), BV. CTCH chẩn đoán: Theo dõi ung thư di căn đầu trên xương cánh tay (T). Sinh thiết bướu, GPB: FTC di căn xương.

Siêu âm cổ: K giáp thùy (T), FNA: tổn thương dạng nang. Xquang phổi: Bình thường. Xạ hình xương: Tổn thương xương sọ vùng đỉnh (P), đầu trên xương cánh tay (T), cung sau xương sườn 8,11 (T), D8, L1,L3, xương chậu (T). HMMD: TTF1, THYRO (+), phù hợp FTC di căn xương.

Điều trị: cắt giáp toàn bộ, đang điều trị Iod 131 (150-200-200mCi)

Lần tái khám gần nhất : lâm sàng ổn. TSH: 14, Tg>500, AntiTg: 15. SA: bt, XHX (+).

Trường hợp 5: Bệnh nhân Lâm Thành H., nam, 58 tuổi

Cách nhập viện 10 năm, bệnh nhân phát hiện bướu vùng trước cổ, chưa điều trị gì, không kèm triệu chứng gì khác, nay khám BVNDGĐ vì chẩn đoán di căn đốt sống D1, D2 trên MRI, nghĩ nguyên phát là K giáp, nhập viện Ung Bướu.

Siêu âm cổ: Theo dõi bướu giáp thùy (P) + phình giáp thùy (T), FNA nhân thùy (P): Nghi ngờ PTC, MRI: K di căn đốt sống D1,D2, nghĩ nguyên phát là K giáp.

Điều trị: Cắt giáp toàn bộ, đang điều trị Iod 131 (100mCi), GPB: phù hợp FTC.

Lần tái khám gần nhất : lâm sàng ổn. TSH: 80, Tg>500, AntiTg: 11. SA: bt, XHX (+).

Trường hợp 6: Bệnh nhân Huỳnh Thị U. Nữ, 62 tuổi

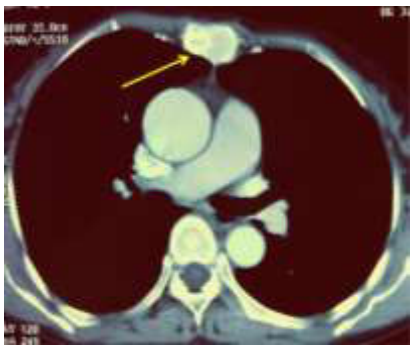
Cách nhập viện 8 tháng, bệnh nhân bắt đầu đau mặt trong đùi (P) lan vùng bẹn, mức độ đau tăng dần, bệnh nhân tự điều trị thuốc nam, thuốc giảm đau khác nhưng không bớt, khám và nhập viện Ung Bướu.

MRI: Tổn thương choáng chỗ xương mu (P), xâm lấn cơ bịt trong và ngoài, khả năng tổn thương thứ phát. XHX: tổn thương xương mu (P), đốt sống L5 theo dõi K di căn xương. Siêu âm cổ: Nhân vôi hóa viền hoàn toàn thùy (P) 12 x 8mm, FNA: Phình giáp. Kết quả sinh thiết tổn thương xương mu (P): FTC, xâm nhiễm.

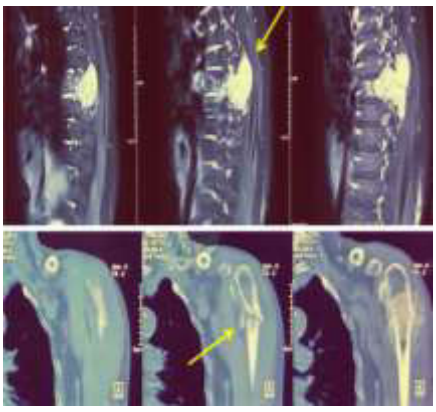
Điều trị: Cắt giáp toàn bộ, đang điều trị Iod 131 (150mCi), GPB: FTC.

Lần tái khám gần nhất: Lâm sàng ổn. TSH: 20, Tg>500, AntiTg: 19. SA: bt, XHX (+).

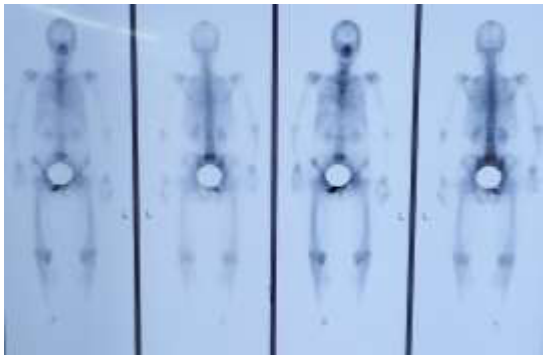
Hình 3. *Đại thể nhân giáp FTC thùy (P)*



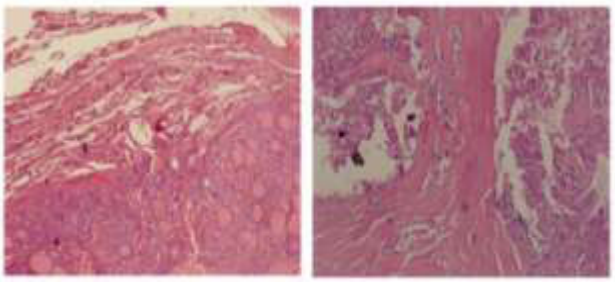
Hình 4. *FTC di căn xương ức*



Hình 5. *FTC di căn xương cột sống và đầu trên xương cánh tay*



Hình 6. *Xạ hình xương (di căn xương mu P)*



a. *b.*

Hình 7. *Bn Bùi Thị T. (a. Hình ảnh mất tính liên tục của vỏ bao bướu, b. Hình ảnh xâm nhiễm của tế bào bướu bám và len lõi vào các vách xơ)*

BÀN LUẬN

Sơ lược y văn cho thấy hầu hết bệnh nhân là giới nữ và trên 45 tuổi. FTC chiếm tỷ lệ cao hơn tại những vùng dịch tễ phình giáp cũng như những khu vực thiếu hụt iod. Trong 6 bệnh nhân chúng tôi khảo sát, nữ chiếm 75%, và bệnh nhân trên 45 tuổi chiếm 75%, điều này cũng phần nào phù hợp với y văn.

Biểu hiện lâm sàng thường là một hạt giáp đơn độc không đau, đôi khi có những triệu chứng như đau, khó thở, nuốt nghẹn, do bướu lớn chèn ép vào khí quản, thực quản, hay thần kinh hồi thanh quản. Cả 6 trường hợp chúng tôi khảo sát đều không có những triệu chứng lâm sàng đến từ bướu giáp, mà đều là những biểu hiện đến từ cơ quan bị di căn xa, cụ thể như: 2 trường hợp là bệnh nhân than đau vùng cột sốt thắt lưng, kèm yếu dần và tê 2 chân một thời gian trước khi nhập viện và được chẩn đoán FTC di căn xương; 1 trường hợp khác thì phát hiện có sự giới hạn vận động cánh tay (T), sau đó chẩn đoán FTC di căn đầu trên xương cánh tay (T); trường hợp còn lại thì bệnh nhân tình cờ phát hiện khối bướu vùng trước xương ức lớn dần, sau đó cũng được chẩn đoán là do FTC di căn đến. Đây là điểm khác biệt rất lớn của FTC so với PTC, đó là bệnh nhân dù đã di căn xa nhưng tại chỗ vẫn chưa có biểu hiện lâm sàng nào rõ ràng giúp chẩn đoán bướu nguyên phát.

Bernier M và cs. tổng kết 108 trường hợp di căn xương trong ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt nói chung, đánh giá mô học của bướu giáp giúp chẩn đoán 77 trường hợp FTC và 19 trường hợp là PTC, 12 trường hợp còn lại có tiền căn cắt một phần tuyến giáp (đã thực hiện từ 1 - 42 năm trước thời điểm chẩn đoán di căn xương) nên không thể đánh giá mô học của bướu. Lin J và cs. cũng báo cáo trên 70 trường hợp FTC di căn phổi đã cho rằng 1 trong những lý do khiến ung thư dạng nang thường phát hiện bệnh ở giai đoạn tiến xa tại thời điểm chẩn đoán là do việc chẩn đoán sai từ ban đầu là bướu giáp lành tính trong khi bệnh nhân FTC thật sự. Tất cả những ca tổng kết của chúng tôi đều có chẩn đoán FTC từ mô di căn xa, trong đó có 2 trường hợp FTC được củng cố chẩn đoán dựa vào GPB của bướu giáp sau đó.

FTC thường là đơn ổ và < 10% có di căn hạch, ưu thế di căn theo đường máu, đích đến thường gặp là phổi và xương. Tiên lượng xấu ở những bệnh nhân di căn xương hơn so với di căn phổi. Cả 6 trường hợp của chúng tôi đều là di căn xương, không có trường hợp nào có di căn hạch. Di căn xa là nguyên nhân gây tử vong chính của bệnh lý này. Ngoài di căn phổi (53%) và di căn xương (chiếm 20%), còn có những cơ quan khác cũng là đích đến của di căn xa trong FTC như: não, da, trung thất, gan, bàng quang và mắt. Di căn xương thường gặp hơn ở những bệnh nhân lớn tuổi, và lâm sàng thường biểu hiện di căn xương nhiều nơi hơn là một tổn thương di căn đơn độc. Trong nghiên cứu chúng tôi, cũng ghi nhận hiện tượng này, đơn cử là một trường hợp bệnh nhân ngoài tổn thương di căn đầu trên xương cánh tay (T), thì trên xạ hình xương còn ghi nhận những tổn thương xương ở vị trí khác như: tổn thương xương sọ vùng đỉnh (P), cung sau xương sườn 8,11 (T), D8, L1, L3, và xương chậu (T).

FTC di căn xa thường có bướu nguyên phát là dạng xâm lấn mạch máu trên đại thể, còn dạng bướu xâm lấn tối thiểu (có kèm xâm lấn mạch máu vi thể) thì di căn xa ít hơn, chỉ 5%, và nếu như bướu xâm lấn tối thiểu đơn thuần (chỉ có xâm lấn vỏ bao bướu tối thiểu) thì di căn xa còn ít hơn nữa, chỉ 1%. Trong những ca của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều là dạng xâm lấn tối thiểu tuy nhiên tất cả đều cho di căn xa từ thời điểm chẩn đoán ban đầu. Đây là vấn đề nan giải, là thách thức cho những nhà lâm sàng cũng như nhà giải phẫu bệnh, vì hiện tại các phương tiện của chúng ta vẫn còn hạn chế để có thể giúp chẩn đoán bệnh sớm hơn, từ đó góp phần điều trị sớm và cải thiện tiên lượng bệnh nhân.

Vai trò FNA: FTC có đặc điểm tế bào học khá tương đồng với BTDN. Vì thế FNA đơn thuần không thể giúp chẩn đoán xác định FTC (vì để chẩn đoán FTC cần phải thấy được hình ảnh xâm lấn vỏ bao bướu hay xâm lấn mạch máu). Nghiên cứu chúng tôi cũng không ngoại lệ, có 4 trường hợp FNA là tổn thương dạng nang, còn 2 trường hợp thì đọc là phình giáp, như vậy hiện tại FNA không giúp nhiều trong chẩn đoán bệnh.

Vai trò cắt lạnh: Độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của cắt lạnh thì cũng tương đương với FNA và cắt lạnh hiếm khi cung cấp thêm thông tin đối với những bệnh nhân có FNA phù hợp với tăng sản dạng nang. Có đến 95% trường hợp tăng sản dạng nang, cắt lạnh được thực hiện trong lúc phẫu thuật chỉ cho kết quả là "phù hợp với tăng sản dạng nang" và chẩn đoán xác định phải chờ cho đến khi có kết quả cắt thường. Chen và cs. đã cho thấy rằng: đối với tăng sản dạng nang thì thực hiện cắt lạnh không đem thông tin hữu ích trong 87% và không chính xác trong 5%. Trong những trường hợp của chúng tôi, có 2 trường hợp bệnh nhân được cắt lạnh, thì có 1 TH cho kết quả phù hợp FTC, còn trường hợp còn lại thì chỉ thấy hình ảnh phình giáp. Điều này cho thấy việc lấy trọn bệnh phẩm và đọc trên nhiều lát cắt qua bướu mới có thể chẩn đoán chính xác được FTC, và cắt lạnh vì áp lực thời gian nên không thể thỏa mãn tiêu chí trên.

Từ những khó khăn trên, Huang C và cs. đã chỉ ra rằng để cải thiện độ chính xác trong chẩn đoán FTC, cần tăng số mẫu bệnh phẩm lấy được sau phẫu thuật. Cần nhấn mạnh rằng, những đặc điểm thể hiện ác tính của FTC dạng xâm lấn tối thiểu đôi khi chỉ phát hiện từ một phần nhỏ của bướu. Do đó, khuyến cáo là nên lấy trọn bệnh phẩm, đọc trên nhiều lát cắt và phải có nhà giải phẫu bệnh nhiều kinh nghiệm.

Việc áp dụng những tiêu chuẩn nghiêm ngặt trên vi thể là mối quan tâm hàng đầu để có thể chẩn đoán FTC dạng xâm lấn tối thiểu từ đó giúp hướng dẫn nhà lâm sàng đưa ra hướng điều trị hợp lý, tránh việc phẫu thuật quá mức và không cần thiết. Tuy nhiên, khi bệnh có di căn xa, điều trị bắt buộc là cắt giáp toàn bộ và diệt giáp bằng iod phóng xạ. Di căn xương thường ít đáp ứng với iod phóng xạ hơn, và có tiên lượng xấu hơn di căn phổi. Vì thế, nếu được nên phẫu thuật để lấy bỏ khối di căn, điều này đã được chứng minh là đem đến kết cuộc tốt hơn nhiều, đặc biệt là đối với những bệnh nhân còn trẻ tuổi. Những bệnh nhân di căn thân đốt sống và có những triêu chứng thần kinh do xẹp đốt sống hoặc do bướu chèn ép là những người phù hợp cần phải được cố định cột sống với phẫu thuật lấy bướu và định hình cột sống qua da. Cả 6 trường hợp chúng tôi cũng thực hiện đúng những điều trên, và hiện tại bệnh đáp ứng một phần và vẫn đang được tiếp tục theo dõi.

Shaha và cs. báo cáo tỷ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 5, 10, và 20 năm đối với FTC tính chung lần lượt là 85%, 80%, và 76%. Nhóm bệnh nhân của chúng tôi hiện tại tất cả vẫn còn sống và vẫn được tiếp tục theo dõi, chúng ta cần có thêm thời gian theo dõi lâu hơn để đánh giá được tiên lượng và tái phát của bệnh nhân chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arslan S, Arslan E. Scalp metastases from thyroid carcinomas: review of clinical and pathological features. J Med Updates. 2014;4(2): 71 - 76.
2. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Baysal T, Mizrak B. Follicular thyroid cancer presentng initally with sof tssue metastasis. Jpn J Clin Oncol. 2000; 30(1): 27 - 29.
3. Simoes MS, Asa SL, Kroll TJ, et al. Follicular carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PV, Eng C, eds. World Health Organizaton Classifcaton of Tumors. Pathology and genetcs of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004: 67 - 72.
4. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Follicular carcinoma. In: Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA, eds. Tumors of the thyroid gland. 3rd series. Washington, DC: Armed Forces Insttute of Pathology; 1992: 49 -64.
5. Schneider DF, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. CA Cancer J Clin. 2013; 63(6): 374 - 394.

KẾT QUẢ SỬ DỤNG THUỐC XỊT HỌNG TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẦU MẶT CỔ XẠ TRỊ TẠI BỆNH VIỆN K

TRẦN THỊ NHUNG[1], NGUYỄN VĂN ĐĂNG[1], NGÔ THANH TÙNG[2],
NGUYỄN THỊ HẢI YẾN[3], TRẦN THỊ HÀ THU[4], NGUYỄN QUỐC HÙNG[5]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị viêm niêm mạc miệng bằng thuốc xịt họng GelX tại khoa Xạ trị đầu cổ, Bệnh viện K.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu mô tả trên 43 bệnh nhân ung thư đầu mặt cổ được xạ trị tại Bệnh viện K từ tháng 6 năm 2019 đến tháng 7 năm 2019.*

Kết quả: *Tuổi trung bình là 54,65 gặp chủ yếu ở nam giới nhóm tuổi 50 - 59 và trên 60 tuổi (chiếm 37%). Tỉ lệ nam/nữ là 3,3. Tất cả các bệnh nhân đều xuất hiện đau và loét niêm mạc miệng, trong đó chủ yếu độ 2 và độ 3. Sau điều trị 4 tuần bằng GelX, các triệu chứng đau và loét miệng giảm một phần hoặc hoàn toàn: 10% bệnh nhân còn đau mức độ nhẹ, 69,8% bệnh nhân không còn triệu chứng loét, 30,2% bệnh nhân có loét độ 1.*

Kết luận: *Thuốc xịt họng GelX cho thấy hiệu quả tốt, có thể dự phòng và giảm triệu chứng viêm niêm mạc miệng ở những bệnh nhân ung thư xạ trị vùng đầu mặt cổ.*

Từ khóa: *GelX, viêm niêm mạc miệng, ung thư đầu mặt cổ.*

ABSTRACT

Results of oral spray in head and neck cancer patients have radiation in National Cancer Hospital

Objectives: *Clinical characteristics and results of treatment oral mucositis with GelX Oral Spray at department of Head and neck Radiology, National Cancer Hospital.*

Patients and method: *A descriptive study of 43 head and neck cancer patients have radiation in National Cancer Hospital from June to July 2019.*

Results: *Mean age is 54,65, almost men in age group 50-59 and over 60 years old. Male/Female ratio is 3,3. All patients have oral mucocitis and pain, almost in grade 2 or 3. After 4-week treating with GelX Oral Spray, pain and mucosious ulcer relieve partially or completely: 100% patients have mild grade pain, 69,8% have no ulcer and 30,2% have grade 1.*

Conclution: *GelX Oral Spray show a great efficiency in prevention or treatment of oral mucositis in head and neck cancers have radiotherapy.*

Keywords: *GelX, oral mucositis, head and neck cancer.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đầu mặt cổ là bệnh lý thường gặp, bao gồm tất cả các ung thư xuất phát từ khoang miệng, vòm mũi họng, hạ họng, thanh quản. Theo thống kê mới nhất, ung thư vùng đầu cổ chiếm 4,3% về tỉ lệ mắc, 4,6% tỉ lệ tử vong trong tổng số ung thư các loại, gần 600.000 ca mắc mới và 224.000 ca tử vong mỗi năm[1]. Tại Việt Nam, ung thư vòm mũi họng là 1 trong 10 bệnh ung thư phổ biến và là ung thư thường gặp nhất trong các bệnh lý ung thư đầu cổ, sau đó đến ung thư hạ họng[2].

[1] ThS.BSNT. Bộ môn Ung thư - Đại học Y Hà Nội
[2] PGS.TS. Trưởng Khoa Xạ trị Đầu Cổ - Bệnh viện K
[3] Điều dưỡng Khoa Xạ trị Đầu Cổ - Bệnh viện K
[4] ThS. Bộ môn Ngoại ngữ - Đại học Y Hà Nội
[5] ThS.BSNT Ung thư - Đại học Y Hà Nội

Điều trị ung thư đầu mặt cổ gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa xạ trị đồng thời, trong đó, xạ trị đơn thuần hoặc hóa xạ trị đồng thời đóng vai trò điều trị triệt căn hoặc bổ trợ trong phần lớn các ung thư đầu mặt cổ.

Xạ trị là phương pháp sử dụng các tia bức xạ ion hóa có năng lượng cao để điều trị bệnh ung thư. Các biến chứng sớm sau xạ trị hay gặp là phản ứng da, viêm niêm mạc, rối loạn tiêu hóa, trong đó viêm niêm mạc miệng là biến chứng phổ biến và gây khó chịu cho bệnh nhân. Nghiên cứu của Trotti và cộng sự (2001) cho thấy tỉ lệ viêm niệm mạc miệng do hóa xạ trị đồng thời là 89%, xạ trị thông thường lên đến 97%, xạ trị tăng phân liều là 100% các bệnh nhân[3]. Có nhiều biện pháp hỗ trợ dự phòng và điều trị triệu chứng viêm niêm mạc miệng như luôn giữ cho khoang miệng sạch và ẩm, hạn chế thức ăn, đồ uống gây kích ứng niêm mạc và không hút thuốc lá.

Tháng 5 năm 2018, sản phẩm GELX được chính thức đưa vào sử dụng tại các nước châu Âu, là thuốc xịt họng có cơ chế tác dụng phòng và điều trị các triệu chứng và dấu hiệu liên quan đến tổn thương khoang miệng như viêm niêm mạc, viêm miệng do xạ trị, hóa trị, liệu pháp dược lý và tổn thương niêm mạc[4].

Thử nghiệm lâm sàng trên 60 bệnh nhân tại Ý cho thấy GelX làm giảm 90% triệu chứng viêm mạc miệng so với 40% ở nhóm chứng[5]. Tại Việt Nam hiện chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả sử dụng thuốc xịt họng GELX trên bệnh nhân ung thư đầu mặt cổ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

Mô tả đặc điểm lâm sàng và triệu chứng viêm niêm mạc miệng trên bệnh nhân ung thư đầu mặt cổ xạ trị tại bệnh viện K.

Đánh giá kết quả sử dụng thuốc xịt họng GelX ở nhóm bệnh nhân trên.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư đầu mặt cổ điều trị xạ trị tại bệnh viện K, từ 1/6/2019 đến 1/7/2019 thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư đầu mặt cổ bằng mô bệnh học.

Được điều trị xạ trị đơn thuần hoặc hóa xạ trị đồng thời.

Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp và mãn tính trầm trọng khác kèm theo.

Có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân ngừng xạ trị vì lý do ngoài chuyên môn.

Bệnh nhân không đồng ý sử dụng thuốc.

Bệnh nhân kích ứng với các thành phần của thuốc.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

Phương pháp chọn mẫu

Mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện.

Lấy tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Thu thập đối tượng và hồ sơ bệnh án, đánh giá mức độ loét niêm mạc miệng và mức độ đau tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, phân loại các triệu chứng theo bảng phân loại của Tổ chức Y tế thế giới.

Bước 2: Cung cấp và hướng dẫn bệnh nhân sử dụng thuốc GelX.

- Mỗi bệnh nhân được cung cấp 1 lọ thuốc xịt họng GelX, dung tích 100ml.
- Hướng dẫn bệnh nhân xịt thuốc 3 - 4 lần/ngày, mỗi lần 1ml, vào các vị trí có loét niêm mạc, vệ sinh sạch sẽ miệng họng bằng nước muối sinh lý hoặc dung dịch súc miệng và gạc vô khuẩn. Xịt cách bữa ăn ít nhất 30 phút.

Bước 3: Đánh giá kết quả.

- Thu thập kết quả đáp ứng triệu chứng loét niêm mạc và đau tại thời điểm 2 tuần và 4 tuần sau khi sử dụng thuốc

Xử lý số liệu

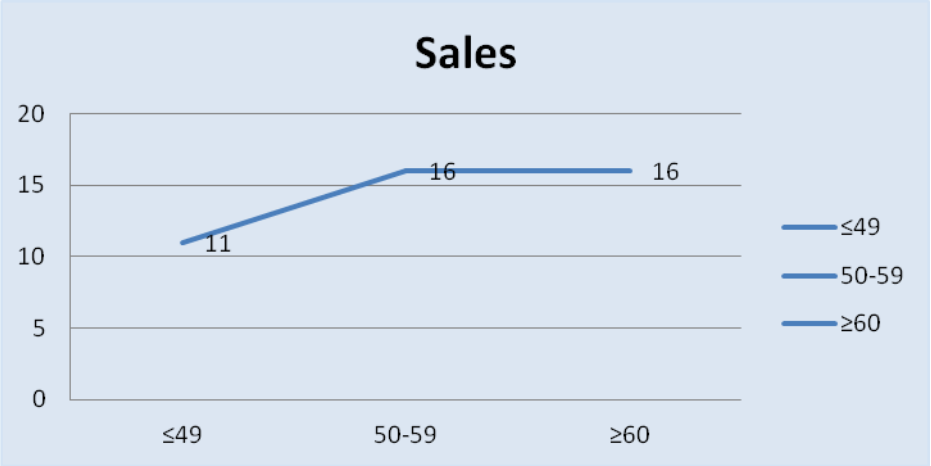
Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

Đạo đức y học

Nghiên cứu đã được thông qua và cho phép của bệnh viện K.

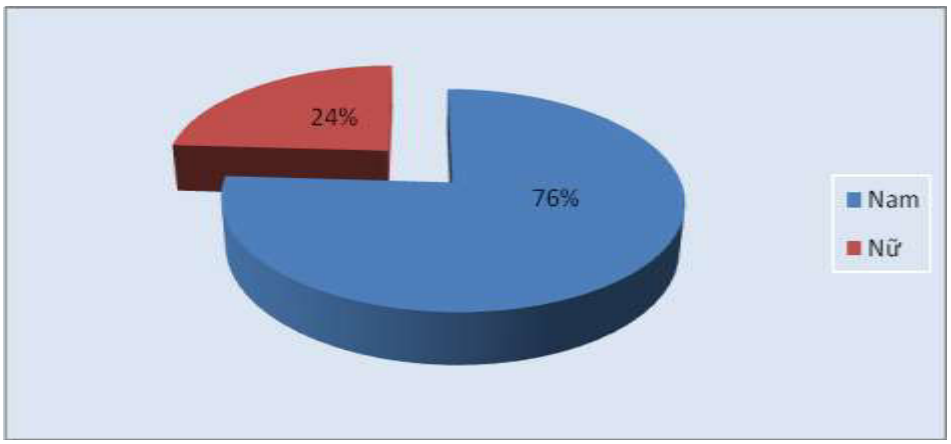
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân và triệu chứng viêm niêm mạc miệng



Biểu đồ 1. *Đặc điểm bệnh nhân theo nhóm tuổi*

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 54,65, nhóm tuổi 50 - 59 chiếm tỉ lệ lớn nhất 37,2%, nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 25,6%.



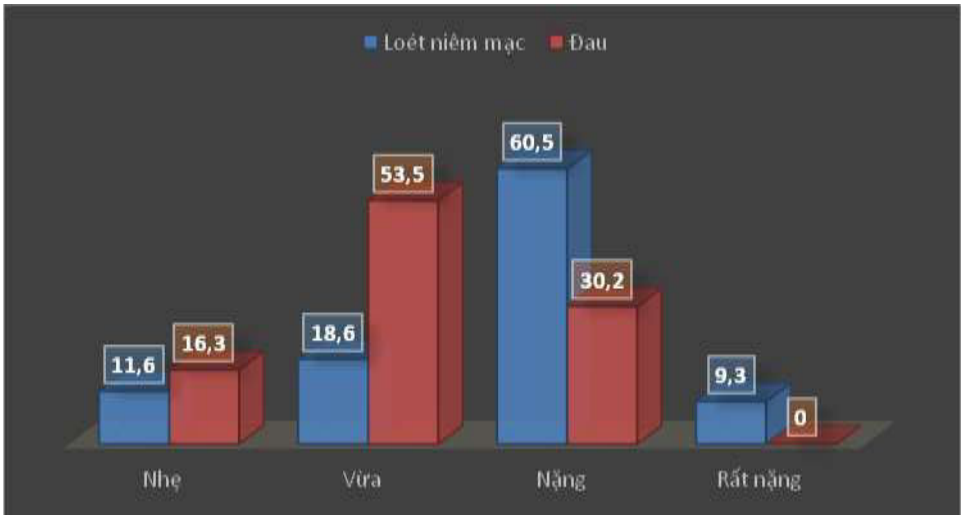
Biểu đồ 2. *Đặc điểm bệnh nhân theo giới*

Nhận xét: Tỉ lệ nam/nữ là 3,3.

Bảng 1. *Đặc điểm bệnh nhân theo vị trí u*

Bệnh	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Vòm mũi họng	17	39,5
Hạ họng thanh quản	15	34,9
Khoang miệng	9	20,9
Khác	2	4,7
Tổng	**43**	**100**

Nhận xét: Trong nghiên cứu có 17 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng (chiếm 39,5%), 15 bệnh nhân ung thư hạ họng thành quản (34,9%), 9 bệnh nhân ung thư khoang miệng (20,9%).



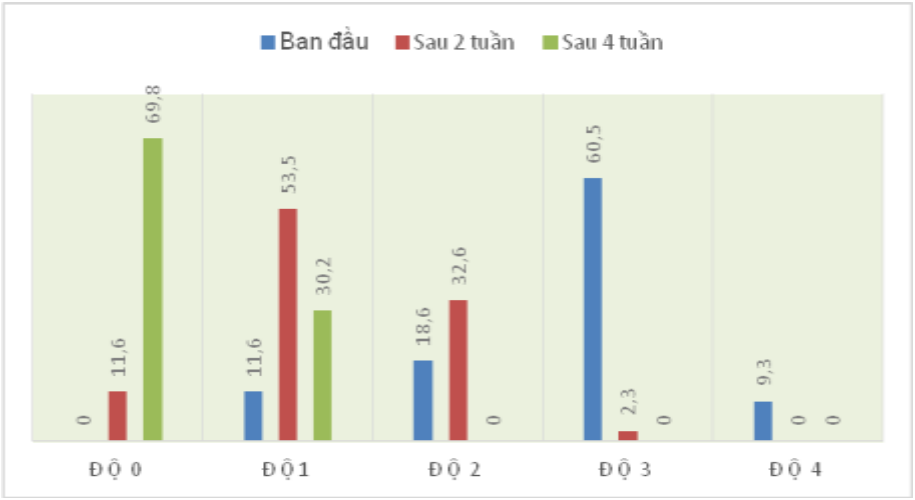
Biểu đồ 3. *Tỉ lệ bệnh nhân viêm loét niêm mạc miệng và đau tại thời điểm ban đầu*

Nhận xét: Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân đều có triệu chứng loét niêm mạc và đau ở các mức độ.

Trong đó đau mức độ nhẹ chiếm 16,3%, mức độ vừa chiếm 53,5%, mức độ nặng chiếm 30,2%.

Loét niêm mạc miệng mức độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 lần lượt là 16,3%, 18,6%, 60,5% và 9,3%.

Kết quả sử dụng thuốc xịt họng GelX

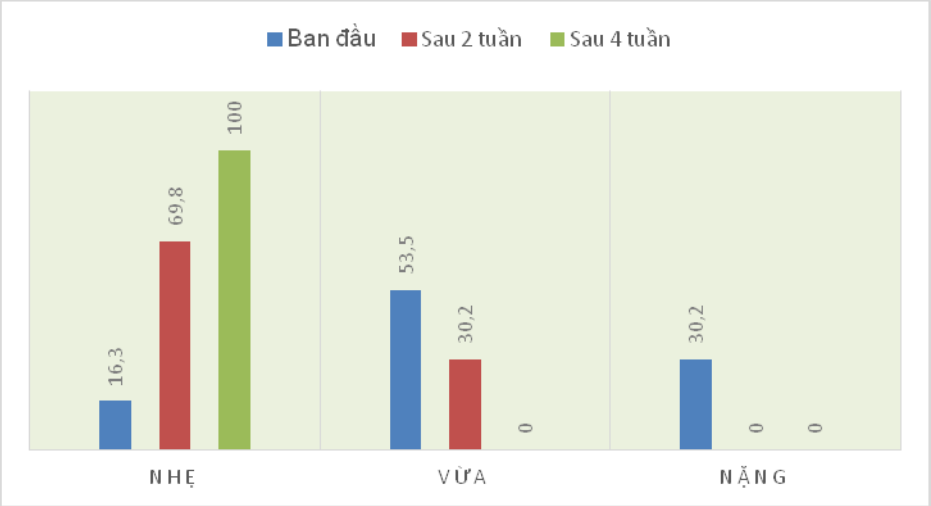


Biểu đồ 4. *Kết quả điều trị triệu chứng loét niêm mạc*

Nhận xét:

Sau 2 tuần sử dụng, tỉ lệ bệnh nhân loét niêm mạc độ 3 và độ 4 giảm từ 60,5% và 9,3% còn 2,3% và 0%. Tỉ lệ bệnh nhân không loét niêm mạc và loét độ 1 tăng lên 11,6% và 53,5%, còn 32,6% bệnh nhân còn loét niêm mạc độ 2.

Sau 4 tuần sử dụng, không có bệnh nhân loét niêm mạc độ 2, độ 3, độ 4. 69,8% bệnh nhân không còn loét niêm mạc, 30,2% bệnh nhân có loét độ 1.



Biểu đồ 5. *Kết quả điều trị triệu chứng đau*

Nhận xét:

Sau 2 tuần điều trị, tỉ lệ bệnh nhân đau mức độ vừa giảm từ 53,5% còn 30,2%, không còn bệnh nhân có triệu chứng đau mức độ nặng (trước điều trị là 30,2%). Tỉ lệ bệnh nhân đau nhẹ tăng từ 16,3% lên 69,8%.

Sau 4 tuần điều trị, không còn bệnh nhân có triệu chứng đau vừa và nặng.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 43 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đầu mặt cổ xạ trị tại bệnh viện K có sử dụng thuốc xịt họng GelX. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 54,65 ± 12,37, bệnh nhân lớn nhất là 78 tuổi, bệnh nhân nhỏ nhất là 8 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất là 50 - 59 tuổi và nhóm trên 60 tuổi (chiếm 37%). Tỉ lệ nam/nữ là 3,3. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Bietler (2014) trên 891 bệnh nhân ung thư đầu cổ với tuổi trung bình là 57 tuổi, tỉ lệ bệnh nhân nam giới chiếm 88,2%[6]. Nhiều nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho thấy ung thư đầu mặt cổ hay gặp ở nam giới lứa tuổi trung niên từ 50 - 60 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư vòm mũi họng chiếm 39,5%, hạ họng thanh quản chiếm 34,9%, khoang miệng chiếm 20,9%. Kết quả này phù hợp với dịch tễ chung của ung thư đầu mặt cổ trên thế giới cũng như ở Việt Nam, ung thư vòm mũi họng chiếm tỉ lệ cao nhất và nước ta nằm trong vùng dịch tễ của ung thư vòm họng[7].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tất cả các bệnh nhân đều có biến chứng đau và loét niêm mạc miệng sau xạ trị, chủ yếu ở độ 2 và độ 3. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Trotti và cộng sự năm 2001, tỉ lệ viêm niệm mạc miệng do hóa xạ trị đồng thời là 89%, xạ trị thông thường lên đến 97%, xạ trị tăng phân liều là 100%[3]. Ở Việt Nam, các nghiên cứu xạ trị ung thư đầu cổ của Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Quang Biểu cũng cho thấy triệu chứng viêm niêm mạc miệng ở bệnh nhân xạ trị chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa[8,9]. Tỉ lệ viêm niêm miệng trên những bệnh nhân xạ trị của chúng tôi cao hơn so với những bệnh nhân chỉ hóa trị đơn thuần (40 - 60%)[10].

Sau 4 tuần sử dụng thuốc xịt họng GelX, triệu chứng loét niêm mạc độ 2, độ 3, độ 4 đều giảm về độ 1 và độ 0, với tỉ lệ bệnh nhân không còn loét niêm mạc chiếm gần 70%. Tỉ lệ bệnh nhân đau do loét độ 2 và độ 3 đều giảm, tất cả các bệnh nhân chỉ còn triệu chứng đau mức độ nhẹ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu thử nghiệm thuốc xịt họng GelX của Zannier (2015), giảm triệu chứng đau lên đến 95% số bệnh nhân sử dụng thuốc[11]. Nghiên cứu của Dragomir và cộng sự (2015) cũng cho thấy triệu chứng đau giảm và không còn triệu chứng khó nuốt ở tất cả các bệnh nhân nghiên cứu[10]. Nghiên cứu tại Romani trên 149 bệnh nhân cho kết quả 32,6% bệnh nhân không xuất hiện triệu chứng viêm niêm mạc miệng, các bệnh nhân còn lại đều giảm mức độ loét và đau một phần hoặc hoàn toàn. Thử nghiệm lâm sàng trên 60 bệnh nhân tại Ý cho thấy GelX làm giảm 90% triệu chứng viêm mạc miệng so với 40% ở nhóm chứng[5].

KẾT LUẬN

Ung thư đầu mặt cổ là một trong những bệnh phổ biến, hay gặp ở nam giới lứa tuổi trung niên 50 - 60 tuổi. Viêm niêm mạc miệng là triệu chứng hay gặp và gây khó chịu cho bệnh nhân trong quá trình xạ trị. Thuốc xịt họng GelX giúp làm giảm triệu

chứng loét niêm mạc và đau từ mức độ nặng và vừa hoàn toàn hoặc một phần.

KIẾN NGHỊ

Thuốc xịt họng GelX có thể được sử dụng cho bệnh nhân ung thư đầu mặt cổ để điều trị hoặc dự phòng trước, trong và sau khi xạ trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bernier Jacques (2016). Head and Neck Cancer: Multimodality Management, Springer.
2. J Ferlay, I Soerjomataram, M Ervik (2018). GLOBOCAN 2018 version 1.0, Cancer incidence and Mortality Worldwide. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
3. Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al. (2001). Head and neck cancer. The New England journal of medicine, 345 (26), 1890.
4. S.r.l BMG Pharma (2018). European regulatory approves BMG Pharma's GelX for prevention of oral mucositis. News Medical, accessed.
5. Goolsbee William A, Lillard Jeffrey L (2015). Mineral salt-sulfonic acid compositions and methods of use, Google Patents.
6. Ang K Kian, Zhang Qiang, Rosenthal David I, et al. (2014). Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. Journal of clinical oncology, 32 (27), 2940.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2015). Ung thư học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Đặng Huy Quốc Thịnh, Lâm Đức Hoàng, Huỳnh Chí Long (2018). Đánh giá kết quả ban đầu xạ trị IMRT ung thư đầu cổ tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 1, 24 - 35.
9. Bùi Quang Biểu, Hoàng Đào Chinh, Nguyễn Anh Tuấn (2018). Đánh giá kết quả điều trị ung thư đầu - cổ bằng xạ trị điều biến liều tại bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 1, 48 - 54.
10. Dragomir MD (2015). 1593 GelX oral spray in prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in children with cancer. European Journal of Cancer, 51, S 235.
11. Zannier F, Belloni P, Toniolo D, et al. (2015). N16GelX Oral Gel and GelX Oral Spray (GOG&GOS) pain relief for oral mucositis. Annals of Oncology, 26 (suppl - 6).

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT NHÓM TAXAN KẾT HỢP PLATINUM TRÊN UNG THƯ VÒM GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT, DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

NGUYỄN QUANG TRUNG[1], LÊ THỊ SƯƠNG[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị hóa chất nhóm taxan kết hợp platinum trên bệnh nhân ung thư biểu mô vòm họng tái phát, di căn 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 25 bệnh nhân ung thư biểu mô vòm họng tái phát, di căn được điều trị hóa chất nhóm Taxan kết hợp platinum tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ 2015 - 2018.*

Kết quả: *Tỷ lệ đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển của phác đồ PC: 46.7%, 33.3%, 20%. Tỷ lệ đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển của phác đồ DC: 60%, 30%, 10%. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển là 5 tháng, trung vị sống thêm toàn bộ là 10 tháng.*

Kết luận: *Phác đồ nhóm Taxan kết hợp platinum là hiệu quả, nên áp dụng trong điều trị bước 1 cho bệnh nhân ung thư biểu mô vòm họng giai đoạn tái phát, di căn.*

ABSTRACT

Taxan plus platinum for patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma in Nghe An Oncology Hospital

Purpose: *Assessment on the effect of taxan plus platinum for recurrent and metastatic nasopharyngeal cancer in Nghe An Oncology Hospital.*

Patients and methods: *25 patients with recurrent or metastatic NPC received taxan plus platinum in Nghe An Oncology Hospital.*

Results: *Partial response, stable disease, progression disease rate of PC and DC regimens were: 46.7%, 33.3%, 20% and 60%, 30%, 10%. Median progress free survival was 5 months and median overall survival was 10 months.*

Conclusion: *Taxan plus platinum is an effective regimen as first - line treatment for recurrent/ metastatic nasophryngeal carcinoma.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng (UTVH) có tỷ lệ mắc cao ở các vùng Nam Trung Quốc, Hồng Kông. Khu vực có tỷ lệ mắc thấp là các nước ở Châu Âu, Châu Mỹ. Tại Việt Nam UTVH là 1 trong 10 loại ung thư phổ biến và là ung thư thường gặp nhất trong các bệnh lý ung thư đầu cổ.

UTVH là bệnh nhạy cảm với hóa chất và xạ trị do đó điều trị đúng phương pháp sẽ mang lại tỷ lệ sống thêm cao cho bệnh nhân đặc biệt là bệnh nhân ở giai đoạn sớm. Tuy nhiên di căn xa là thường gặp trong UTVH. Tại thời điểm chẩn đoán ban đầu di căn xa được tìm thấy với tỷ lệ từ 5 - 7% bệnh nhân UTVH. Còn lại phần lớn di căn xa phát hiện trong quá trình điều trị, thường là trong vòng 3 năm đầu sau điều trị triệt căn. Tỷ lệ di căn toàn bộ trong UTVH là khoảng 25 - 30%. Vũ khí điều trị chính ở giai đoạn này là hóa chất với mục đích kéo dài thời gian sống thêm, giảm triệu chứng và cải thiện cuộc sống cho người bệnh. Đã có rất nhiều thử nghiệm lâm sàng nghiên cứu vai trò điều trị của hóa chất có Taxan kết hợp Platinum trong UTVH di căn đều cho thấy giảm triệu chứng và cải thiện thời gian sống thêm[1].

[1] TS.BS. Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

[2] ThS.BS. Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An đã điều trị hóa chất nhóm Taxan kết hợp Platinum cho bệnh nhân UTVH tái phát, di căn nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá, tổng kết, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu: "Đánh giá kết quả điều trị hóa chất nhóm Taxan kết hợp Platinum trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn tái phát, di căn tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An". Với 2 mục tiêu:

Nhận xét một số đặc điểm chung của ung thư vòm họng giai đoạn tái phát, di căn được điều trị hóa chất nhóm Taxan kết hợp platinum tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ năm 2015 - 2018.

Đánh giá bước đầu kết quả điều trị hóa chất nhóm Taxan kết hợp Platinum trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 25 bệnh nhân thư vòm họng giai đoạn tái phát, di căn được điều trị hóa chất nhóm Taxan kết hợp Platinum tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ năm 2015 - 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Chẩn đoán UTVH theo phân loại của AJCC 2010 giai đoạn tái phát, di căn cả 2 giới. Có mô bệnh học xác định là: ung thư biểu mô vòm họng.

Chỉ số toàn trạng ECOG 0, 1, 2.

Không mắc ung thư khác ngoài UT vòm họng.

Được điều trị hóa chất tối thiểu 3 chu kỳ và tối đa là 6 chu kỳ cho mỗi phác đồ, kèm theo thuốc chống tiêu hủy xương ở những trường hợp di căn xương.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật hoặc xạ trị hoặc đốt sóng cao tần như tái phát hạch, di căn gan đơn ổ, di căn xa đơn ổ.

Phương pháp nghiên cứu

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, giới, giai đoạn bệnh, tuổi, phương pháp điều trị trước đó, tình trạng bệnh: Tái phát tại chỗ, tại vùng; chỉ di căn xa, cả tái phát vùng và di căn xa, vị trí và số lượng di căn, loại mô bệnh học, tỷ lệ loại phác đồ điều trị. Đánh giá đáp ứng qua 3 đợt và 6 đợt hóa chất qua lâm sàng và CLVT theo Recist. Theo dõi sống thêm qua tái khám, qua thư, điện thoại liên lạc. PFS (thời gian sống thêm bệnh không tiến triển) là thời gian từ khi bệnh nhân bắt đầu điều trị hóa chất đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào khác mà trước đó chưa phát hiện bệnh tiến triển hoặc có thông tin cuối mà bệnh chưa tiến triển. OS (thời gian sống thêm toàn bộ) là thời gian từ khi bệnh nhân bắt đầu điều trị hóa chất đến khi bệnh tử vong hoặc có thông tin cuối. Xét mối liên quan sống thêm với loại phác đồ điều trị và tình trạng di căn gan.

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 chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi: Tuổi mắc trung bình là 50.4 ± 11.1, nhóm tuổi hay gặp: 41 - 59 chiếm 56%.

Giới: Tỷ lệ nam chiếm 84%, nữ là 16%.

Chỉ số toàn trạng (PS): PS = 1 (68%), PS = 0 (28%), PS = 2 (4%).

Bảng 1. *Một số đặc điểm bệnh nhân*

Đặc điểm		N	%
Vị trí TP, DC	Tái phát tại chỗ, tại vùng	2	8
	Di căn xa	11	44
	Tái phát di căn xa	12	48
Mô bệnh học	UTBM vảy	2	8
	UTBM không biệt hóa	23	92
Vị trí di căn	Gan	12	48
	Phổi	10	40
	Xương	9	36
	Khác	14	56
Tổng		**25**	**100**

Nhận xét: Di căn xa và tái phát di căn xa chiếm chủ yếu với tỉ lệ lần lượt là 44%, 48%, UTBM không biệt hóa có tỷ lệ cao nhất với 92%, di căn gan chiếm tỉ lệ cao nhất (48%), tiếp đó là di căn phổi (40%).

Kết quả điều trị

Tỷ lệ đáp ứng

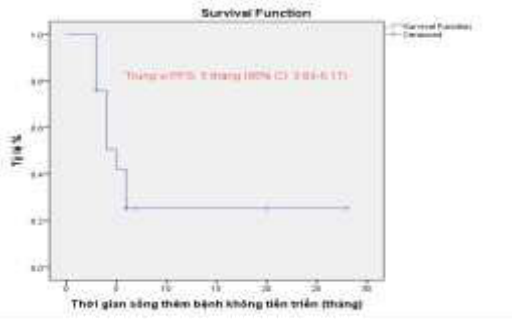
Bảng 2. *Tỷ lệ đáp ứng hóa chất*

Đáp ứng / Phác đồ	PR		SD		PD		Tổng
	n	%	n	%	n	%	n
PC	7	46.7	5	33.3	3	20	15
DC	6	60	3	30	1	10	10

Nhận xét: 15 bệnh nhân điều trị PC, trong đó tỉ lệ đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển lần lượt là: 46.7%; 33.3%; 20%. Có 10 bệnh nhân được điều trị DC với tỉ lệ đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển tương ứng là 60%; 30%; 10%. Cả hai phác đồ không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn.

Thời gian sống thêm không bệnh

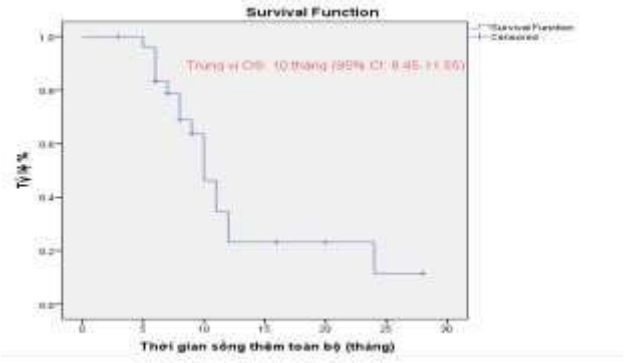
Biểu đồ 1. *Tỷ lệ sống thêm không bệnh*



Nhận xét: 25 bệnh nhân được theo dõi trung bình là 10.26 ± 2.12 tháng, trong đó có18 bệnh nhân tiến triển, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 5 tháng với khoảng tin cậy 95%.

Thời gian sống thêm toàn bộ

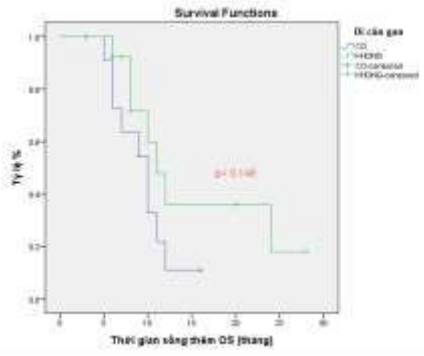
Biểu đồ 2. *Tỷ lệ sống thêm toàn bộ*

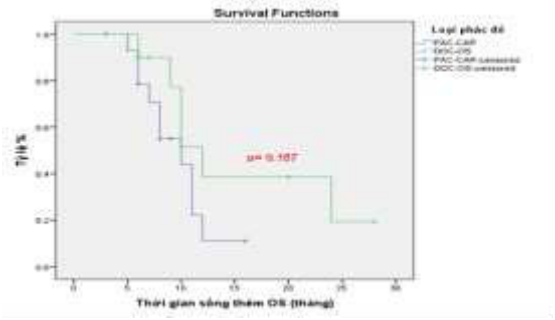


Nhận xét: Trong thời gian theo dõi chúng tôi có 13 bệnh nhân tử vong do bệnh, với thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 10 tháng với khoảng tin cậy 95%.

Mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ với loại phác đồ

Biểu đồ 3. *Mối liên quan OS và loại phác đồ*

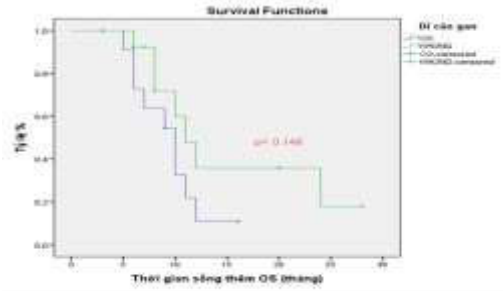




Nhận xét: Nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ Docetaxel-Cisplatin có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn so với nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ Pacltaxel - Cisplatin với p = 0,157 (>0,05).

Mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ và tình trạng di căn gan

Biểu đồ 4. *Mối liên quan OS và tình trạng di căn gan*



Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy bệnh nhân có di căn gan có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn so với bệnh nhân không có di căn gan với p = 0.148 (>0.05).

BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi hay gặp nhất là 41 - 49 chiếm 44%, tuổi trung bình là 50.4, tuổi nhỏ nhất là 24, tuổi gặp cao nhất là 69. Theo các nghiên cứu dịch tễ ở khu vực Đông Nam Á, nơi có tỷ lệ UTVH cao nhất thế giới, tỷ lệ UTVH có đỉnh cao nhất là độ tuổi quanh 50 (Huang 1982). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Wang và cs với tuổi mắc trung bình là 49.5, tuổi nhỏ nhất là 29, tuổi lớn nhất là 66[3].

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ giới nam chiếm chủ yếu với 84%. Kết quả của chúng tôi cũng tương đương tác giả Wang và cs, với nam là 84.6%. Giới tính cũng là một yếu tố dịch tễ quan trọng trong UTVH với tỷ lệ nam mắc cao hơn nữ. Theo các thống kê, nghiên cứu về dịch tễ học UTVH có tỉ lệ mắc gặp ở nam cao gấp 2 - 3 lần so với nữ. Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ nam/nữ là 5.2/1, điều này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi trong phạm vi hẹp hơn chỉ bao gồm UTVH tái phát, di căn.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, nhóm UTVH tái phát tại chỗ, tại vùng đơn thuần sau điều trị triệt căn chiếm tỉ lệ thấp là 8% (2/25), chủ yếu gặp bệnh nhân di căn xa với hơn 90%. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp tác giả Phí Thị Thùy Dương, trong nghiên cứu của tác giả này thì tỉ lệ UTVH tái phát tại chỗ, tại vùng chiếm 10%, tỉ lệ di căn xa chiếm 90%[6]. Di căn xa là thường gặp trong UTVH, với tỷ lệ cao khi sinh thiết tử thi, tỷ lệ này dao động từ 38 - 87%. Tại thời điểm chẩn đoán ban đầu di căn xa được tìm thấy với tỷ lệ từ 5 - 7% bệnh nhân UTVH. Còn lại phần lớn di căn xa phát hiện trong quá trình điều trị, thường là trong vòng 3 năm đầu sau điều trị triệt căn. Tỷ lệ di căn toàn bộ trong UTVH là khoảng 25 - 30%.

Trong các vị trí di căn, di căn gan, phổi hay gặp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ lần lượt là 48%, 40%, ít gặp hơn là di căn xương chiếm 36%. Các vị trí di căn khác là di căn hạch cổ, di căn màng phổi, hạch ổ bụng. Kết quả của chúng tôi cũng tương đương của Wang và cs, trong nghiên cứu của Wang có tỉ lệ di căn gan, phổi, xương tương ứng là 48.1%, 38.5%, 34.6%. Tuy nhiên theo các nghiên cứu lớn di căn xa thường gặp trong UTVH là di căn xương (70 - 80%), tiếp sau đó là di căn tạng (gan 30%, phổi 18%), thấp hơn là di căn ngoài tạng (hạch trung thất, hạch nách, hạch chậu, hạch bẹn). Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ di căn xương thấp hơn có thể do đối tượng lựa chọn của chúng tôi là chỉ điều trị toàn thân không kiểm soát bằng phương pháp xạ trị tại chỗ vì một số trường hợp di căn xương đơn ổ vẫn có chỉ định điều trị hóa xạ trị đồng thời[5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu bệnh nhân có mô bệnh học là UTBM không biệt hóa chiếm 92%, UTBM vảy không sừng hóa ít gặp chiếm 8%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với các tác giả khác như Phí Thị Thùy Dương có tỉ lệ UTBM không biệt hóa chiếm 90%. Phân loại giải phẫu bệnh có ý nghĩa quan trọng liên quan đến sống thêm trên bệnh nhân UTVH. Tỉ lệ sống thêm 5 năm của UTVH thấp nhất trong loại UTBM tế bào vảy dạng đáy (<10%), UTBM tế bào vảy có tỉ lệ sống thêm 5 năm là 20 - 40%, tỉ lệ sống thêm UTVH cao nhất ở nhóm UTBM không biệt hóa (65%)[4].

Kết quả nghiên cứu

Tỷ lệ đáp ứng theo phác đồ

Nghiên cứu của chúng tôi nhóm điều trị phác đồ PC tỉ lệ đáp ứng PR, SD, PD lần lượt là: 46.7%; 33.3%; 20%. Phác đồ DC với tỉ lệ đáp ứng PR, SD, PD tương ứng là 60%; 30%; 10%. Cả hai phác đồ không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Cuileanu. Nghiên cứu của Cuileanu TE và cs, thì tỉ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ PC chỉ 27.5%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 7.5%. Các nghiên cứu trong UTVH tái phát, di căn đều là những nghiên cứu nhỏ lẻ với cỡ mẫu nhỏ, tuy nhiên cũng đã chỉ ra tỉ lệ đáp ứng với các phác đồ bộ đôi chứa Platinum dao động từ 27 - 75%. Trong điều trị UTVH tái phát di căn phải dựa trên chỉ số toàn trạng của bệnh nhân, ghánh nặng bệnh, bệnh kèm theo để lựa chọn phác đồ phù hợp. Điều trị bước 1 là lựa chọn ưu tiên những phác đồ bộ đôi chứa Platinum, điều trị bước 2 cần phải xem xét những điều trị trước đã sử dụng, sử dụng lại platinum phải dựa trên độc tính và khoảng thời gian lui bệnh 6 - 12 tháng[1].

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

25 bệnh nhân của chúng tôi được theo dõi trung bình là 10.26 ± 2.12 tháng, trong đó có18 BN tiến triển, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 5 tháng với khoảng tin cậy 95%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương so với các nghiên cứu khác. Theo Cuileanu, phác đồ PC có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 3.5 tháng, theo Chua và cs, phác đồ DC có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 5.6 tháng[2]. Nhìn chung các nghiên cứu trong UTVH tái phát di căn sử dụng các phác đồ PC, DC có tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển trung vị dao động từ 3.5 - 8.4 tháng.

Thời gian sống thêm toàn bộ

Trong thời gian theo dõi chúng tôi có 13 bệnh nhân tử vong do bệnh với thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 10 tháng với khoảng tin cậy 95%. So với các tác giả khác như tác giả Cuileanu có thời gian sống thêm toàn bộ trung vị của phác đồ PC là 11.5 tháng[1]. Theo Chua và cộng sự nghiên cứu về phác đồ DC thì thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 12.4 tháng[2]. Hóa trị trong UTVH tái phát, di căn đã được chứng minh là hiệu quả với tỉ lệ đáp ứng cao và cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Các phác đồ bộ đôi chứa Platinum được sử dụng phổ biến tuy nhiên chưa có các nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng để so sánh giữa các phác đồ do vậy lựa chọn phác đồ chủ yếu dựa vào chỉ số toàn trạng bệnh nhân, độc tính cũng như các bệnh kèm theo.

Mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ với loại phác đồ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm điều trị bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin có 6 bệnh nhân tử vong, nhóm điều trị bằng phác đồ Docetaxel - Cisplatin có 5 BN tử vong. Nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ Docetaxel-Cisplatin có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn so với nhóm điều trị bằng phác đồ PC với p=0,157 (>0,05) không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác, các nghiên cứu sử dụng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin có thời gian sống thêm toàn bộ dao động từ 11.5 - 13.9 tháng. Các nghiên cứu sử dụng phác đồ Docetaxel - Cisplatin có vẻ có thời gian sống thêm toàn bộ nhỉnh hơn một chút dao động từ 12.4 tháng - 76% sống 12 tháng. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào so sánh đối đầu giữa các phác đồ.

Liên quan giữa sống thêm toàn bộ với tình trạng di căn gan

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy bệnh nhân có di căn gan có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn so với bệnh nhân không có di căn gan với p=0.148 (>0.05), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Di căn gan là một trong những vị trí di căn phổ biến trong bệnh nhân UTVH giai đoạn tái phát, di căn. Di căn gan cũng là một trong những yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vòm họng. Thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân này xấu hơn so với di căn xa ở các vị trí khác. Nghiên cứu của Wang và cs với phác đồ Gemcitabin - Cisplatin trong UTVH tái phát, di căn ở nhóm bệnh nhân di căn gan có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân không di căn gan với p=0.005, yếu tố di căn gan là một yếu tố tiên lượng xấu độc lập trong UTVH[3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có cả hai nhóm đối tượng là di căn ngay ở thời điểm chẩn đoán ban đầu và di căn gan sau điều trị triệt căn với số lượng bệnh nhân còn ít do đó chưa nêu bật được sự khác nhau giữa hai nhóm bệnh nhân này.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 25 BN UTVH giai đoạn tái phát, di căn được điều trị nhóm hóa chất Taxan kết hợp Platinum chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển của phác đồ PC: 46.7%, 33.3%, 20%. Tỷ lệ đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển của phác đồ DC: 60%, 30%, 10%. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển là 5 tháng, trung vị sống thêm toàn bộ là 10 tháng.

Phác đồ nhóm Taxan kết hợp platinum là hiệu quả, nên áp dụng trong điều trị bước 1 cho bệnh nhân ung thư biểu mô vòm họng giai đoạn tái phát, di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ciuleanu TE, Fountzilas G, Ciuleanu E, Plataniotis M, Todor N, Ghilezan N. Paclitaxel and carboplatin in relapsed ormetastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase II study. J BUO N 2004; 9:1 61 - 5.
2. Chua DT, Sham JS, Au GK (2005). A phase II study of docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol; 41: 589 - 95.
3. Hung Minh Wang, et al (2015). Gemcitabine plus Cisplatin for patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma in Taiwan: A multicenter prospective phase II trial. Japanese Journal of Clinical Oncology, 45(9) 819 - 827.haryngeal carcinoma. Oral Oncol; 41 58995.
4. Jin Ching Lin (2010). Prosgnostic factors in nasopharyngeal carcinoma, in L.W.Bady, H.P.Heilmann, M.Molls, C.Nieder, edition, Springer, pp.95 - 129.
5. National Comprehensive Cancer Network (2018). Head and neck cancer version 1. 2018.
6. Phí Thùy Dương (2016). Đánh giá hiệu quả của capecitabine trên bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tái phát, di căn. Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 2 - 2016, tr: 447 - 452.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT NỘI SOI UNG THƯ THANH QUẢN GIAI ĐOẠN T1N0M0 TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

ĐÀM TRỌNG NGHĨA[1], BÙI THANH HÙNG[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính (CLVT) và đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi ung thư thanh quản (UTTQ) T1N0M0.*

Phương pháp nghiên cứu: *Mô tả cắt ngang 41 bệnh nhân UTTQ T1N0M0 từ 01/2014 đến 01/2018 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.*

Kết quả: *UTTQ đều ở thanh môn. Đa số UTTQ tổn thương dạng sùi (85,3%). Lát cắt rìa có 4,8% BN có MBH dương tính. 70,7% bệnh nhân được phẫu thuật mở khí quản chủ động và nội soi cắt thanh quản.*

Biến chứng chảy máu và tràn khí dưới da chiếm 2,4%. Tỷ lệ tái phát và di căn vùng đều là 2,4%.

Kết luận: *Phương pháp phẫu thuật nội soi cắt thanh quản cho thấy kết quả khả quan với tỷ lệ biến chứng và di căn thấp.*

ABSTRACT

Assess the results of endoscopic surgery forthe treatment of laryngological cancer T1N0M0 at Hanoi Oncology Hospital

Objective: *To study clinical, CT Scanner features of laryngeal carcinoma T1N0M0 and result of surgery.*

Method: *Performing cross sectional study on 41 patients diagnosis with T1N0M0 and cutting of the larynx section from 01/2014 to 01/2018 at Hanoi Oncology Hospital.*

Result: *The laryngeal cancer is all in the glottis and tumor in the vocal. Most laryngeal cancer lesions in the form of the larynx (85.3%).Cutting edge having 4.8% of patients with positive pathohistography. 70.7% of patients are actively administered tracheoscopic and endoscopic laryngoscopy. Complications of bleeding and subcutaneous gasesaccounted for 2.4%. The incidence of relapse and regional metamigrations is 2.4%.*

Conclusion: *Laparoscopic surgical methods of laryngoscopy indicate a possible outcome with a low rate of complications and metamigrations.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thanh quản là một khối u ác tính xuất phát chủ yếu từ lớp biểu mô thanh quản. Đây là loại ung thư đứng hàng thứ 8 trong các ung thư ác tính hay gặp nhất và đứng hàng thứ hai trong các khối u ác tính đường hô hấp, sau ung thư phổi. Ở Việt Nam, trong số các ung thư vùng đầu cổ, ung thư thanh quản đứng hàng thứ 2 sau ung thư vòm mũi họng[1,2,3]. Ung thư thanh quản gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới với tỉ lệ khác nhau ở từng nước, Việt Nam khoảng 10/1[4,5], đa phần ung thư thanh quản xuất phát từ vùng thanh môn (90%). Nhóm tuổi hay gặp nhất từ 40 tuổi đến 70 tuổi. Thuốc lá và rượu được xem như là yếu tố nguy cơ chính của ung thư thanh quản[6,7]. Điều trị ung thư thanh quản hiện nay chủ yếu là phẫu thuật và tia xạ, trong đó phẫu thuật vẫn giữ vai trò quan trọng. Đối với ung thư thanh quản giai đoạn sớm hiện nay ở Việt Nam, điều trị chủ yếu là phẫu thuật với xu hướng phẫu thuật bảo tồn chức năng của thanh quản, bao gồm chức năng phát âm và chức năng nuốt. Tuy nhiên, việc điều trị phẫu thuật luôn gặp mẫu thuẫn giữa mục tiêu lấy hết bệnh tích và khả năng giữ được chức năng của thanh quản. Nhiều phương pháp phẫu thuật bảo tồn thanh quản khác nhau đã được nghiên cứu và phát triển và phẫu thuật nội soi cũng

[1] TS.BS. Khoa Phẫu thuật đầu cổ - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

[2] ThS.BS. Khoa Phẫu thuật đầu cổ - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

là một hướng đi có nhiều ưu điểm vượt trội. Từ năm 2011 đến nay, Khoa Ngoại Đầu cổ - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội đã tiến hành phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn với những bệnh nhân UTTQ giai đoạn sớm, mang lại kết quả rất tốt về bảo tồn chức năng thanh quản, kết quả về ung thư học, ít biến chứng. Để đánh giá một cách đầy đủ hơn về phương pháp phẫu thuật, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "*Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật nội soi ung thư thanh quản giai đoạn T1N0M0 tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội*" với hai mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính ung thư thanh quản giai đoạn T1N0M0.

2. Đánh giá kết quả phẫu thuật nội cắt thanh quản tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2014-2018.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTTQ giai đoạn T1N0M0 và điều trị phẫu thuật nội soi thanh quản.

Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Được chẩn đoán UTTQ giai đoạn T1 tầng thanh môn (qua lâm sàng, nội soi, CLVT), phù hợp chỉ định và được phẫu thuật nội soi.

+ Kết quả giải mô bệnh học là ung thư thanh quản biểu mô vảy.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ 01/2014 đến 01/2018 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện 41 bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Xử lý và phân tích số liệu

Mô tả tần suất, tỷ lệ phần trăm và mối liên quan, tương quan bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng và CLVT

Tuổi, giới

Tổng số 41 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTTQ giai đoạn T1N0M0 và điều trị phẫu thuật nội soi tham gia vào nghiên cứu. Trong đó, nam giới chiếm 92,7% và độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 56 tuổi, lứa tuổi hay gặp nhất là từ 51-60 chiếm 48,8%.

Yếu tố nguy cơ

Bảng 1. *Yếu tố nguy cơ*

Yếu tố nguy cơ	Tần số	Tỉ lệ %
Hút thuốc	27	65,9
Uống rượu	14	34,1
Hút thuốc và uống rượu	13	31,7
U nhú (Papilloma)	2	4,9
Loạn sản, bạch sản	2	4,9
Tia xạ	0	0

Phần lớn bệnh nhân có yếu tố nguy cơ là hút thuốc lá (65,9%) và uống rượu (34,1%) và cả 2 là 31,7%.

Vị trí và hình thái tổn thương trên nội soi

Bảng 2. *Vị trí và hình thái tổn thương khi nội soi (n = 41)*

Nội dung	n	%
Vị trí tổn thương khi nội soi		
1/3 Trước	19	46,3
1/3 Giữa	22	53,7
1/3 Sau	8	19,5
Mép trước	7	17,1
Hình thái tổn thương khi nội soi	n	%
U sùi	35	85,3
Bạch sản/TNĐ	3	7,3
U dạng polyp	1	2,4
U dạng nhú	2	4,8

Khi soi phóng đại bằng nội soi cho thấy tổn thương ung thư khu trú ở dây thanh với 53,7% ở 1/3 giữa chiếm tỉ lệ lớn nhất và u sùi là hình thái tổn thương chủ yếu trong UTTQ (85,3%) và u sùi tổn thương dạng bạch sản trên nền thâm nhiễm đỏ (7,3%).

Vị trí tổn thương trên CLVT

Bảng 3. *Vị trí tổn thương trên CLVT (n = 41)*

Vị trí	n	%
Thanh môn	41	100
Vị trí khác	0	0
Tổng	**41**	**100**

Vị trí tổn thương u trên CLVT đều ở thanh môn, không có dấu hiệu xâm lấn sang vị trí khác.

Phân độ tổn thương theo TNM

Bảng 4. *Phân độ tổn thương trước mổ (n = 41)*

Phân độ	n	%
T1aNoMo	34	82,9
T1bNoMo	7	17,1

Đa phần UTTQ là T1aNoMo (82,9%), chỉ 7 trường hợp T1b (17,1%)

Kết quả phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật

Bảng 5. *Phương pháp phẫu thuật và (n = 41)*

Phương pháp phẫu thuật	n	%
Mở khí quản + nội soi vi phẫu	29	70,7
Nội soi vi phẫu	12	29,1

Phần lớn bệnh nhân được phẫu thuật nội soi vi phẫu thanh quản có mở khí quản (70,7%).

Kết quả mô học lát cắt rìa sau mổ

Bảng 6. *Kết quả mô học lát cắt rìa sau mổ*

Kết quả mô học lát cắt rìa	n	%
Âm tính	39	95,2
Dương tính	2	4,8

Phần lớn kết quả mô học lát cắt rìa âm tính (95,2%), có 4,8% trường hợp có kết quả mô bệnh học lát cắt rìa sau mổ dương tính.

Biến chứng sau phẫu thuật

Bảng 7. *Biến chứng sau phẫu thuật (n = 41)*

Biến chứng sau phẫu thuật	n	%
Có	2	4,8
Không	39	95,2

Tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật thấp (4,8%) bao gồm 1 trường hợp chảy máu và 1 trường hợp tràn khí dưới da.

Đánh giá chức năng và thời gian nằm viện

Bảng 8. *Đánh giá chức năng và thời gian nằm viện*

Đánh giá chức năng và thời gian nằm viện	Ngày
Thời gian cho ăn thử bằng miệng	8,5 ± 2,7
Thời gian rút sonde ăn	11,8 ± 5,3
Thời gian rút canuyn	15,1 ± 7,3
Thời gian nằm viện	10,3 ± 8,0

Sau phẫu thuật, thời gian cho ăn thử bằng miệng, thời gian rút sonde ăn, thời gian rút canuyn sau phẫu thuật và thời gian nằm viện trung bình lần lượt trung bình là 8 ngày,12 ngày; 15 ngày,10 ngày. Đánh giá khả năng phát âm, 100% có giọng nói hiểu được rõ lời.

Điều trị bổ trợ sau phẫu thuật và tái phát

Bảng 9. *Điều trị bổ trợ sau phẫu thuật và tái phát di căn (n = 41)*

Nội dung	n	%
Điều trị bổ trợ sau phẫu thuật		
Xạ trị	4	9.8
Không xạ trị	37	91.2
Tái phát di căn		
Di căn hạch	2	4,8
Tái phát tại chỗ	2	4,8

Có 9,8% bệnh nhân được điều trị tiếp bằng xạ trị.

Có 4,8% tái phát tại chỗ sau 8 tháng, 4,8% di căn hạch cổ cùng bên và chưa phát hiện trường hợp nào di căn xa.

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính.

Trong 41 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi thấy tuổi mắc trung bình của bệnh nhân là 56 trong đó nhóm tuổi từ 51 - 60 chiếm tới 48,8%. Bệnh nhân nam chiếm đa số, chỉ có 3 bệnh nhân là nữ với tỉ lệ 12,7/1. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu khác của các tác giả trong nước như Bùi Thế Anh[1],… Các công bố trước đây cho thấy UTTQ có liên quan chặt chẽ tới thói quen hút thuốc và uống rượu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 65,9% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc, 34,1% có tiền sử uống rượu và 31,7% có tiền sử vừa hút thuốc vừa uống rượu. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Phạm Văn Hữu[9].

Khi nội soi cho thấy khối u ở vị trí 1/3 giữa dây thanh chiếm 53,7%. Việc dùng ống cứng chỉ cho chúng ta cái từ phía trên xuống, chỉ quan sát được ở một khoảng cách nhất định, nên chủ yếu đánh giá được tổn thương thượng thanh môn và thanh môn, hạn chế đánh giá tổn thương hạ thanh môn, buồng Morgani và mép trước nếu chân sụn nắp lồi nhiều vào lòng thanh quản.Tuy nhiên lại đánh giá về sự di động của dây thanh rất tốt.

Qua thăm khám bằng nội soi, chúng tôi gặp đa số tổn thương đại thể khối u UTTQ ở dạng sùi (85,3%) và các dạng khác (14,7%). Hình thái u thâm nhiễm cũng là thể khó chẩn đoán, chúng tôi không gặp trường hợp nào trong số các bệnh nhân UTTQ.

Phạm Văn Hữu cũng phát hiện có 83,33% sổ bệnh nhân UTTQ có hình ảnh tổn thương dạng u sùi. Ngoài ra nhóm nghiên cứu còn gặp một số hình thái tổn thương khác như: bạch sản/ TNĐ (3 trường hợp), u dạng polyp (1 trường hợp) và u dạng nhú (1 trường hợp). Kết quả này cho thấy cần phải làm mô bệnh học với tất cả các u lành tính dây thanh để tránh bỏ sót tổn thương ác tính[9].

Việc phân độ tổn thương tại chỗ hiện nay cần phối hợp nhiều phương pháp thăm khám khác nhau. Kết hợp thăm khám lâm sàng và hình ảnh chụp CLVT, chúng tôi nhận thấy có 34 bệnh nhân (82,9%) có UTTQ T1a; có 7 bệnh nhân (17,1%) ở giai đoạn TIb. Nghiên cứu của Nguyễn Vĩnh Toàn cho thấy, dù khám trên lâm sàng có hiệu quả nhất định trong chẩn đoán giai đoạn T của khối u UTTQ nhưng vẫn cần phải dựa vào thông tin từ hình ảnh CLVT. Trong nghiên cứu của Nguyễn Vĩnh Toàn, 11 bệnh nhân được đánh giá là T1 trên lâm sàng, sau khi đượckiểm tra chụp CLVT thấy chỉ có 9 trường hợp là đúng (81,8%). Còn 1 trường hợp đã chuyển sang giai đoạn T2 thậm chí có một bệnh nhân sang giai đoạn T3 do ở bệnh nhân này tổn thương đã xâm lấn vào khoang cạnh thanh môn cho dù di động dây thanh vẫn bình thường và đã thay đổi hẳn phương pháp điều trị. Từ chỗ chỉ định cắt dây thanh trên lâm sàng, qua đánh giá CLVT bệnh nhân phải cắt bỏ thanh quản toàn phần[3]. Sự không phù hợp này có thể được giải thích, qua thăm khám lâm sàng và nội soi chúng ta chỉ quan sát được bề mặt của tổn thương, sự di động của thanh quản, không thể đánh giá được sự xâm nhập sâu của khối u vì vậy chụp CLVT với những lớp cắt mỏng, và sự tái tạo chính xác không gian 3 chiều để đánh giá mức độ xâm lấn của khối u, giúp chúng ta đánh giá được sự lan tràn của bệnh đúng với giai đoạn của khối u. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, phân độ T trên lâm sàng phù hợp với hình ảnh CLVT.

Mô bệnh học lát cắt rìa và hạch: Chúng tôi tiến hành cắt lại các mảnh tổ chức vùng rìa để làm mô bệnh học. Phẫu thuật viên chỉ có thể đánh giá sự xâm lấn của khối u ở mức đại thể mà không thể đánh giá được ở mức vi thể, nhất là những tổn thương vi xâm nhập vì vậy một nguyên tắc cơ bản trong phẫu thuật ung thư nói chung, ung thư thanh quản và ung thư hạ họng nói riêng là sau khi phẫu thuật lấy bỏ bệnh tích ung thư cần phải sinh thiết xung quanh diện cắt còn lại (hay vùng rìa) để làm giải phẫu bệnh giúp xác định phẫu thuật đã lấy hết bệnh tích ở mức độ vi thể hay còn sót lại bệnh tích. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ gặp 2 BN có kết quả dương tính của diện cắt, các trường hợp còn lại có đều kết quả mô học vùng rìa âm tính. Hai bệnh nhân này chúng tôi chỉ định xạ trị hậu phẫu bổ trợ. Điều này cho thấy khả năng lấy hết tổn thương ung thư của phương pháp nội soi đối với giai đoạn T1 là rất cao. Đồng thời các xét nghiệm mô bệnh học này hỗ trợ đắc lực cho quá trình phẫu thuật cũng như áp dụng phương pháp điều trị bổ sung bằng tia xạ hoặc hóa chất sau mổ, kịp thời khắc phục các thiếu sót trong phẫu thuật. Ở giai đoạn sớm hơn của UTTQ như T1, các phẫu thuật dễ dàng hơn trong việc loại bỏ khối u và khả năng tái phát ung thư do cắt còn sót tổ chức ung thư thấp. Tuy nhiên, việc kiểm tra sót tổ chức ác tính bằng mô bệnh học lát cắt rìa vẫn hết sức hữu ích để kéo dài cuộc sống người bệnh.

Kết quả phẫu thuật

Các bệnh nhân tham gia trong nghiên cứu này đều được tiến hành phẫu thuật cắt thanh quản qua nội soi. Trong số 41 bệnh nhân được phẫu thuật, có 29 bệnh nhân được mở khí quản chủ động. Đây là những bệnh nhân trên hình ảnh soi thanh quản, u khá lớn và/ hoặc lan qua mép trước nên chúng tôi chủ động mở khí quản và gây mê qua canuyn để phẫu trường rộng rãi và dự phòng tai biến sau mổ như chảy máu, khó thở… Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân đều ở giai đoạn T1 và trên thăm khám lâm sàng và CLVT đều không phát hiện có hạch di căn hay nghi ngờ. Vì vậy chúng tôi không tiến hành vét hạch đối với các bệnh nhân này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ gặp 1 trường hợp biến chứng là chảy máu sau mổ vào ngày thứ 6 và 1 trường hợp tràn khí dưới da mức độ nhẹ và đã được xử trí. Nguyên nhân là do trong quá trình phẫu thuật vùng mép trước chúng tôi đã sử dụng dao điện nhiều, gây tổn thương sâu, khi bong giả mạc dễ chảy máu. Biến chứng chảy máu là biến chứng nguy hiểm, chảy máu có thể gây máu tràn vào đường thở, bệnh nhân tử vong nếu không được xử trí đúng và kịp thời. Chính vì biến chứng này, đòi hỏi cơ sở phải có hệ thống theo dõi tốt, các nhân viên y tế phải được làm quen. Bệnh nhân tràn khí dưới da cũng chỉ gặp ở dưới da vùng cổ quanh chân canuyn. Bệnh nhân được theo dõi sát và không thấy triệu chứng tăng lên và hết sau 2 ngày. Các biến chứng khác như khó thở, nhiễm trùng, viêm phổi, dò,… đều không xuất hiện. Xuất hiện biến chứng sau phẫu thuật không chỉ phụ thuộc vào tính chất, giai đoạn bệnh, kinh nghiệm của phẫu thuật viên, mà còn bị ảnh hưởng bởi phương pháp và phương tiện phẫu thuật. Phạm Văn Hữu tiến hành phẫu thuật UTTQ giai đoạn Tis, trong nghiên cứu này không gặp trường hợp chảy máu, tuy nhiên gặp 5 trường hợp khó thở do phù nề vùng diện cắt làm hẹp khe thanh môn phải tiến hành mở khí quản[9]. Nghiên cứu hồi cứu của Ganly và cộng sự (2009) trên 150 bệnh nhân cắt bán phần thanh quản do UTTQ bởi ung thư tế bào vẩy được phẫu thuật từ 1984 đến 1998 cho thấy tỉ lệ biến chứng sau phẫu thuật lên tới 11% tổng số bệnh nhân phẫu thuật. Tỉ lệ biến chứng

cũng phụ thuộc nhiều vào quá trình chiếu xạ trước phẫu thuật tại chỗ gây nên tổn thương, hình thành lỗ rò...[8].

Chức năng nuốt: chúng tôi cho bệnh nhân ăn thử rất sớm, thời gian bắt đầu cho ăn thử bằng miệng trong phạm vi 5-13 ngày, với thời gian trung bình là 8,5 ngày, thời gian rút sonde ăn trên nhóm bệnh nhân này trung bình là 11,8 ngày; với thời gian ngắn nhất là 7 ngày, dài nhất lên tới 18 ngày. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác trên bệnh nhân UTTQ như 34 bệnh nhân trong nghiên cứu của Lawson: thời gian nuốt chất đặc sau phẫu thuật là 9 ngày, uống nước là 12 ngày[10], trong nghiên cứu của Yu và cộng sự trên139 bệnh nhân thì thời gian rút sonde ăn trung bình là 15 ngày[11]. Điều này có thể được giải thích là do bệnh nhân của chúng tôi đều được phẫu thuật nội soi nên thời gian hồi phục sẽ ngắn hơn và khả năng hồi phục sẽ tốt hơn.Thời gian rút canuyn: sau phẫu thuật trung bình dài 15,1 ngày với phạm vi dao động từ 8 - 41 ngày. Ngắn hơn so với một số tác giả Lawson là 14 ngày với cùng giai đoạn phẫu thuật UTTQ[10]. Yu và cộng sự nghiên cứu trên 139 bệnh nhân UTTQ giai đoạn TI và T2 được phẫu thuật theo phương pháp Tucker. Kết quả cho thấy 100% bệnh nhân có thể rút canuyn với thời gian trung bình 10 ngày[11]. Việc rút canuyn sớm giúp bệnh nhân sớm hồi phục phản xạ ho, khả năng nói. Do vậy, để rút ngắn thời gian đặt canuyn cần kết hợp nhiều yếu tố, đem lại sự phục hồi chức năng sớm cho người bệnh. Có một số trường hợp cần tia xạ bổ sung sau mổ, chúng tôi chủ trương lưu lại canuyn đề phòng khó thở do thanh quản bị phù nề trong quá trình tia xạ. Đây là những trường hợp không tính vào nhóm khó rút canuyn. Chức năng phát âm: đa phần các bệnh nhân có được giọng nói thỏa đáng, phát âm có thể hiểu được lời qua phỏng vấn trực tiếp và đàm thoại điện thoại. Các bệnh nhân này có thể hòa nhập tốt với cuộc sống. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu trên 139 bệnh nhân UTTQ của Yu và cộng sự: có 121 bệnh nhân (87%) có giọng nói thỏa đáng, 18 bệnh nhân (13%) có giọng nói trung bình.

Thời gian nằm viện: thời gian nằm viện trung bình của nhóm bệnh nhân UTTQ là 10,1 ngày với phạm vi từ 8-17 ngày. Thời gian này ngắn hơn khá nhiều so với các nghiên cứu khác trên thế giới như nhóm bệnh nhân UTTQ của Lawson có thời gian điều trị trung bình là 16 ngày[10]. Điều này được giải thích do bệnh nhân của chúng tôi hồi phục rất tốt sau mổ. Khi các chức năng của bệnh nhân như ăn và thở tốt, chúng tôi cho bệnh nhân ra viện.

Trong 41 bệnh nhân được phẫu thuật chúng tôi cho xạ trị sau phẫu thuật 4 trường hợp, trong đó có 2 trường hợp MBH lát cắt rìa dương tính. Những trường hợp còn lại tùy thuộc vào đánh giá của phẫu thuật viên trong lúc mổ mà quyết định có tia xạ hay không. Chỉ định xạ trị phối hợp sau mổ theo chúng tôi là một chỉ định khó khăn, chưa có tiêu chí rõ ràng, nhất là khi hạch cổ đều âm tính và mô bệnh học vùng rìa cũng âm tính. Những trường hợp này chủ yếu chúng tôi dựa vào mức độ tổn thương tại chỗ, khi khối u lớn, khối u thâm nhiễm sâu, để chỉ định phối hợp tia xạ sau mổ. Trong 41 bệnh nhân theo đánh giá sơ bộ của chúng tôi thì không có bệnh nhân nào có di căn xa. Chỉ có 2 trường hợp tái phát sau phẫu thuật 8 tháng, chúng tôi đã tiến hành phẫu thuật cắt thanh quản bán phần NVH và cho tia xạ sau phẫu thuật. Có 2 trường hợp di căn hạch cổ cùng bên sau 6 tháng, chúng tôi đã nội soi để đánh giá và bấm sinh thiết nhưng không thấy dấu hiện tái phát khối u vì vậy chúng tôi chỉ quyết định NVH chức năng bên di căn, sau đó cho xạ trị phối hợp và theo dõi sát bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và CLVT: bệnh gặp chủ yếu ở nam giới tuổi trung niên, liên quan nhiều đến 2 yếu tố nguy cơ là hút thuốc và uống rượu. Kết quả nội soi cho thấy UTTQ đều ở thanh môn. Trên CLVT thấy 100% khối u ở dây thanh. Đa số UTTQ có tổn thương dạng sùi (85,3%). Không phát hiện được dấu hiệu hạch trên lâm sàng và CLVT.

Kết quả phẫu thuật: khả năng lấy hết bệnh tích cao với tỉ lệ lắt cắt rìa âm tính là 95,2%, ít gặp biến chứng và thời gian hồi phục ngắn, bảo tồn được tối đa chức năng thanh quản, tỉ lệ tái phát thấp.

Như vậy, phẫu thuật nội soi là phương pháp an toàn và mang lại hiệu quả rất lớn trong điều trị ung thư thanh quản giai đoạn sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Thế Anh (2005). "Đối chiếu biểu hiện của Galectin-3 với đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư thanh quản-hạ họng". Luận văn Bác sỹ nội trú bệnh viện, Đại học Y Hà Nội.
2. Đỗ Xuân Anh (2007). "Nghiên cứu hình thái học u biểu mô dây thanh". Luận văn thạc sỹ y học, ĐHY Hà Nội.
3. Nguyễn Vĩnh Toàn (2007). "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính của tổn thương ung thư thanh quản đối chiếu với phẫu thuật". Luận văn Bác sỹ nội trú bệnh viên. ĐHY Hà Nội.
4. Nguyễn Khắc Hùng (2003). "Bệnh giọng thanh quản và một số yếu tố nguy cơ ở giáo viên tiểu học huyện Đại Từ-Tỉnh Thái Nguyên". Luận văn thạc sỹ y học, ĐHY Hà Nội.

5. Ngô Ngọc Liễn (2000). Ung Thư Thanh Quản. Giản yếu tai mũi họng. Tập III. NXB Y học Hà Nội.
6. Silver.C.E (1981). “Historical Aspects” .Surgery for cancer of the Larynx and relatedstructures .pp1-9.
7. Silver.C.E (1981). “Conservation Surgery for Glottic Carcinoma” .Surgery for cancer of theLarynx and related structures. Edited by Carl E.Silver,M.D ,p83-113 P483 – 533.
8. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, et al., (2009), “Analysis of postoperative complications of open partial laryngectomy”. Head & Neck.3 1(3): 338 - 45.
9. Phạm Văn Hữu, (2008), “Nghiên cứu hình thái lâm sàng, nội soi và đối chiếu với kết quả phẫu thuật của ung thư thanh quản giai đoạn sớm”. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
10. Lawson G, Jamart J, Remade M (2001), Improving the functionaloutcome of Tucker's reconstructive laryngectomy. Head &Neck. 23(10):871 - 8.
11. Yup, Antoine G, Bruno G (2005), ‘‘Partial vertical laryngectomywith epiglottis reconstruction-Tucker technique”. Lin Chuang Er BiY anH ouK eZ aZ hi. 19(9):389 - 91, 393.

ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU CHĂM SÓC BỆNH NHÂN PHẪU THUẬT UNG THƯ LƯỠI TÁI TẠO BẰNG VẠT DA CƠ NGỰC LỚN TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

PHẠM THỊ HỒNG HẠNH[1], NGUYỄN THỊ DIỆU TRANG[2], TRẦN THỊ NGỌC NGA[3],
PHAN THỊ ÁI CHÂU[4], TRẦN THỊ KIM PHƯỢNG[5], TRẦN THỊ THÙY LINH[6]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá bước đầu công tác chăm sóc bệnh nhân ung thư lưỡi được phẫu thuật tái tạo vạt da cơ ngực lớn tại Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung Ương Huế.*

Đối tượng và phương pháp: *Bệnh nhân ung thư lưỡi được phẫu thuật tái tạo vạt da cơ ngực lớn và chăm sóc trong thời gian từ tháng 11 năm 2018 đến tháng 5 năm 2019.*

Kết quả nghiên cứu:

- Bệnh nhân có tuổi nhỏ nhất là 35 và lớn nhất 71, nam 09 (82%), nữ 02 (18%) chiếm tỷ lệ nam/nữ = 4,5.

- 90,9% bệnh nhân ổn định vết mổ, phục hồi các biến chứng và ổn định tâm lý trước khi xuất viện.

- 100% bệnh nhân hài lòng về sự chăm sóc.

Kết luận: *Chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư lưỡi được tái tạo bằng da cơ ngực lớn 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

Some initial observations on patient care after tongue cancer reconstruction surgery by pectoralis major myocutaneous pedicle flap at Oncology Center of Hue Central Hospital

Objective: *Some initial observations on patient care after tongue cancer reconstruction surgery by pectoralis major myocutaneous pedicle flap at Oncology center of Hue central Hospital.*

Materials and method: *Our clinical study was peformed on 11 patients of tongue cancer who reconstruction of tongue by pectoralis major myocutaneous pedicle flapat Oncology center of Hue central Hospital from 11/2018 to 5/2019.*

Result:

- *Oldest: 71, Youngest: 35, Male: 9 (account for 82%), Female: 2 (account for 18%).*
- *90,9% of patients are stable incision, recover complications and stable mentality before they are discharged from hospital.*
- *All the patients (100%) satisfied with the care.*

Conclusion: *Patient care after tongue cancer reconstruction surgery by pectoralis major myocutaneous pedicle flap have an important role. It supported for the treatment and improved in complication status as well as rehabilitation after surgery.*

[1] CNĐD - Điều dưỡng Trưởng Khoa Phẫu thuật - TT Ung Bướu Bệnh viện Trung Ương Huế
[2] Điều dưỡng Trưởng Khoa Ung Bướu Quốc tế - TT Ung Bướu Bệnh viện Trung Ương Huế
[3] Điều dưỡng Trưởng Khoa Hồi sức tích cực Quốc tế - TT Ung Bướu Bệnh viện Trung Ương Huế
[4] Điều dưỡng Trưởng Khoa Ngoại Thần kinh - TT Ung Bướu Bệnh viện Trung Ương Huế
[5] Điều dưỡng Trưởng Khoa Khám bệnh Ung Bướu - TT Ung Bướu Bệnh viện Trung Ương Huế
[6] Điều dưỡng Khoa Phẫu thuật - TT Ung Bướu Bệnh viện Trung Ương Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư lưỡi là u ác tính nguyên phát tại lưỡi và là ung thư thường gặp trong các ung thư vùng khoang miệng, bệnh hay gặp ở nam giới và ở độ tuổi trên 50 tuổi. Ung thư lưỡi là bệnh có thể phát hiện và chẩn đoán sớm, nhưng thực tế tỷ lệ bệnh nhân vào viện điều trị ở giai muộn còn cao. Phẫu thuật cắt bỏ khối u là phương pháp điều trị tối ưu đối với bệnh nhân trong giai đoạn sớm chưa di căn. Để có chức năng lưỡi trở về bình thường sau phẫu thuật, khoa Phẫu thuật - Trung tâm Ung Bướu đang bước đầu triển khai kỹ thuật phẫu thuật ung thư lưỡi tái tạo bằng vạt da cơ ngực lớn. Chăm sóc bệnh nhân sau phẫu thuật là rất quan trọng, bệnh nhân ảnh hưởng nhiều đến chức năng nói, ăn, uống và nuốt. Ngoài việc thực hiện các y lệnh thuốc thì chăm sóc vết mổ và vệ sinh vùng miệng hằng ngày, chế độ ăn uống dinh dưỡng sau phẫu thuật là rất cần thiết nhằm hỗ trợ cho điều trị đạt kết quả tốt. Vai trò của công tác chăm sóc sau phẫu thuật vô cùng quan trọng trong điều trị ung thư lưỡi có tái tạo vạt từ xa đòi hỏi tính chuyên biệt và kỹ thuật chăm sóc theo dõi khá đặc thù.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

11 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư lưỡi được phẫu thuật tái tạo bằng vạt da cơ ngực lớn tại khoa Phẫu thuật Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung Ương Huế tháng 11năm 2018 đến tháng 5 năm 2019.

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.

Chăm sóc vệ sinh tại vùng miệng lưỡi, canuyn, dẫn lưu vết mổ, vết mổ, ống thông dạ dày, chăm sóc toàn thân.

Chăm sóc về tinh thần.

Chế độ dinh dưỡng.

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 nhỏ nhất là 35 và lớn nhất 71.

Nam 09 (chiếm 82%) và nữ 02 (chiếm 18%).

Các đặc điểm chung về lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 1. *Các đặc điểm chung về lâm sàng và cận lâm sàng*

Đặc điểm		Số BN (n = 11)	Tỷ lệ (%)
KPS70 - 100%		11	100
Mạch, thân nhiệt Huyết áp	Bình thường	11	100
	Cao huyết áp	00	
XN huyết học bình thường		11	100
XN sinh hóa	Bình thường	11	100
	Tăng đường huyết	00	
XQ phổi bình thường		11	100
Điện tim, siêu âm tim	Bình thường	11	100
Di căn hạch cổ		11	100
Giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tế bào vảy		11	100
Tổn thương tại chỗ hông lưỡi		3	27,3
Tổn thương hông lưỡi xâm lấn-sàn miệng		7	63,6
Tổn thương hông lưỡi xâm lấn trụ trước amydale		1	9,1

Nhận xét: Bệnh nhân trước mổ thường có những tổn thương tại lưỡi gây đau, nói khó nuốt khó ăn uống kém gây sụt cân khó khăn trong việc hồi phục vết thương.

Các bước 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	11	100
Thủ tục hành chính:		
Biên bản hội chẩn trước mổ	11	100
Ký giấy cam đoan trước mổ	11	100
Khám gây mê trước mổ	11	100
Khám chuyên khoa trước mổ: Răng hàm mặt, Tai mũi họng, tim mạch	11	100
Vệ sinh kỹ vùng cổ họng, miệng lưỡi và xung quanh vùng mổ, toàn thân	11	100
Đeo bảng tên bệnh nhân	11	100
Khai thác tiền sử dị ứng thuốc	11	100
Thuốc an thần trước mổ	11	100
Tiêm thuốc kháng sinh trước mổ	11	100
Nhịn ăn uống trước mổ	11	100
Tư vấn trước mổ	11	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

** Các bước chăm sóc chung*

Tại vùng miệng lưỡi: cho bệnh nhân súc miệng bằng oxy già hòa nước muối với tỷ lệ 1/1, dùng gạc chùi răng bằng nước muối 4 lần trong ngày, theo dõi tình trạng chảy máu, hoại tử vùng lưỡi.

Tại canuyn: Vệ sinh canuyn, hút đàm giải, sau 3 ngày bệnh nhân được thay canuyn 2 nòng dễ dàng chăm sóc hơn, vỗ rung tránh ứ đọng đàm giải.

Thông dạ dày mũi họng: Vệ sinh ống thông sau mỗi lần bơm ăn.

Các ống dẫn lưu: Theo dõi dịch dẫn lưu bao gồm số lượng và màu sắc, thay túi dẫn lưu hàng ngày và khi cần.

Toàn thân: gội đầu, cắt móng tay, móng chân, tắm rữa, cho bệnh nhân ngồi dậy đi lại.

** Tâm lý*

Bệnh nhân sau mổ ung thư lưỡi tâm lý của họ rất nặng nề chưa nói được cộng thêm vào đó ăn qua thông dạ dày mũi hầu làm bệnh nhân khó chịu bực bội hung dữ, kèm theo sự thèm ăn nhưng không ăn qua miệng được vì sợ hỏng vết mổ.

Chế độ ăn: Phải đảm bảo dinh dưỡng đủ năng lượng.

Thay băng các vết mổ: Vết mổ ở ngực, vết mổ ở hàm mặt, vết mổ lưỡi vết mổ chân canuyn, thay băng chân thông dạ dày hổng tràng đối với 02 bệnh nhân mở thông dạ dày hổng tràng.

** Kết quả đạt được*

Bệnh nhân lành lặn, rút canuyn, ăn qua miệng được, nói được cắt chỉ các vết thương xuất viện vui vẻ 10 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 90,9%.

Bệnh nhân thường xuất viện sau 1 tháng.

01 bệnh nhân qua đời sau 2 tháng phẫu thuật do bệnh tiến triển nặng.

Số lượng bệnh nhân nhiễm trùng: 04 nhưng được điều trị khỏi xuất viện muộn hơn.

** Những khó khăn*

Đây là phẫu thuật kỹ thuật mới và chăm sóc rất nhiều vấn đề như ăn qua thông, chăm sóc canuyn và đặc biệt là vùng miệng lưỡi nếu không tốt thì sẽ dễ nhiễm trùng, và hoại tử vùng lưỡi tái tạo, kéo dài ngày nằm viện.

Chưa có quy trình chăm sóc bệnh nhân ung thư lưỡi được tái tạo vạt từ cơ ngực lớn rõ ràng.

Tâm lý bệnh nhân và người nhà rất lo lắng, 100% bệnh nhân rất khó chịu hung dữ trong tuần đầu sau mổ.

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 5 biến chứng (n = 11)	Phương pháp chăm sóc, xử trí
Hoại tử vùng lưỡi mới tại tạo	1	Bác sĩ hội chẩn lại và đưa xuống phòng mổ cắt lại
Đọng dịch vết mổ vùng cổ, ngực	5	Hút dịch, ép dịch bạch huyết, băng ép
Dò ra da vùng mổ	1	Thay băng hút dịch
Đau nhiều vùng mổ	11	Thuốc giảm đau
Tắt canuyn do tăng tiết đàm giải	11	Vỗ rung, hút đàm giải, cho bệnh nhân vận động
Nhiễm trùng vết mổ	4	KS tiêm, cách ly với BN đa kháng, kháng sinh đồ

Suy kiệt	5	Xét nghiệm protide máu, điện giải đồ, glucose máu, chuyền dịch điện giải, đường, đạm, huyết tương, chế độ ăn hợp lý
Vận động hạn chế	11	Tập vận động, giải thích hướng hồi phục, vitamin B hỗ trợ
Tâm lý rất lo lắng	11	Giải thích, động viên, dinh dưỡng, chế độ nghỉ ngơi hợp lý

Nhận xét: Các biến chứng sau mổ thường rất nặng nề, không có trường hợp nào chảy máu sau mổ.

Đáp ứng chăm sóc và điều trị

Bảng 8. *Đáp ứng chăm sóc và điều trị*

Đáp ứng	Bệnh nhân
Vết mổ ổn định khi xuất viện	10 (90,9%)
Tâm lý ổn định khi xuất viện	10 (90,9%)
Phục hồi tốt các biến chứng	10 (90,9%)
Bệnh nhân hài lòng	11 (100%)

Nhận xét: Có 01 bệnh nhân qua đời do bệnh tiến triển nặng người nhà đã chấp nhận và hài lòng về điều trị và chăm sóc.

BÀN LUẬN

Phẫu thuật ung thư tuyến lưỡi tái tạo vạt từ xa là phẫu thuật kỹ huật cao và mới thực hiện tại khoa Phẫu thuật Trung tâm Ung Bướu từ tháng 11 năm 2018 đến tháng 5 năm 2019 là 11 bệnh nhân. Phẫu thuật này cắt lưỡi, cắt xương hàm, mở lồng ngực để lấy vạt tái tạo cho vùng lưỡi. Bệnh nhân phải đặt canuyn, ăn qua thông dạ dày mũi hầu có 2 trường hợp do viêm nhiễm vùng miệng và vùng cổ nên phải mở thông dạ dày hổng tràng. Do đó hậu phẫu của nó rất nặng nề cần phải có sự chăm sóc đặc biệt và có tính chuyên môn cao. Phẫu thuật này để lại các biến chứng nghiêm trọng nếu không được chăm sóc tốt. Tuy vậy đa số bệnh nhân được điều trị tốt và xuất viện. 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 lưỡi 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, 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 thuần thục và không để xảy ra một sai sót nào.

Công tác chăm sóc bệnh nhân sau phẫu thuật được 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 dinh dưỡng rối loạn chức năng như nuốt, nói, thở, dấu lâm sàng khác.

Công việc chăm sóc bệnh nhân thường quy bao gồm thay băng vết mổ hàng ngày, vệ sinh răng miệng, canuyn, hút đàm giải, cho ăn qua xông với 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. 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, hướng dẫn bệnh nhân súc miệng vệ sinh quanh vùng mổ sạch sẽ và hướng dẫn bệnh nhân nghỉ ngơi thoải mái, hợp lý. Nhìn chung, các bước chăm sóc được thực hiện tốt trên tất cả bệnh nhân.

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, 4 trường hợp nhiễm trùng có thể do vi khuẩn từ miệng và kỹ thuật thay băng. 1 trường hợp qua đời do trước mổ bệnh nhân với một thể trạng gầy, chảy máu do hoại tử vùng lưỡi đã được xạ trị trước đó. Tất cả các bệnh nhân tắt canuyn trong những ngày đầu do bệnh nhân còn yếu

và còn đau do đó không tự khạc ra được nên điều dưỡng phải hút và nhỏ alphachoay vào canuyn làm cho đàm lỏng ra. Một số biểu hiện khác cũng được đánh giá và chăm sóc, xử trí tốt bao gồm 4 BNcó 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 bệnh nhân lành vết mổ sau hơn 4 tuần.

KẾT LUẬN

1. Nghiên cứu 11 bệnh nhân ung thư lưỡi được phẫu thuật tái tạo vạt từ cơ ngực lớn được chăm sóc trong thời gian từ tháng 11 năm năm 2018 đến tháng 5 năm 2019, chúng tôi có những kết quả bước đầu như sau:

2. Bệnh nhân có tuổi nhỏ nhất là 35 và lớn nhất 71 và nam 09 , nữ 02 chiếm tỷ lệ nam/nữ = 4,5.

3. Chuẩn bị trước mổ và chăm sóc bệnh nhân sau mổ được thực hiện tốt.

4. Theo dõi và chăm sóc, xử trí các biến chứng được thực hiện tốt.

5. Kết quả chăm sóc với 90,9% bệnh nhân ổn định vết mổ, ổn định tâm lý và phục hồi các biến chứng để xuất viện.

6. Chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư lưỡi tái tạo từ vạt da cơ ngực lớn 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.

Bệnh nhân: Nguyễn Văn H. 51 tuổi, Hậu phẫu tuần thứ 3

Bệnh nhân: Võ Văn T.45 Tuổi, hậu phẫu tuần thứ 3

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. Nguyễn Đức Lợi (2002)” Nghiên cứu đặc điểm lâm sang về một số đặc điểm tiên lượng bệnh nhân ung thư lưỡi được điều trị tại bệnh viện K.
3. AleksandarAnicinMD, PhD (2015).Pectoralis Major Myocutaneous Flap in Primary and Salvage Head and Neck Cancer Surgery. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Volume 73, Issue 10, October 2015, Pages 2057 - 2064.

PHẪU THUẬT U TUYẾN GIÁP KHÔNG SỬ DỤNG DẪN LƯU: AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ

NGUYỄN XUÂN HIỀN[1], NGUYỄN XUÂN HẬU[2], LÊ VĂN QUẢNG[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu tại khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.*

Đối tượng và phương pháp: *Nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng trên 84 bệnh nhân được phẫu thuật u tuyến giáp từ tháng 5 năm 2018 đến tháng 11 năm 2018, tại khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.*

Kết quả: *84 bệnh nhân được chia thành nhóm không dẫn lưu (42 bệnh nhân): 59,5% bệnh nhân ≥45 tuổi, 59,5% khối u có kích thước trên 10mm, 64,3% ung thư tuyến giáp, thời gian phẫu thuật trung bình 41,2 ± 1.3 phút, thời gian nằm viện 4,7 ± 0,5 ngày, mức độ hài lòng 4,6 ± 0,5. Nhóm đặt dẫn lưu (42 bệnh nhân), 66,7% bệnh nhân ≥45 tuổi, 61,9% khối u có kích thước trên 10mm, 52,4% ung thư tuyến giáp, thời gian phẫu thuật trung bình 46,3 ± 1,8 phút, thời gian nằm viện 6,2 ± 0,7 ngày, mức độ hài lòng 4,3 ± 0,6. Không khác biệt về tỷ lệ biến chứng sau mổ giữa hai nhóm.*

Kết luận: *Phẫu thuật u tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu làm giảm thời gian nằm viện, rút ngắn thời gian phẫu thuật và không làm tăng biến chứng sau mổ.*

Từ khóa: *Phẫu thuật tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu.*

ABSTRACT

Thyroidectomy without drainage: Safety and effective

Objectives: *Results of thyroidectomy without drainage at department of Oncology and Palliative Care, Hanoi Medical University Hospital.*

Subjects and Method: *A randomized clinical trial study of 84 patients who were perfomed thyroidectomy from May 2018 to November 2018 at department of Oncology and Palliative Care, Hanoi Medical University Hospital.*

Results: *84 patients were divided into drainage group (42 patients) or non-drainage group (42 patients). In non-drainage group, 59,5% patiens ≥45 age, 59,5% tumors ≥10mm, 64,3% thyroid cancer, the operating time was 41.2 ± 1.3 minutes, the hospital stay was 4.7 ± 0.5 days, the satisfaction level was 4.6 ± 0.5. In the drainage group (42 patients), 66.7% patiens ≥45 age, 61.9% tumors ≥10mm, 52.3% thyroid cancer, the operating time was 46.3 ± 1.8 minutes, the hospital stay was 6.2 ± 0.7 days, the satisfaction level was 4.3 ± 0.6. There were no significant postoperative surgical complications differences between the two groups.*

Conclusions: *Thyroidectomy without the use of drainage decreases the length of hospital stay and the operating time without increasing postoperative complications.*

Key words: *Thyroidectomy without the use of drainage.*

[1] BSNT - Chuyên ngành ung thư khóa 42 - Trường Đại học Y Hà Nội

[2] ThS.BS. Giảng viên Bộ môn Ung thư - Đại học Y Hà Nội

- BS Khoa Ung Bướu và Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến giáp là bệnh hay gặp, bao gồm u tuyến giáp lành tính và ung thư tuyến giáp (UTTG). U tuyến giáp lành tính gặp chủ yếu ở nữ giới, người lớn gặp nhiều hơn trẻ em. Bệnh phát triển âm thầm vì vậy bệnh nhân thường đến viện với những khối u lớn, gây ảnh hưởng đến sinh hoạt, thẩm mỹ. UTTG là loại ung thư phổ biến nhất của hệ nội tiết chiếm 90%[1]. Theo GLOBOCAN 2018, UTTG đứng thứ 9 về tỷ lệ mắc ở cả 2 giới, đặc biệt đứng thứ 5 ở nữ giới chiếm 5,1% số ca mới mắc[2].

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính và có sự tương đồng về cách thức phẫu thuật trong UTTG giai đoạn sớm và u tuyến giáp lành tính. Trước đây việc cầm máu trong mổ bằng chỉ buộc là phương pháp chủ yếu vì vậy phẫu thuật viên thường sử dụng dẫn lưu sau phẫu thuật nhằm mục đích theo dõi máu chảy và hạn chế biến chứng tụ dịch sau mổ[3]. Ngày nay, với các phương tiện cầm máu mới quan điểm về đặt dẫn lưu sau phẫu thuật tuyến giáp cũng thay đổi. Các nghiên cứu phân tích gộp trên thế giới gần đây chỉ ra việc đặt dẫn lưu không ảnh hưởng tới kết quả phẫu thuật cũng như không làm giảm các biến chứng như chảy máu, tụ dịch. Hơn nữa, việc đặt dẫn lưu khiến bệnh nhân đau hơn sau phẫu thuật, đồng thời kéo dài thời gian nằm viện, có thể để lại sẹo vùng chân dẫn lưu[3]. Ở Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu chỉ ra các yếu tố lựa chọn việc không đặt dẫn lưu và tính an toàn của phương pháp này. Đứng trước tình huống đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: ***Đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu, tại Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.***

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu trên 84 bệnh nhân được phẫu thuật u tuyến giáp từ tháng 5 năm 2018 đến tháng 11 năm 2018, tại khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tất cả bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ, cắt thùy hoặc cắt thùy và eo tuyến giáp, bao gồm những bệnh nhân cắt tuyến giáp toàn bộ và vét hạch nhóm VI trong ung thư tuyến giáp.

Tiêu chuẩn loại trừ

Phẫu thuật ung thư giáp có vét hạch cổ bên, phẫu thuật tuyến giáp cắt rộng tổ chức xung quanh do u xâm lấn, bướu giáp to trước xương ức, tiền sử rối loạn đông máu.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu lâm sàng, ngẫu nhiên, có nhóm chứng, không làm mù.

Phương pháp tiến hành

Thu thập thông tin của tất cả các bệnh nhân chẩn đoán u tuyến giáp được phẫu thuật theo tiêu chuẩn lựa chọn. Bệnh nhân được chia vào 2 nhóm: nhóm 1 - không đặt dẫn lưu, nhóm 2 - đặt dẫn lưu dựa vào phân nhóm ngẫu nhiên.

KẾT QUẢ

Bảng 1. *Đặc điểm bệnh nhân giữa hai nhóm nghiên cứu*

	Không dẫn lưu (n = 42)	Dẫn lưu (n = 42)	p
Tuổi (năm)			
< 45	17 (40,5)	14 (33,3)	0,5
≥45	25 (59,5)	28 (66,7)	
Giới			
Nữ	39 (92,9)	39 (92,9)	1
Nam	3 (7,1)	3 (7,1)	
Đặc điểm siêu âm			
Kích thước u			
≤ 10mm	17 (40,5)	16 (38,1)	0,8
>10mm	25 (59,5)	26 (61,9)	
Số lượng u			
1 u	14 (33,3)	9 (21,4)	0,2
≥ 2u	28 (66,7)	33 (78,6)	
Mô bệnh học			
Ung thư tuyến giáp	27 (64,3)	22 (52,4)	0,27
Bướu giáp keo	15 (35,7)	20 (47,6)	
Giá trị trong ngoặc đơn n(%)			

Nhận xét: Tương đồng về đặc điểm tuổi, giới, kích thước u trên siêu âm, số lượng u và mô bệnh học giữa hai nhóm nghiên cứu, với p>0,05.

Bảng 2. *Đặc điểm phẫu thuật giữa hai nhóm*

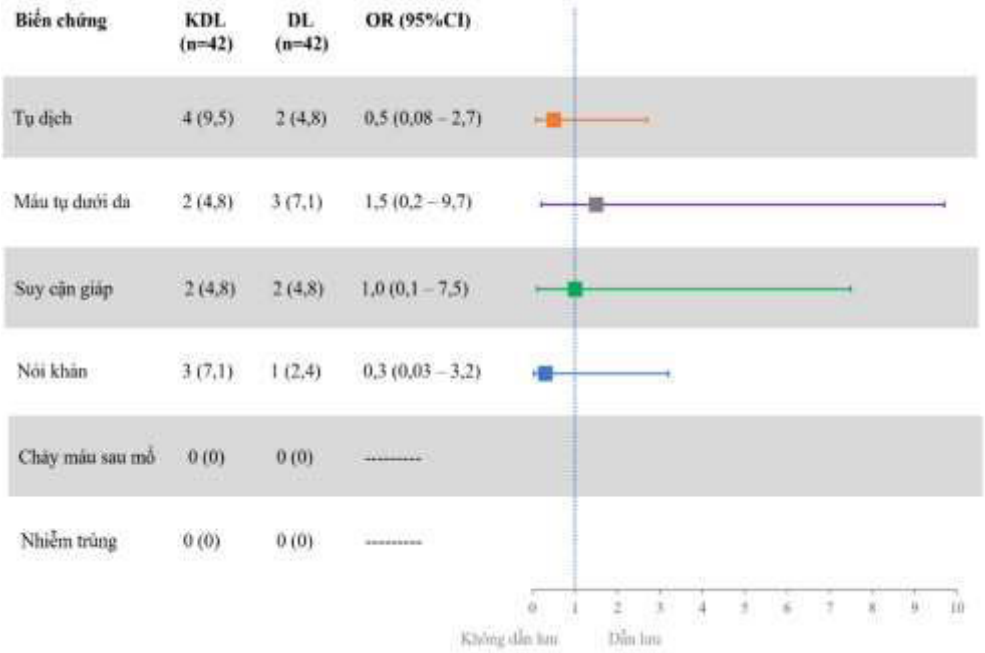
	Không dẫn lưu	Dẫn lưu	p
Phương pháp phẫu thuật			
TGTB & VH	18 (42,9)	21 (50,0)	1
TGTB	5 (11,9)	12 (28,6)	0,25
Cắt thùy và eo/ thùy	19 (45,2)	9 (21,4)	0,08
Thời gian phẫu thuật (phút)	41,2 ± 1,3	46,3 ± 1,8	0,02
Giá trị trong ngoặc đơn n(%)			

Nhận xét: Tỷ lệ các phương pháp phẫu thuật giữa hai nhóm nghiên cứu tương đồng với nhau, p >0,05. Thời gian phẫu thuật ở nhóm không dẫn lưu ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dẫn lưu, p = 0,02.

Bảng 3. *So sánh kết quả điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân*

	Không dẫn lưu	Dẫn lưu	p
VAS ngày 0	3,76 ± 0,19	3,8 ± 0,9	0,84
VAS ngày 1	2,29 ± 0,83	2,57 ± 0,91	0,14
Thời gian nằm viện (ngày)	4,7 ± 0,5	6,2 ± 0,7	0,02
Mức độ hài lòng	4,6 ± 0,5	4,3 ± 0,6	0,003

Nhận xét: Điểm đau tại thời điểm ngày 0 (sau mổ 6h) và ngày 1 (sau mổ 24h) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, p>0,05. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian nằm viện ở nhóm không dẫn lưu ngắn hơn nhóm không dẫn lưu và mức độ hài lòng ở nhóm không dẫn lưu cao hơn nhóm có dẫn lưu, p<0,05.



Biểu đồ. *Tỷ lệ biến chứng giữa hai nhóm nghiên cứu*

Nhận xét: Tỷ lệ biến chứng sau mổ giữa hai nhóm tương đương nhau, p >0,05.

BÀN LUẬN

Cắt tuyến giáp là một trong những phẫu thuật phổ biến nhất. Hầu hết các phẫu thuật viên tiến hành đặt dẫn lưu thường quy sau phẫu thuật tuyến giáp nhằm mục đích theo dõi chảy máu sau mổ, tránh hiện tượng hình thành máu cục gây đè ép đường thở dẫn tới suy hô hấp cấp. Một số tác giả chủ trương sử dụng dẫn lưu khi khoảng chết sau phẫu thuật lớn, bướu giáp sau xương ức[4], trường hợp tuyến giáp tăng sinh mạch (bệnh Graves), ung thư tuyến giáp xâm lấn rộng[5]. Việc không sử dụng dẫn lưu thường quy trong phẫu thuật tuyến giáp đã được đề cập đầu tiên trong y văn bởi nghiên cứu của Halsted (1913), tác giả kết luận cầm máu tỉ mỉ trong mổ là yếu tố quan trọng nhằm hạn chế biến chứng ở những trường hợp cắt tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu. Để ủng hộ cho quan điểm của Halsted, nhiều nghiên cứu đã được công bố trong đó có nghiên cứu phân tích gộp qua 25 nghiên cứu trên 2939 bệnh nhân của Woods (2014)[3], Sanabria (2007) ủng hộ việc không đặt dẫn lưu trong các phẫu thuật tuyến giáp không phức tạp như: cắt tuyến giáp toàn bộ, cắt thùy vào eo tuyến giáp hoặc cắt thùy

tuyến giáp. Hơn nữa, nghiên cứu của Lee (2006)[6] cho thấy tính an toàn của việc không sử dụng dẫn lưu kể cả trường hợp cắt tuyến giáp toàn bộ có vét hạch nhóm VI. Các tác giả kết luận, có sự tương đồng về các yếu tố như tuổi, giới, mô bệnh học, cách thức phẫu thuật giữa hai nhóm nghiên cứu.

Đặc điểm bệnh nhân giữa hai nhóm nghiên cứu

Theo bảng 1, tỷ lệ bệnh nhân từ trên 45 tuổi và dưới 45 tuổi ở hai nhóm nghiên cứu lần lượt là 59,5%; 66,7%; 40,5%; 33,3% và tương đồng giữa hai nhóm. Các kết quả về giới, đặc điểm siêu âm và mô bệnh học cũng tương tự giữa hai nhóm nghiên cứu. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Lee (2006)[6], Deveci (2013)[7]. Điều này đảm bảo tính tương đương giữa hai nhóm nghiên cứu.

Đặc điểm phẫu thuật giữa hai nhóm nghiên cứu

Theo bảng 2, cách thức phẫu thuật giữa hai nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt. Tuy nhiên thời gian phẫu thuật ở nhóm không dẫn lưu ngắn hơn nhóm dẫn lưu, p=0,02. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Lee (2006)[6] về đặc điểm phẫu thuật. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu khác cho thấy không có sự khác biệt về thời gian phẫu thuật giữa hai nhóm.

So sánh kết quả điều trị giữa hai nhóm nghiên cứu

Về điểm đau sau phẫu thuật tại thời điểm ngày 0 (6h sau mổ), và tại thời điểm ngày 1 (24h sau mổ), chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và không có trường hợp nào cần phải sử dụng thuốc giảm đau sau mổ. Tuy nhiên, theo các tác giả việc không đặt dẫn lưu cải thiện được tình trạng đau sau mổ và cảm giác thoải mái hơn trong quá trình sinh hoạt[4,8].

Về thời gian nằm viện sau mổ thấp hơn ở nhóm không đặt dẫn lưu có ý nghĩa thống kê so với nhóm đặt dẫn lưu (Bảng 3). Kết quả này cũng phù hợp với kết luận của các nghiên cứu phân tích gộp bởi việc đặt dẫn lưu sẽ gây viêm, tăng tiết dịch và kéo dài thời gian nằm viện. Trong khi mặc dù tụ dịch sau mổ ở nhóm không đặt dẫn lưu có cao hơn nhưng có thể được hấp thu mà không cần can thiệp chọc hút dịch[3].

Về mức độ hài lòng của bệnh nhân, ở nhóm không dẫn lưu bệnh nhân cảm thấy thoải mái hơn trong quá trình chăm sóc hậu phẫu, sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu[3].

So sánh tỷ lệ biến chứng giữa hai nhóm nghiên cứu

Chảy máu sau mổ là biến chứng quan trọng nhất khiến các phẫu thuật viên đặt dẫn lưu sau phẫu thuật tuyến giáp. Theo nghiên cứu của Wojtczak (2018) qua 19 năm theo dõi 7805 trường hợp phẫu thuật tuyến giáp, tỷ lệ chảy máu sau mổ chiếm (84/7805) 1,08%. Triệu chứng hay gặp nhất gợi ý chảy máu sau mổ: tăng chu vi vòng cổ 41/84 (48,8%), khó thở 46/84 (54,8%), cảm giác đè ép vùng cổ 73/84 (86,9%), thể tích dẫn lưu trên 150ml 20/84 (23,8%), tất cả bệnh nhân đều có ít nhất từ hai triệu chứng trở lên[9]. Qua đó cho thấy thể tích dẫn lưu tăng không phải là dấu hiệu thường gặp để cảnh báo sớm chảy máu sau mổ. Hầu hết biến chứng này xảy ra trong vòng 2 - 6h đầu sau phẫu thuật[9] các dấu hiệu lâm sàng như khó thở, thể tích chu vi cổ, máu tụ dưới da giúp chẩn đoán sớm biến chứng này. Hơn nữa, thể tích dẫn lưu có thể bị giảm do tắc ống dẫn lưu khi máu cục hình thành. Nhiều tác giả cũng kết luận việc cầm máu kỹ trong mổ là yếu tố quan trọng nhất để hạn chế biến chứng này[5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp chảy máu sau mổ ở cả hai nhóm nghiên cứu và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về dấu hiệu chảy máu dưới da giữa hai nhóm.

Về biến chứng nói khàn và suy cận giáp không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Colak (2008)[8]. Mặc dù số lượng bệnh nhân ở nhóm không đặt dẫn lưu gặp biến chứng tụ dịch sau mổ (sau 1 tuần khám lại) cao hơn ở nhóm đặt dẫn lưu tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Không có trường hợp nào cần can thiệp chọc hút dịch.

Không có trường hợp nhiễm trùng vết mổ nào được ghi nhận trong nghiên cứu này. Tuy nhiên, theo Tian (2017) tỷ lệ nhiễm trùng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm đặt dẫn lưu sau mổ[10].

KẾT LUẬN

Phẫu thuật u tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu làm giảm thời gian nằm viện, thời gian phẫu thuật và không làm tăng biến chứng sau mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Hiếu (2015), Ung thư học, Nhà xuất bản y học.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68(6), 394 - 424.

3. Woods R.S.R., Woods J.F.C., Duignan E.S., et al. (2014). Systematic review and meta-analysis of wound drains after thyroid surgery. Br J Surg, 101(5), 446 - 456.
4. Schoretsanitis G., Melissas J., Sanidas E., et al. (1998). Does draining the neck affect morbidity following thyroid surgery?. Am Surg, 64(8), 778 - 780.
5. Hurtado Lopez L.M., López-Romero S., Rizzo-Fuentes C., et al. (2001). Selective use of drains in thyroid surgery. Head & neck, 23, 189 - 93.
6. Lee S.W., Choi E.C., Lee Y.M., et al. (2006). Is Lack of Placement of Drains After Thyroidectomy With Central Neck Dissection Safe? A Prospective, Randomized Study: The Laryngoscope, 116(9), 1632 - 1635.
7. Deveci U., Altintoprak F., Sertan Kapakli M., et al. (2013). Is the Use of a Drain for Thyroid Surgery Realistic? A Prospective Randomized Interventional Study. Journal of Thyroid Research, 2013, 1 - 5.
8. Colak T., Akca T., Turkmenoglu O., et al. (2008). Drainage after total thyroidectomy or lobectomy for benign thyroidal disorders. J Zhejiang Univ Sci B, 9(4), 319 - 323.
9. Wojtczak B., Aporowicz M., Kaliszewski K., et al. (2018). Consequences of bleeding after thyroid surgery - analysis of 7805 operations performed in a single center. Arch Med Sci, 14(2), 329 - 335.
10. Tian J., Li L., Liu P., et al. (2017). Comparison of drain versus no-drain thyroidectomy: a meta - analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol, 274(1), 567 - 577.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG DI CĂN HẠCH TIỀM ẨN TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP

NGUYỄN THỊ THU NHUNG[1], LÊ VĂN QUẢNG[2], NGUYỄN XUÂN HẬU[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá tình trạng di căn hạch tiềm ẩn của ung thư tuyến giáp được điều trị tại khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *146 BN UTTG chưa di căn hạch được phẫu thuật tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu mô tả hồi cứu.*

Kết quả: *100% BN ung thư tuyến giáp thể nhú; Tỷ lệ di căn hạch cổ tiềm ẩn 49.31%; Tỷ lệ di căn hạch nhóm VI, hạch cổ bên cùng bên (nhóm II, III, IV), đối bên lần lượt 45.9%, 23.3%, 4.1%. Di căn hạch nhóm VI là yếu tố nguy cơ di căn hạch cổ bên (p < 0,001). Các yếu tố nguy cơ độc lập của di căn hạch cổ: tuổi <45 (p = 0,024, OR = 2,313, 95% CI 1,106 - 4,837), giai đoạn u T3, T4 (p = 0,013, OR = , 95% CI).*

Kết luận: *UTTG thể nhú có tỷ lệ di căn hạch tiềm ẩn cao, đặc biệt là nhóm VI. Các yếu tố: tuổi <45, giai đoạn u T3, T4, có liên quan tới tình trạng di căn hạch cổ tiềm ẩn.*

Từ khóa: *Ung thư tuyến giáp, di căn hạch cổ tiềm ẩn, vét hạch dự phòng.*

ABSTRACT

Evaluating occult lymph node metastasis in thyroid cancer

Objectives: *To evaluate the occult cervical lymph node metastases status of thyroid cancer at Oncology and palliative care Department, Hanoi Medical University hospital.*

Subjects and Method: *Descriptive study on 146 patients of thyroid cancer, were treated by surgery at Oncology and palliative care Department, Ha Noi Medical University Hospital.*

Results: *All patients had postoperative histopathology as papillary thyroid carcinoma. The rate of occult cervical lymph node metastasis was 49.31%. In particular, the rate of group VI metastasis and lateral lymph nodes (group II, III, IV) in same side, contralateral side was 45.9%, 23.3%, 4.1%, respectively. Group VI lymph node metastasis is a risk factor of cervical lymph node metastasis (p<0,001). Probably independent risk factor of cervical lymph node metastasis include: age <45 (p = 0,024, OR = 2.313, 95% CI 1,106 - 4,837), stage of tumor T3, T4 (p = 0.013, OR = 6,183, 95% CI 5,378 - 6,228).*

Conclusions: *Papillary thyroid cancer has a high incidence of lymph node metastasis, especially group VI. Age <45, stage of tumor T3, T4 relative with occult cervical lymph node metastasis.*

Key words: *Thyroid cancer, occult lymph node metastasis, prophylactic neck lymph node dissection.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là ung thư phổ biến nhất trong ung thư các hệ nội tiết[1]. Tình trạng di căn hạch cổ của UTTG được quan tâm, là một yếu tố tiên lượng xấu, đặc biệt ở BN lớn tuổi[2]. Vét hạch cổ dự phòng giúp giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, giảm tỷ lệ và biến chứng khi phẫu thuật khi bệnh tái phát, tăng thời gian sống thêm không bệnh. Đồng thời vét hạch cổ dự phòng còn giúp đánh giá chính xác giai đoạn bệnh. Tuy nhiên, cũng có các ý kiến không ủng hộ việc vét hạch cổ dự phòng, do việc cải thiện thời gian sống thêm là không rõ ràng, đồng thời làm tăng biến chứng sau mổ đặc biệt là tổn thương dây thần kinh thanh quản quặt ngược, tuyến cận giáp.

[1] ThS.BSNT Đại học Y Hà Nội
[2] PGS.TS. Đại học Y Hà Nội
[3] TS. Đại học Y Hà Nội

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp, điều trị tại khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2017 đến tháng 1/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

BN được chẩn đoán UTTG trên nhuộm HE thông thường.

BN được chọn ở giai đoạn: cT_{1-4}, N_o, M_0, theo AJCC 2010.

Không sờ thấy hạch cổ trên khám lâm sàng và trên siêu âm hoặc trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác.

Phẫu thuật cắt tuyến giáp theo phác đồ, vét hạch cổ dự phòng nhóm VI và nhóm cổ bên II, III, IV hai bên.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không đáp ứng tiêu chuẩn trên.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Các chỉ số nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi, giới.

Tiền sử bản thân, gia đình.

Thời gian phát hiện bệnh.

Lý do vào viện.

Triệu chứng cơ năng: nuốt vướng, khàn tiếng, khó thở, đau vùng cổ.

Vị trí và tính chất u tuyến giáp:

- Vị trí u: Thùy phải, thùy trái, eo giáp, hai thuỳ.
- Số lượng u.
- Tính chất u: Mật độ, ranh giới, sự di động khối u, kích thước u, số lượng u, da trên.

Siêu âm tuyến giáp

- Số lượng u.
- Vị trí u: Thùy trái, thùy phải, eo giáp, cả 2 thuỳ giáp.
- Kích thước u (kích thước lớn nhất đo được).
- Cấu trúc u: U đặc, u nang, u hỗn hợp.
- Phân loại theo TIRADS

Xét nghiệm tế bào học u: Lành tính, ác tính, nghi ngờ.

Thể mô bệnh học.

Phân loại giai đoạn

Phân loại giai đoạn TNM theo AJCC 2010.

Mô bệnh học sau phẫu thuật

Đánh giá đặc điểm di căn hạch tiềm ẩn của ung thư tuyến giáp.

Xử lý số liệu

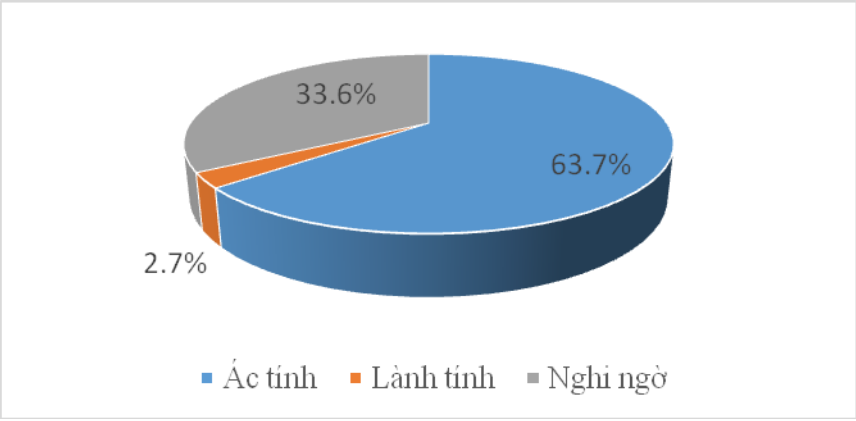
Phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ

Các yếu tố lâm sàng

Tuổi mắc bệnh trung bình là 40,07. Tỷ lệ nữ/nam = 8,1/1.

Khám sức khỏe định kì tình cờ phát hiện u tuyến giáp chiếm 78,8%.



Hình 1. *Kết quả chọc hút tế bào kim nhỏ FNA*

Nhận xét: Kết quả chọc tế bào ung thư chiếm 63,7%.

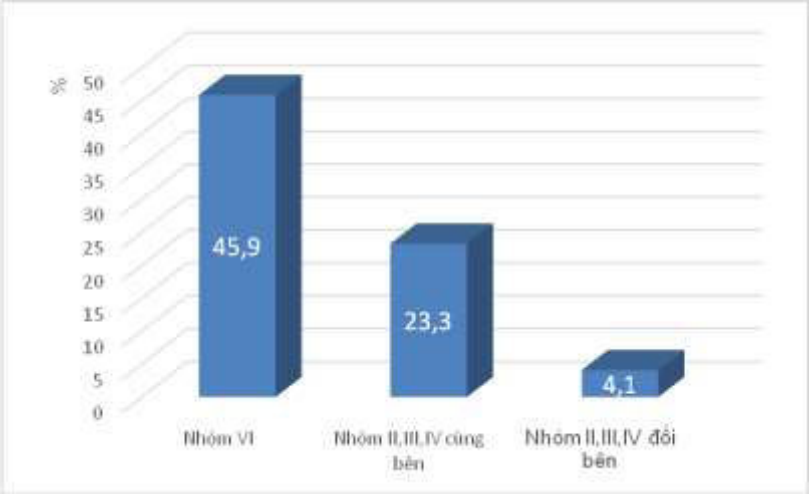
Tất cả BN đều có kết quả ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú trên mô bệnh học sau mổ.

Đặc điểm u	Số BN	Tỷ lệ (%)
Vị trí u (N = 146)		
Thùy phải	66	45,2
Thùy trái	63	43,2
Eo giáp	5	3,4
Hai thùy	12	8,2
Số lượng (N = 146)		
1 u	112	76,7
≥2 u	34	23,3
TIRADS (N = 146)		
2	2	1,4
3	6	4,1
4a	31	21,2
4b	58	39,7
4c	40	27,4
5	9	6,2

Bảng 1. *Kết quả siêu âm tuyến giáp*

Nhận xét: Chủ yếu BN có 1 u, 76.7%. Phân loại chủ yếu TIRADS 4 chiếm 88.3%.

Tình trạng di căn hạch và các yếu tố liên quan



Hình 2. *Tỷ lệ di căn các nhóm hạch*

Nhận xét: Tỷ lệ di căn hạch cổ tiềm ẩn 49.31%; tỷ lệ di căn hạch nhóm VI là cao nhất chiếm 45.9%. Tỷ lệ di căn nhóm hạch cảnh đối bên là thấp nhất 4.1%.

Cổ bên Nhóm 6	Không di căn	Có di căn	Tổng
Không di căn	74 (93,7%)	5 (6,3%)	79 (100%)
Có di căn	37 (55,2%)	30 (44,8%)	67 (100%)
Tổng	**111 (76%)**	**35 (24%)**	**146 (100%)**

Bảng 2. *Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ nhóm VI và hạch cổ bên*

Nhận xét: BN có hạch nhóm VI di căn có tỷ lệ di căn hạch cổ bên cao hơn hẳn so với nhóm không di căn hạch nhóm 6, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001, OR = 12, 95% CI 4,3 - 33,47).

Chỉ số	Odds Ratio	95% CI	P
Tuổi (<45)	2,313	1,106 - 4,837	0,024
Giới (nam)	0,402	0,132 - 1,222	0,099
Kích thước u (>10mm)	3,381	0,877 - 13,014	0,063
Giai đoạn u (T3,T4)	6,183	5,378 - 6,228	0,013
Số lượng u	0,625	0,3 - 1,418	0,278

Bảng 3. *Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng di căn hạch*

Nhận xét: Các yếu tố nguy cơ đến tình trạng di căn hạch cổ: tuổi <45 (p = 0,024, OR = 2,313, 95%CI 1,106 - 4,837), giai đoạn u T3, T4 (p = 0,013, OR =, 95%CI). Tỉ lệ di căn hạch ở bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ (68.8% so với 58.6%), tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p = 0,099, OR = 0,402. Tỉ lệ di căn hạch của nhóm

bệnh nhân có kích thước u >10mm, cao hơn so với nhóm ≤ 10mm (47%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,063.

BÀN LUẬN

Di căn hạch cổ xảy ra sớm và thường gặp ở BN UTTG, đặc biệt là UTTG thể biệt hóa. Tỷ lệ di căn hạch cổ thay đổi từ 20% đến 90%, tùy thuộc và phương pháp phát hiện hạch[3]. Di căn hạch là một yếu tố tiên lượng độc lập với tái phát tại vùng. Hiện tại hầu hết các tác giả thống nhất di căn hạch cổ không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm OS, mục tiêu hàng đầu đánh giá hiệu quả điều trị UTTG hiện tại là tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng.

Về tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi, lứa tuổi hay gặp là từ 15 - 45, chiếm 70.5%. Theo Hoàng Huy Hùng (2016), lứa tuổi hay gặp là 15 - 45 tuổi, chiếm tỷ lệ 54.1%[4]. UTTG có thể gặp ở mọi lứa tuổi khác nhau, tuổi mắc bệnh là một trong các yếu tố tiên lượng bệnh. Việc chẩn đoán BN chủ yếu ở độ tuổi 15 - 45 như trong nghiên cứu của chúng tôi là dấu hiệu tốt về tỷ lệ đáp ứng điều trị và OS cho BN.

Về giới, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ là khoảng 8.1/1, cao hơn so với các kết quả nghiên cứu khác, tuy nhiên vẫn thể hiện UTTG hay gặp ở nữ hơn nam.

Về triệu chứng lâm sàng, triệu chứng tự sờ thấy u và nuốt vướng là hay gặp nhất, chiếm 48.4% và 41.9%; triệu chứng nói khàn và đau vùng cổ ít gặp.

Về đặc điểm của u trên lâm sàng và cận lâm sàng

Tỷ lệ gặp u giáp thùy phải, trái, eo giáp, cả hai thùy lần lượt là 45.2%, 43.2%, 3.4% và 8.2%; kích thước u trung bình là 9 ± 6.5mm.

Tất cả các BN đều được chọc hút kim nhỏ trước điều trị, trong đó có 63.7% có kết quả ác tính, 33.6% nghi ngờ và 2.7% BN có kết quả lành tính. Các BN có kết quả lành tính thường có nguy cơ ác tính khoảng 0 - 3%, khuyến cáo theo dõi định kì bằng siêu âm và FNA, tuy vậy, các BN này đều có hình ảnh siêu âm nghi ngờ cao, TIRADS 4 nên chúng tôi vẫn tiến hành phẫu thuật Kết quả cho thấy giá trị cao của FNA trong chẩn đoán UTTG, đồng thời sự phối hợp chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh và lâm sàng là rất quan trọng trong việc quản lý bệnh lý u giáp[5].

Về mô bệnh học, tất cả 146 BN đều có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trước, đồng ý với kết luận UTTG hay gặp nhất là thể nhú.

Về đặc điểm di căn hạch tiềm ẩn

Tổng số hạch vét được trung bình là 20 ± 9.04 hạch, số lượng hạch vét được nhiều nhất là 64 hạch, ít nhất là 4 hạch.

Tỉ lệ di căn hạch: theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn hạch tiềm ẩn là 49.31%, tỷ lệ này theo Lê Văn Quảng (2019) là 10,4%[6], Hoàng Huy Hùng (2016) là 53%, Yan DG là 77.4%[7].

Theo Yan D.G và cộng sự, với BN UTTG thể nhú, tỷ lệ di căn hạch tiềm ẩn theo các nhóm lần lượt là VI 62.3%, II 18.9%, III 52.8%, IV 30.2%[7]. Theo chúng tôi, tỷ lệ di căn hạch nhóm VI, cổ bên (nhóm II, III, IV) cùng bên, đối bên lần lượt là 45.9%, 23.3%, 4.1%.

Di căn hạch trong UTTG thường theo tuần tự, bắt đầu từ nhóm VI, đến nhóm hạch cùng bên với u, sau đó mới đến hạch đối bên với u, tỷ lệ di căn hạch nhảy cóc ít.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 67 trường hợp vừa có di căn hạch nhóm VI và nhóm hạch cổ 2 bên, các BN có số lượng hạch di căn nhóm VI có tỷ lệ di căn hạch cổ bên cao hơn so với các BN không di căn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Chen R (2012) nghiên cứu trên 106 BN chỉ ra số lượng di căn hạch nhóm VI từ 2 hạch trở lên là yếu tiên lượng độc lập cho di căn hạch cổ bên, p < 0,001[7]. Đây cũng nên là một cân nhắc về việc liệu có nên thực hiện thường quy vét hạch cổ bên chọn lọc khi có ≥3 hạch nhóm trung tâm di căn, tuy nhiên, các nghiên cứu còn chưa đủ lớn, ATA 2009, ETA 2006, LATS 2009 không khuyến cáo vét hạch cổ nhóm cổ bên dự phòng, nhưng BTA 2014 và JSTS/JAES có cân nhắc vét hạch cổ bên dự phòng trong một số trường hợp.

Chúng tôi cũng nghiên cứu tìm ra các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tình trạng di căn hạch cổ. Theo Sun W (2015) dựa trên dữ liệu của PUBMED và SCIE, các yếu tố ảnh hưởng làm tăng nguy cơ di căn hạch ở BN UTTG thể nhú cN0 là: tuổi < 45, giới nam, đa ổ, kích thước u >2cm, u eo giáp hoặc cực dưới, xâm lấn mạch bạch huyết, phá vỡ vỏ, xâm lấn mạch máu. Khối u hai thùy và viêm tuyến giáp không liên quan đến di căn hạch ở BN cN0[9]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, yếu tố tuổi <45 (p = 0,024) và giai đoạn u T3, T4 (p = 0,013) là có ảnh hưởng rõ ràng đến tình trạng di căn hạch tiềm ẩn, các yếu tố như giới nam, kích thước u >10mm, đa u ảnh hưởng đến di căn hạch nhưng số liệu chưa có ý nghĩa thống kê.

KẾT LUẬN

Tỉ lệ di căn hạch tiềm ẩn ở các BN UTTG giai đoạn sớm là cao, chiếm 49.31%, trong đó, tỷ lệ di căn hạch nhóm VI là 45.9%. Các yếu tố ảnh hưởng

đến tình trạng di căn hạch là tuổi <45, u giai đoạn T3, T4. Khuyến cáo vét hạch cổ trung tâm dự phòng ở các BN UTTG cN0, đặc biệt là các BN có đặc điểm trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. và cộng sự. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 68(6), 394 - 424.
2. Nixon I.J., Wang L.Y., Palmer F.L. và cộng sự. (2014). The impact of nodal status on outcome in older patients with papillary thyroid cancer. Surgery, 156(1), 137 - 146.
3. Rotstein L. (2009). The role of lymphadenectomy in the management of papillary carcinoma of the thyroid. J Surg Oncol, 99(4), 186 - 188.
4. Hoàng Huy Hùng (2016), "Đánh giá di căn hạch của ung thư biểu mô tuyến giáp", Luận văn Bác sĩ Nội trú, Đại học Y Hà Nội.
5. Braga M., Cavalcanti T.C., Collaço L.M. và cộng sự. (2001). Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab, 86(9), 4089 - 4091.
6. Lê Văn Quảng và Ngô Quốc Duy (2019). Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng di căn hạch nhóm 6 ở bệnh nhân vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú giai đoạn cN0. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 92 - 97.
7. Yan D., Zhang B., An C. và cộng sự. (2011). [Cervical lymph node metastasis in clinical N0 papillary thyroid carcinoma]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 46(11), 887 – 891.
8. Chen R., Wei T., Zhang M. và cộng sự. (2012). [Lateral neck lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 47(8), 662 - 667.
9. Sun W., Lan X., Zhang H. và cộng sự. (2015). Risk Factors for Central Lymph Node Metastasis in CN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta - Analysis. PloS One, 10(10), e0139021.

UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ TỦY DI CĂN HẠCH CỔ NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

NGUYỄN VĂN ĐĂNG[1], NGÔ THANH TÙNG[1], NGUYỄN VIỆT ANH[1], NGUYỄN VĂN HÙNG[1]

TỔNG QUAN

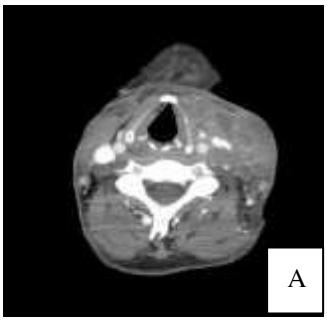
Ung thư tuyến giáp thể tủy (MTC) chiếm khoảng 1.7% trong các bệnh lý ác tính của tuyến giáp. Trong đó 15 - 25% số trường hợp liên quan đến di truyền. Phẫu thuật vẫn là ưu tiên hàng đầu cho những bệnh nhân còn chỉ định. Trong đó di căn hạch cổ trung tâm và hạch cổ bên là một trong những yếu tố phát hiện bệnh. Việc vét bỏ hạch sẽ làm tăng thời gian kiểm soát bệnh, bởi đó hiểu biết về giải phẫu hạch cổ và diễn biến tự nhiên của ung thư giáp thể tủy sẽ giúp ích rất nhiều cho các nhà lâm sàng trong điều trị và tiên lượng bệnh nhân.

Từ khóa: *Ung thư giáp thể tủy, di căn hạch cổ.*

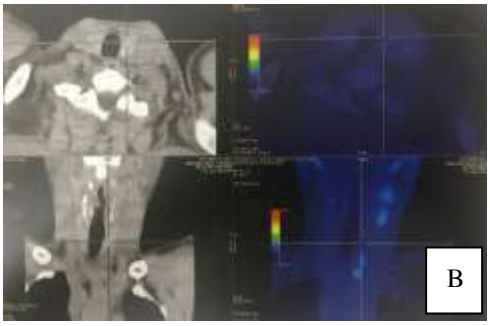
CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam 52 tuổi, vào viện vì nổi hạch cổ 2 bên. Khám lâm sàng nhiều hạch cổ nhóm VI và dọc cơ ức đòn chũm 2 bên, hạch lớn nhất kích thước khoảng 3cm nhóm III bên trái mật độ chắc, còn di động được. Nội soi tai mũi họng, nội soi thực quản, dạ dày, đại tràng, siêu âm bụng, X-quang ngực không phát hiện bất thường. Bệnh nhân đã được sinh thiết hạch chẩn đoán. Giải phẫu bệnh cho kết quả hạch di căn carcinoma. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho kết quả dương tính với CK7, TTF-1, Synaptopysin, NSE, CD56, S100 và âm tính với các marker CK20, CDX2, P63, Chromogranin. Bệnh nhân được hội chẩn lại tiêu bản và chụp cắt lớp vi tính lồng ngực loại trừ một khối u phổi và đồng thời chụp PET-CT đánh giá. Kết quả hội chẩn theo dõi khối u thần kinh nội tiết hướng tới nguồn gốc từ tuyến giáp. Bệnh nhân được siêu âm đánh giá kĩ lại tuyến giáp và làm xét nghiệm calcitonin, CEA huyết thanh. Kết quả siêu âm phát hiện nhân thùy trên bên trái tuyến giáp kích thước 1.2cm, nhiều hạch cổ 2 bên tương ứng với vị trị tăng bắt FDG trên PET-CT (SUV = 3.1). Bệnh nhân được chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) nhân thùy trên trái tuyến giáp, kết quả FNA hướng tới một carcinoma tuyến giáp thể tủy (MTC) với hình ảnh các tế bào có nhân tròn, không đều, hình nhân kì quái, bào tương rộng xếp thành đám nhỏ và rời rạc, nhân nhiễm sắc dạng muối tiêu. Kết quả này phối hợp với tăng calcitonin huyết thanh >2000pg/ml (bình thường <9.5pg/ml) và CEA 250ng/ml (bình thường <5ng/ml) đã giúp xác lập chẩn đoán trước mổ một ung thư giáp thể tủy di căn hạch. Bệnh nhân được tiến hành cắt tuyến giáp toàn bộ tuyến giáp cùng vét hạch cổ hai bên. Trong mổ xác định u thùy trên trái tuyến giáp kích thước 1 x 1.2cm chưa phá vỏ, nhiều hạch cổ kích thước to nhỏ khác nhau, phá vỏ, xâm lấn tổ chức xung quanh. Giải phẫu bệnh sau mổ cho hình ảnh carcinoma thể tủy với hình ảnh vi thể các tế bào tròn đều, bào tương rộng, hạt nhân ưu toan, các tế bào sắp xếp dạng ổ, nhú và giả tuyến trên nền chất dạng tinh bột ưa toan. Nhuộm calcitonin bào tương trên khối u nguyên phát cho kết quả dương tính. Bệnh nhân lấy được 30 hạch cổ trong đó có 14/15 hạch cổ nhóm VI di căn và 5/15 hạch cổ bên di căn carcinoma thể tủy. Bệnh nhân tiếp tục được tia xạ hậu phẫu giường u và vị trí hạch cổ 2 bên với liều 66Gy.

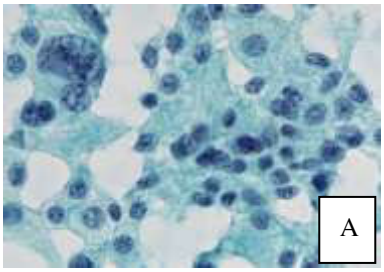
[1] Bệnh viện K Trung Ương



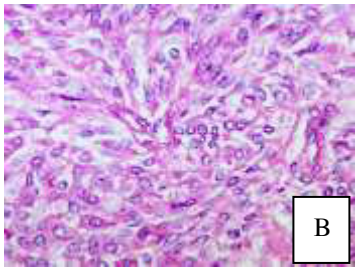
Hình 1A. *Hạch cổ trái trên chụp cắt lớp vi tính*



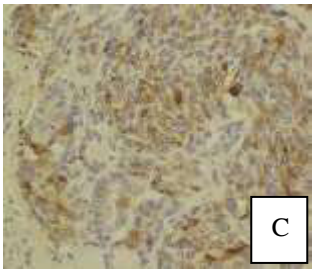
Hình1B. *PET-CT của bệnh nhân*



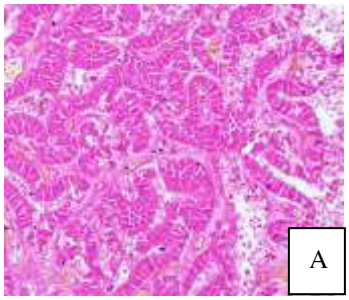
Hình 2A. *FNA với nhân kì quái và chất nhiễm sắc dạng muối tiêu*



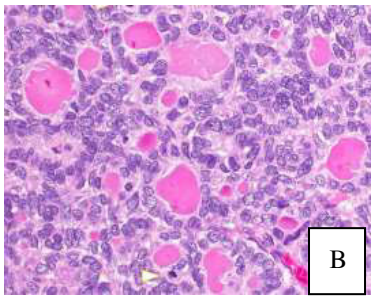
Hình 2B. *Hình ảnh HE u giáp*



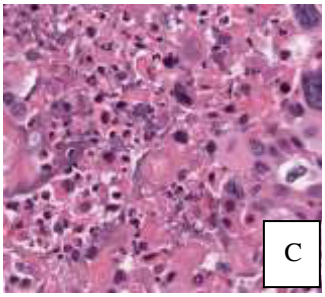
Hình 2C. *HMMD dương tính với Calcitonin*



Hình 3A. *Ung thư giáp thể nhú*



Hình 3B. *Ung thư giáp thể nang*



Hình 3C. *Ung thư giáp thể kém biệt hóa*

BÀN LUẬN

Ung thư giáp thể tủy (MTC) chiếm 1.7% trong các ung thư giáp phát hiện tại Mỹ[1]. Khối u phát triển từ các tế bào C tuyến giáp, nơi sản xuất calcitonin. 80% MTC xảy ra độc lập nhưng đôi khi cũng liên quan đến một số hội chứng di truyền MEN 2A (Sipple syndrome), MEN 2B (Wagenmann-Froboese syndrome) và MTC gia đình (FMTC)[1]. Các hội chứng di truyền này thường liên quan đến đột biến gen tiền ung thư RET, nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 10[2]. Theo khuyến cáo của ATA, tất cả những bệnh nhân mới được chẩn đoán tăng sản tế bào C tuyến giáp nên được làm xét nghiệm đột biến gen RET[3], đặc biệt tại các vị trí exon 10, 11, 13, 16 của gen. MTC thường biểu hiện từ 40 - 60 tuổi, nếu có liên quan đến đột biến gen thường sẽ biểu hiện sớm hơn. Bệnh nhân của chúng tôi chẩn đoán bệnh lúc 52 tuổi với xét nghiệm tăng cả CEA và calcitonin huyết thanh. Tăng nồng độ CEA thể hiện tăng hoạt

động chuyển hóa đã được xác định bằng PET - CT có tăng hấp dược chất phóng xạ tại thùy trái tuyến giáp, hạch cổ trước cũng như hạch cổ bên. Siêu âm cũng đã xác định được nhân thùy trái tuyến giáp kích thước 1.2cm tương ứng với vị trí tăng chuyển hóa. Ở giai đoạn sớm, đa số các bệnh nhân không có triệu chứng. Ở giai đoạn muộn bệnh nhân thường xuất hiện tiêu chảy do tăng nồng độ calcitonin máu[4]. Mặc dù nồng độ calcitonin >2000pg/ml nhưng bệnh nhân của chúng tôi không có triệu chứng này. Có 2 - 4% số bệnh nhân xuất hiện hội chứng Cushing do tăng tiết ACTH. Chọc hút tế bào kim nhỏ (FNA) giúp xác định chẩn đoán trước mổ[4]. Với độ nhạy của xét nghiệm là từ 50 - 80% và được gia tăng khi kết hợp với xét nghiệm calcitonin huyết thanh. Vì vậy khi có nghi ngờ MTC thì nên được làm xét nghiệm calcitonin[5]. Hình ảnh trên FNA thường là các tế bào kém liên kết, hình thoi và có dạng biểu mô[4]. Đôi khi có dạng tế bào khổng lồ, tế bào sáng hoặc giống với ung thư biểu mô tế bào nhỏ. Nhân thường lệch tâm, chất nhiễm sắc dạng muối tiêu giống với các ung thư thần kinh nội tiết khác (hình 2A). Hình ảnh vi thể trên nhuộm HE thường có các tế bào hình tròn hoặc đa giác, sắp xếp trong các tổ, dây hoặc đám, dải. Các hạt nhân tròn với chất nhiễm sắc thô và không đều (hình 2B). Nhìn chung dạng u này thường có chỉ số phân bào thấp và trong bào tương thường chứa các hạt amyloid với thành phần có chứa chất tiết calcitonin (Hình 2C). Khác với các khối u ung thư giáp thể biệt hóa như thể nhú thường cho hình ảnh vi thể với các tuyến bắt màu đậm với nhiều nhú lồi vào lòng tuyến và các trục liên kết mảnh (Hình 3A). Còn trong ung thư giáp thể nang thường tạo thành nhiều hình nang tuyến giống nang tuyến bình thường với tế bào trụ cao, nhiều hang, bào tương sáng ít chất chế tiết và có thể thấy được hình ảnh u xâm nhập vỏ, mạch máu (Hình 3B). Đối với ung thư giáp kém biệt hóa những tế bào thường nhỏ, kém biệt hóa dễ nhầm với hình ảnh các tế bào u lympho ác tính (Hình 3C). Chuẩn đoán được xác định khi nhuộm hóa mô miễn dịch với calcitonin, chromogranin và CEA. Thyroglobulin thường âm tính giống như trường hợp bệnh nhân của chúng tôi. Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán trước mổ bằng khám lâm sàng, siêu âm tuyến giáp và hạch cổ, FNA, xét nghiệm CEA và calcitonin huyết thanh và được khẳng định lại sau mổ bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với calcitonin trên mẫu bệnh phẩm u. Nồng độ calcitonin huyết thanh trước mổ có liên quan tới đáp ứng bệnh sau mổ. Cohen và cộng sự báo cáo 45 trường hợp bệnh nhân có nồng độ calcitonin < 50pg/mL thì 44 có nồng độ bình thường sau mổ. Trong đó chỉ có 50/120 số bệnh nhân có calcitonin trở về bình thường sau mổ khi calcitonin >50pg/ml[6]. Bệnh nhân của chúng tôi có calcitonin trước mổ >2000pg/ml và sau mổ xuống còn 600pg/ml. Machens và cộng sự báo cáo 62% số bệnh nhân không có di căn hạch có calcitonin bình thường sau mổ trong khi nhóm có di căn hạch thì tỉ lệ này chỉ là 10%. FDG-PET/CT hoặc F-DOPA-PET/CT được khuyến cáo để phát hiện các tổn thương di căn xa[2]. ATA và NCCN đều đồng thuận rằng điều trị của MTC vẫn là phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ và vét hạch do tính chất ác tính và không đáp ứng với điều trị I131. MTC di căn hạch rất sớm với tỉ di căn hạch nhóm VI là 81%, di căn hạch cổ cùng bên là 81% và di căn hạch cổ đối bên là 44% ngay cả ở giai đoạn còn khu trú một bên của tuyến giáp[7]. Nồng độ calcitonin trước mổ >20pg/ml liên quan đến di căn hạch cổ cùng bên và >50pg/ml liên quan đến di căn hạch cổ đối bên. Bệnh nhân của chúng tôi có calcitonin trước mổ >2000pg/ml và giải phẫu bệnh có di căn hạch nhóm VI cũng như hạch cổ cùng bên và đối bên. Xạ trị chiếu ngoài (EBRT) được áp dụng cho những bệnh nhân không thể lấy hết tổn thương và những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao như còn tổn thương R1, u hoặc hạch phá vỏ. Xạ trị giúp kiểm soát bệnh tại chỗ với liều khuyến cáo từ 60Gy đến 66Gy vào giường u và liều cao hơn có thể được áp dụng nếu còn tổn thương sau phẫu thuật. Theo dõi bằng nồng độ calcitonin và CEA tại thời điểm sau phẫu thuật 3 tháng được khuyến cáo. Nếu calcitonin < 150pg/ml và khám lâm sàng, siêu âm không phát hiện bệnh thì bệnh nhân sẽ được tái khám mỗi 6 tháng. Ngược lại, cần chú ý tìm tổn thương thứ phát. Trong đó gan là cơ quan hay di căn của MTC, chiếm 45% các bệnh nhân giai đoạn tiến triển. Sự kết hợp của cả CEA và calcitonin trong theo dõi là tăng độ nhậy và độ đặc hiệu[8]. Tần suất theo dõi cũng như chỉ định xét nghiệm nên phụ thuộc và nồng độ calcitonin và CEA. Nếu bệnh nhân có nồng độ calcitonin sau mổ ổn định trong khoảng 150ml - 300pg/ml thì nên làm siêu âm định kì hàng năm. Cắt lớp vi tính toàn thân được khuyến cáo khi calcitonin từ 399pg/mL tới 650pg/mL. PET-CT cũng nên được xem xét khi nồng độ calcitonin trên 500pg/ml[9]. Xạ hình xương là hữu ích và nên được tiến hành khi điều kiện cho phép.

KẾT LUẬN

MTC là một khối u hiếm gặp. Phẫu thuật là ưu tiên hàng đầu ở những bệnh nhân còn chỉ định. Tính chất di căn hạch cổ sớm là đặc điểm đặc trưng của bệnh, điều đó giải thích cho vai trò quan trọng của phẫu thuật. Lấy được hạch cổ di căn ảnh hưởng lớn tới kết quả điều trị, hiểu biết về giải phẫu tự nhiên và quá trình di căn hạch cổ trong MTC giúp các nhà lâm sàng kiểm soát bệnh tốt hơn. Ngoài ra vai trò của xạ trị chiếu ngoài trong kiểm soát bệnh tại chỗ cũng đã được nghiên cứu. Vẫn cần nhiều hơn nữa các nghiên cứu để tìm ra phương án điều trị

hiệu quả cho các trường hợp MTC không phẫu thuật được hoặc kháng với điều trị trước đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015; 25(6): 567 - 610.
2. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum Mol Genet. 1993; 2 (7): 851 - 6.
3. Ha EJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kang SY. US Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Malignancy: Diagnostic Performance of Seven Society Guidelines Applied to 2000 Thyroid Nodules. Radiology. 2018; 287 (3): 893 - 900.
4. Rodrigo Arrangoiz, Fernando Cordera, David Caba, Eduardo Moreno, Enrique Luque de-Leon, Manuel Munoz. Medullary Thyroid Carcinoma Literature Review and Current Management. J Clin Endocrinal and Diabetes. 2018.
5. Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Takamura Y, Amino N, Hirokawa M. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. Thyroid. 2007; 17 (7): 635 - 8.
6. Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85 (2): 919 - 22.
7. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. Ann Surg. 1999; 229(6): 880 - 7.
8. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured metaanalysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72 (4): 534 - 42.
9. Ong SC, Schoder H, Patel SG, Tabangay-Lim IM, Doddamane I, Gonen M, et al. Diagnostic accuracy of 18F - FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. J Nucl Med. 2007; 48 (4): 501 - 7.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT TOÀN BỘ TUYẾN GIÁP – NẠO VÉT HẠCH CỔ TRONG UNG THƯ TUYẾN GIÁP TẠI BỆNH VIỆN VIỆT TIỆP HẢI PHÒNG

LÊ MINH QUANG[1], NGUYỄN BÁ MẠNH[2], TRẦN ANH CƯỜNG[3], ĐỖ ĐÌNH TOÀN[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *30 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2019. Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu kết hợp hồi cứu.*

Kết quả: *Tuổi trung bình 46,12 ± 13,5. Kích thước u trung bình 1,31 ± 0,72cm, u xâm lấn bao giáp và cấu trúc lân cận 20%. Biến chứng khàn tiếng tạm thời 16,7%, tê tay tạm thời 36,7 %. Có 1 trường hợp rò dưỡng chấp.*

Kết luận: *Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ là phẫu thuật tương đối an với tỷ lệ biến chứng chấp nhận được. Vét hạch cổ nên áp dụng cho cả bệnh nhân UTTG giai đoạn sớm với kích thước u nhỏ và chưa xâm lấn.*

Từ khóa: *Thyroid cancer, total thyroidectomy, neck lymph node dissection.*

ABTRACT

Evaluating the results of total thyroidectomy and neck lymph node dissection in Hai Phong Oncology Center

Purpose: *Evaluating the results of total thyroidectomy and neck lymph node dissection at Oncology Center of Viet Tiep Hospital.*

Subjects and Methods: *30 patients with thyroid cancer were operated radically with total thyroidectomy and lymph node dissection at Oncology center of Viet Tiep hospital from 2018 - 2019.*

Results: *mean age: 46,12 ± 13,5. The mean of thyroid tumor size is 1,31 ± 0,72cm, 20% invasive tumors. The major postoperative complications are transient hoarse voice and transient hypocalcemia with the ratio of 16,7% and 36,7%. There is a patient with chyle leak.*

Conclusion: *Total thyroidectomy and neck lymph node dissection in thyroid cancer brings high efficiency and acceptable complications rate. Lymph nodes dissection should apply with all of thyroid cancer patients including early stage*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là loại ung thư là bệnh lý ác tính thường gặp, chiếm 90% bệnh nhân ung thư tuyến nội tiết và khoảng 1% các loại ung thư. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính ung thư tuyến giáp. Hiện nay kỹ thuật mổ có nhiều cải tiến nhưng vẫn còn nhiều biến chứng trong kỹ thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Việc nạo vét hạch cổ sau cắt toàn bộ tuyến giáp trong UTTG giai sớm với u kích thước nhỏ, chưa có xâm lấn còn gây nhiều tranh cãi. Tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng, chúng tôi tiến hành cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ là phẫu thuật tiêu chuẩn cho tất cả bệnh nhân bị UTTG. Tuy vậy

[1] PGS.TS. Giám đốc Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng

[2] BS. Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng

[3] TS. Giám đốc Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng

cho đến nay chưa có nghiên cứu đánh giá kết quả của phương pháp này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu:

Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân được chẩn đoán UTTG và phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ từ 1/2018 đến 6/2019 tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Quy trình thực hiện

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp nguyên phát được lựa chọn vào nghiên cứu được thực hiện theo các quy trình sau:

Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học.

Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ.

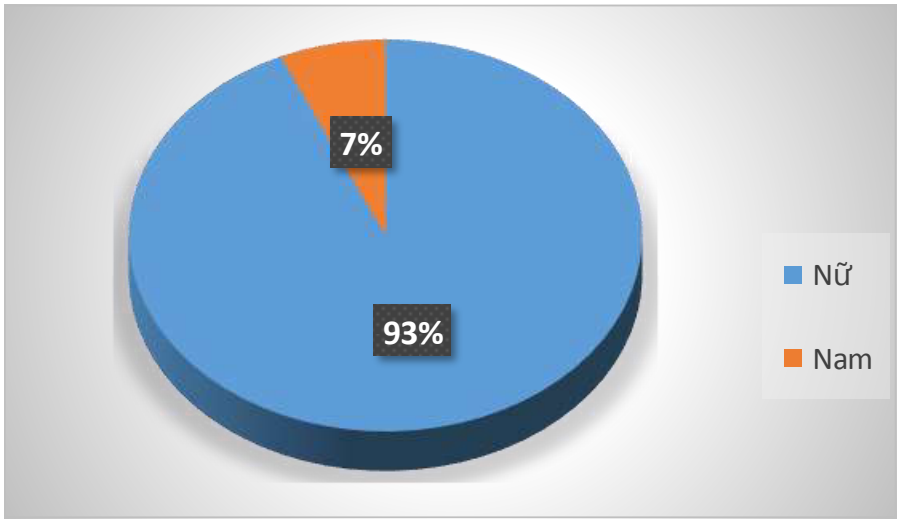
Theo dõi các biến chứng sau mổ, kết quả ung thư học.

Xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng



Biểu đồ 1. *Phân bố theo giới*

Đa số bệnh nhân là nữ giới chiếm 93,3%.

Bảng 1. *Phân bố nhóm tuổi*

Nhóm tuổi	≤ 20	21 - 40	41 - 60	>60	Tổng
N	0	13	12	5	30
Tỷ lệ %	0	43,3	40	16,7	100

Độ tuổi trung bình: 46,12 ± 13,5, hay gặp nhất ở lứa tuổi 21 - 40.

Tuổi nhỏ nhất: 23, tuổi lớn nhất: 71.

Bảng 2. *Kích thước u*

Kích thước u	0 - 1cm	1,1 - 2cm	2,1 - 4cm	Trung bình cm
N	13	13	4	1,31 ± 0,72
Tỷ lệ %	43,3	43,3	13,4	

Kích thước u giáp chủ yếu ≤ 2cm chiếm 86,6%.

Bảng 3. *Các cấu trúc bị u xâm lấn*

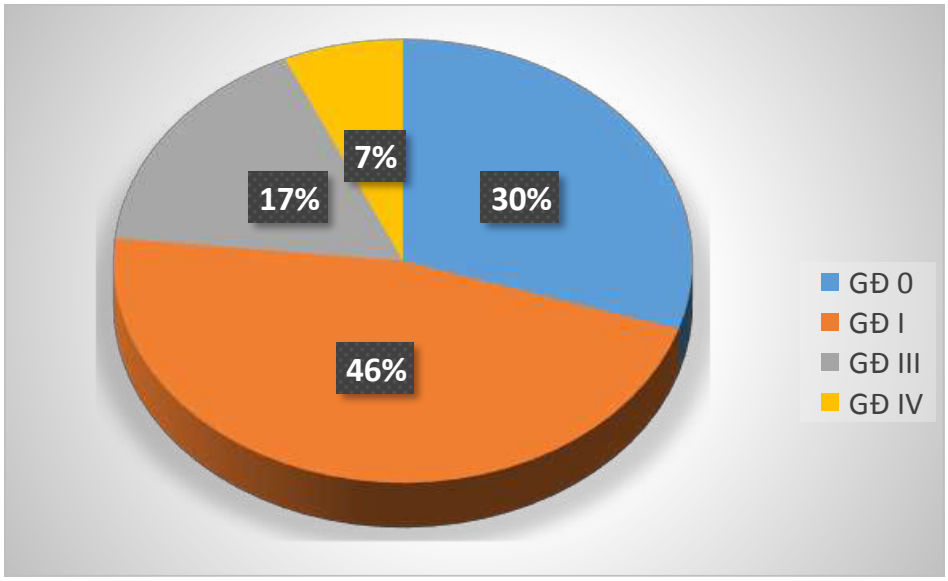
Đặc điểm u xâm lấn		N	Tỷ lệ%
Có xâm lấn (%)	Vỏ bao giáp	5	16,7
	Cơ trước giáp	1	3,3
	Khí quản	0	0
	TK thanh quản quặt ngược	0	0
Không xâm lấn		24	80
Tổng		**30**	**100**

Bệnh nhân chủ yếu có khối u giáp không xâm lấn xung quanh chiếm 80%.

Bảng 4. *Đặc điểm mô bệnh học*

Mô bệnh học	N	Tỷ lệ %
UTBM thể nhú	28	93,3
UTBM khác	2	6,7
Tổng	**30**	**100**

Đa số bệnh nhân là ung thư tuyến giáp thể nhú chiếm 93,3%.



Biểu đồ 2. *Giai đoạn bệnh*

Bệnh nhân chủ yếu phát hiện bệnh ở giai đoạn I.

Kết quả phẫu thuật

Bảng 5. *Xử trí nạo vét hạch cổ*

Nạo vét hạch cổ	N	Tỷ lệ
1 bên	23	76,7
2 bên	7	23,3
Tổng	**30**	**100**

Đa số các trường hợp là vét hạch cổ 1 bên chiếm 76,7%.

Bảng 6. *Di căn hạch theo kích thước u*

Kích thước u	Di căn hạch	Không di căn hạch	
0 - 1cm	2	11	P = 0,025
1,1 - 2cm	5	8	
2,1 - 4cm	3	1	
Tổng	**10**	**20**	

Kích thước u càng lớn tỷ lệ di căn hạch càng cao, có 2 trường hợp (6,6%) u <1cm nhưng vẫn có di căn hạch.

Bảng 7. *Biến chứng trong và sau mổ*

Biến chứng		N	Tỷ lệ
Chảy máu		1	3,3
Tổn thương bó mạch cảnh		0	0
Nhiễm trùng		1	3,3
Rò dưỡng chấp		1	3,3
Khàn tiếng	Tạm thời	5	16,7
	Vĩnh viễn	0	0

Hạ calci	Tạm thời	11	36,7
	Vĩnh viễn	0	0

Biến chứng chủ yếu là hạ calci máu tạm thời chiếm 36,7% và khàn tiếng tạm thời chiếm 16,7%. Có 1 trường hợp rò dưỡng chấp (3,3%).

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân UTTG được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng từ 1/2018 đến 06/2019, chúng tôi nhận thấy:

UTTG gặp ở mọi lứa tuổi cả nam và nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nữ rất cao 93,3%. Theo y văn, tỷ lệ bệnh ở nữ gấp từ 2 đến 3 lần nam giới. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ nữ nam cao hơn y văn và tương đồng so với các tác giả trong nước.

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 46,12 ± 13,5, trong đó nhóm tuổi mắc cao nhất là từ 21 - 40 (43,3%). Chúng tôi phẫu thuật cho bệnh nhân lớn tuổi nhất là 71, nhỏ nhất là 23. Điều này cho thấy phạm vi phân bố về lứa tuổi rất rộng của UTTG.

Về kích thước khối u, trong nghiên cứu của chúng tôi thay đổi từ 1 - 3cm, trung bình 1,31 ± 0,72cm, đa số kích thước u < 2cm chiếm tỷ lệ cao nhất 86,6%, tỷ lệ u có kích thước nhỏ ≤ 1cm có 13 trường hợp chiếm 43,3%. Trong nghiên cứu của Trần Minh Khởi kích thước u <1cm (38,6%), từ 1 - 4cm (30,7%), 14,9% kích thước u > 4. Kích thước u giáp theo Nguyễn Hữu Hòa thay đổi từ 0,4 - 13cm, trung bình 2,9cm, đa số là 2 - 4cm chiếm 45,5%. Như vậy kích thước u của chúng tôi có nhỏ hơn các nghiên cứu khác, chứng tỏ bệnh nhân ngày càng được phát hiện sớm, được chẩn đoán sớm bằng chọc hút tế bào dưới hướng dẫn của siêu âm.

Trong nghiên cứu có 20% có u xâm lấn vỏ bao hoặc cấu trúc lân cận. Trong đó, xâm lấn vỏ bao tuyến giáp là 5 trường hợp chiếm 16,7%, xâm lấn cơ trước giáp là 1 trường hợp chiếm 3,3%, không có trường hợp nào xâm lấn khí quản, thực quản, thần kinh thanh quản quặt ngược. Theo Trần Minh Khởi nghiên cứu ở tất cả các giai đoạn UTTG dạng nhú có 46,1% u xâm lấn vỏ bao hoặc cấu trúc lân cận. Theo y văn, xâm lấn cấu trúc lân của UTTG nói chung khoảng 10%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng theo y văn vì đối tượng của chúng tôi có nhiều bệnh nhân giai đoạn sớm với kích thước u nhỏ. Xâm lấn là yếu tố tiên lượng xấu và bệnh thường gặp trong UTTG dạng nhú di căn hạch cổ.

Trong 30 bệnh nhân được phẫu thuật không có trường hợp nào tổn thương bó mạch cảnh, thực quản hay khí quản. Biến chứng sau mổ chủ yếu là khàn tiếng tạm thời 5 trường hợp (16,7%), hạ calci máu tạm thời 11 trường hợp (36,7%), các biến chứng này xuất hiện trong 24 giờ đầu và hồi phục dần trong thời gian hậu phẫu. Tỷ lệ biến chứng của chúng tôi cũng tương đồng so với các nghiên cứu khác trong nước: nghiên cứu của Trần Minh khởi tỷ lệ khàn tiếng tạm thời và hạ calci máu tạm thời lần lượt là 29,5% và 38,6%.

Trong nghiên cứu có 1 trường hợp chảy máu vết mổ do tổn thương mạch trong cơ, bệnh nhân được phát hiện chảy máu khi đang theo dõi hồi tỉnh và được mở lại vết mổ cầm máu lại ngay, đây cũng là trường hợp u giáp xâm lấn cơ trước giáp nên phải cắt một phần cơ. Biến chứng sau mổ có 1 trường hợp rò dưỡng chấp vùng cổ bên trái: bệnh nhân được vét hạch cổ 2 bên và có nhiều hạch ở cổ bên trái; được xử trí đặt dẫn lưu, băng ép, nhịn ăn nuôi dưỡng bằng tĩnh mạch; đến ngày thứ 8 thì bệnh nhân ổn định được rút dẫn lưu và cho ăn uống bình thường.

Chúng tôi nhận thấy có những trường hợp mặc dù phát hiện ở giai đoạn rất sớm với kích thước u rất nhỏ ≤ 1cm đã có tình trạng di căn hạch cổ. Trong nghiên cứu có 2 trường hợp di căn hạch cổ cùng bên với kích thước u 5mm và 9mm. Theo y văn nạo vét hạch cổ thường tiến hành khi nghi ngờ di căn hay khối u giáp lớn, đã có xâm lấn hoặc ở bệnh nhân nguy cơ cao nhằm làm giảm tái phát tại chỗ mặc dù không cải thiện được thời gian sống thêm của bệnh nhân. Bên cạnh đó, nhiều phẫu thuật viên rất cân nhắc vét hạch cổ ở bệnh nhân giai đoạn sớm vì lo ngại các biến chứng của phẫu thuật. Trong nghiên cứu của chúng tôi cả 30 bệnh nhân ở các giai đoạn đều vét hạch cổ thường quy với tỷ lệ biến chứng chấp nhận được và đảm bảo kết quả tốt về mặt ung thư học.

KẾT LUẬN

UTTG thường gặp ở tuổi lao động với tuổi trung bình 46,12 ± 13,5, nữ gặp nhiều hơn nam. Kích thước u trung bình 1,31 ± 0,72cm, u xâm lấn bao giáp và cấu trúc lân cận 20%.

Biến chứng chung chủ yếu gặp khàn tiếng tạm thời 16,7% và tê tay tạm thời 36,7%, có 1 trường hợp rò dưỡng chấp. Có 2 trường hợp di căn hạch cổ với kích thước u <1cm.

Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp - nạo vét hạch cổ nên được áp dụng thường quy cho tất cả những bệnh nhân ung thư giáp kể cả với giai đoạn sớm với u kích thước nhỏ, nhằm đảm bảo kết quả về ung thư học với biến chứng chấp nhận được. Tuy nhiên do số bệnh nhân trong nghiên cứu còn chưa nhiều nên cần phải tiếp tục nghiên cứu thêm để có

thể xác định được hiệu quả cũng như tính an toàn của phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trịnh Xuân Dương, Nguyễn Đại Bình (2013), "Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể nhú tại bệnh viện K", Tạp chí ung thư học Việt Nam, Số 3, tr 87 - 91.
2. Trần Minh Khởi (2015), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị phẫu ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú tại bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ", Luận án chuyên khoa cấp II, tr 67 - 96.
3. Trần Trọng Kiểm (2009), "Nghiên cứu phẫu thuật cắt bỏ, tuyến giáp kết hợp I 131 điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa", Luận án Tiến sỹ y học.
4. Davide Lombardi, Remo Accorona, Alberto Paderno, Carlo Cappelli, Piero Nicolai (2017), "Morbidity of central neck dissection for papillary thyroid cancer, Glan Surg, 6 (5): 492-500.
5. Lawrence A. Shirley, Natalie B. Jones, John E. Phay (2017), "The Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer", Front Oncol, 7:122.
6. Wen T. Shen, Lauren Ogawa, Daniel Ruan et al (2010), "Central Neck Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer - Comparison of Complication and Recurrence Rates in 295 Initial Dissections and Reoperations, Arch Surg, 145 (3): 272-275.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BƯỚU TUYẾN CẬN GIÁP

PHẠM HÙNG[1], TRẦN CHÍ TIẾN[2], NGÔ VIẾT THỊNH[3], TRẦN TỐ QUYÊN[4]

TÓM TẮT

Cơ sở: *Tuyến cận giáp là tuyến nội tiết, bướu tuyến cận giáp là bệnh lý hiếm gặp và khó khăn trong quá trình chẩn đoán.*

Phương pháp: *Hồi cứu 31 trường hợp phẫu thuật bướu tuyến cận giáp (BTCG) tại khoa Ngoại 6 Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ 08/2013 đến 07/2019.*

Kết quả: *Trong 14.487 trường hợp (TH) được phẫu thuật từ 08/2013 - 07/2019 có 31 TH BTCG chiếm 0,21%. Định lượng PTH tăng100%, giảm canxi máu chiếm 58,1%, Siêu âm phát hiện bướu 25,8% TH. Xạ hình TCG: 99mT - sestamibi phát hiện 83,9%→ Khi phối hợp giữa siêu âm và xạ hình: 87,1% định vị BTCG. FNA nghi ngờ tổn thương 6,5%. Có 93,5% trường hợp nồng độ iPTH đều giảm >50. Cắt lạnh: 89,7% TH phát hiện và nghi ngờ tổn thương → Khi phối hợp giữa iPTH và cắt lạnh trong lúc phẫu thuật →100% định vị đúng vị trí BTCG. Hội chứng xương đói chiếm 51,6%. Tỉ lệ khỏi bệnh 96,7%, 1 TH tử vong do ung thư TCG. Không có trường hợp nào tái phát sau 6 năm theo dõi.*

Kết luận: *Định lượng PTH trước và trong lúc mổ có vai trò chẩn đoán và định vị trong lúc mổ bước đầu đúng tất cả các trường hợp nghiên cứu.*

ABSTRACT

Background: *Parathyroids are endocrine glands, Parathyroid tumor is very rare disease and difficult to diagnose.*

Method: *Retrospective study of 31 cases parathyroid tumors are operated at Oncology hospital Ho Chi Minh City from 08/2013 to 07/2019.*

Results: *Paraclinical test such as elevated level: Ca/serum 58,1%, PTH 100%. Tc - 99m MIBI (+) 83,9%, ultrasound (+) 25,8%, FNA 6,2%. iPTH derease >50%: 93,5%, frozen dissection 89,7%. Hungry bone syndrome 51,6%. No recurence.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu tuyến cận giáp (BTCG) là bệnh lý hiếm gặp, tuy nhiên hội chứng cường cận giáp lại đứng hàng thứ 3 trong các rối loạn chuyển hóa nội tiết.

Cường tuyến cận giáp nguyên phát là tình trạng tăng canxi máu do sự tăng PTH sẽ gây ra hội chứng cường cận giáp, có biểu hiện lâm sàng của rối loạn calci, phospho ở các cơ quan: xương, thận, tim mạch, thần kinh… Các tình huống phát hiện bệnh thường gặp là: có hội chứng cường cận giáp, phát hiện nhờ định lượng PTH và phát hiện bướu tình cờ khi mổ vùng cổ. Bệnh chiếm khoảng 0,2 - 0,5% trong dân số. Đây là bệnh lý hiếm gặp, với tệ mới mắc là 1/2.000 nam và 1/500 nữ. Có khoảng 1/100.000 ca mới mắc mỗi năm tại Hoa Kỳ. Bệnh có biểu hiện lâm sàng của rối loạn chuyển hóa canxi, phốt pho ở các cơ quan: xương, thận, tim mạch và thần kinh. trong đó bướu tuyến của tuyến cận giáp chiếm 85%. Hội chứng cường tuyến cận giáp đứng hàng thứ 3 trong các rối loạn chuyển hóa nội tiết, và bệnh khó chẩn đoán[3,4,8,11].

Thực hiện đề tài này, chúng tôi nhằm vào các mục tiêu sau:

Xác định tỉ lệ phát hiện bướu tuyến cận giáp trong các trường hợp bướu vùng trước cổ.

Khảo sát các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bướu tuyến cận giáp.

Đánh giá kết quả điều trị bướu tuyến cận giáp.

[1] BSCKI. Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[2] ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[3] TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[4] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 6 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

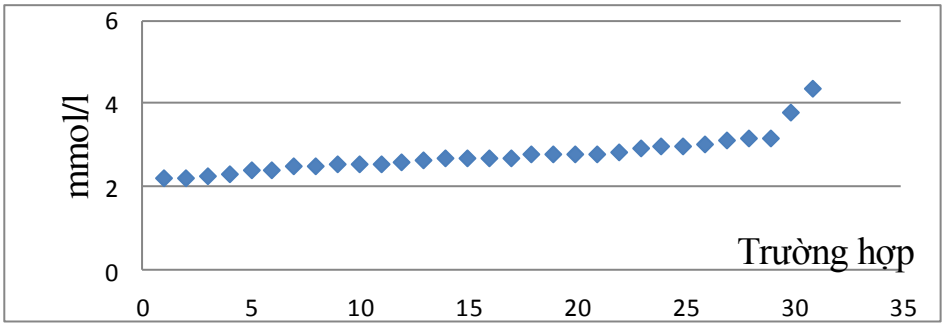
Hồi cứu mô tả loạt ca.

KẾT QUẢ

Có 14.487 TH được phẫu thuật tại khoa Ngoại 6, BV Ung Bướu TP.HCM từ 08/2013 đến 06/2019, chúng tôi ghi nhận có 31 trường hợp bướu tuyến cận giáp.

Khảo sát cận lâm sàng

Canxi/máu trước mổ



Biểu đồ 1. *Xét nghiệm canxi/máu trước mổ*

Tất cả các trường hợp đều có định lượng Ca/ máu trước mổ, canxi toàn phần tăng 58,1% (18/31 bệnh nhân), ca/ máu trung bình: 2,75mmol/l.

Bảng 1. *Các yếu tố liên quan tăng Ca/ máu*

Các yếu tố	Tăng Ca/máu[18]	Không tăng Ca/máu[13]	p
Tuổi	47,2 ± 11,9	52,2 ± 10,4	0,2
PTH	523,8 ± 23,7	167,1 ± 50,9	0,002
Kích thước bướu	2,8 ± 1,9	1,3 ± 0,5	0,004
Giảm P/máu	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,01

Canxi toàn phần trung bình ở nhóm tăng Ca/ máu có kích thước lớn, nồng độ PTH trung bình cao hơn ở nhóm bệnh nhân còn lại. Kiểm định bằng phép kiểm Independent Sample T - test: khác biệt có ý nghĩa thống kê với (< 0,05).

Nồng độ P/ máu giảm hơn ở nhóm có tăng Ca máu. Kiểm định bằng phép kiểm Independent Sample T - test: P = 0,01 (< 0,05).

Tuổi

Tuổi nhỏ nhất 20, tuổi lớn nhất: 68 tuổi, trung bình: 49,3 tuổi.

Giới

Nam: 3, Nữ: 28.

Khảo sát lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 bệnh nhân (16%) biểu hiện lâm sàng như: đau khớp, đau cột sống, sỏi thận và 26 trường hợp (84%) không có biểu hiện lâm sàng với hội chứng cường cận giáp.

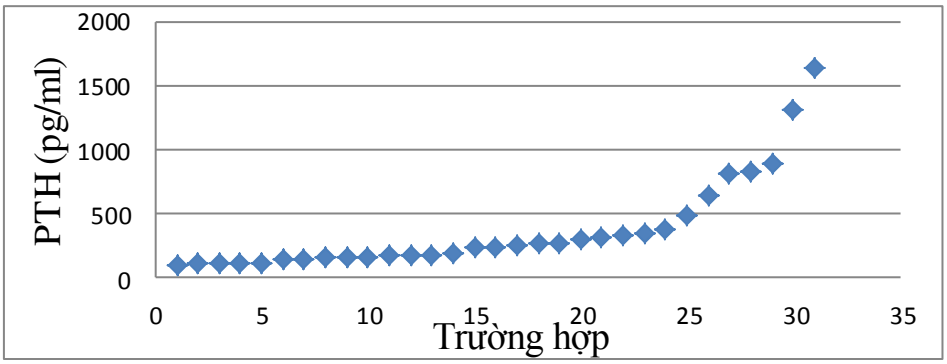
Phốt pho máu trước mổ

Nồng độ phốt pho trung bình: 0,91 ± 0,17 mmol (bình thường: 0,9 - 1,45 mmol/l). Có 20 trường hợp giảm P/máu chiếm 64,5% phốt pho giảm.

PTH trước mổ

Trung bình: 374,28 ± 367,7pg/ml (bình thường: 15 - 68,3pg/ml). Tất cả các trường hợp đều tăng PTH trước mổ, nồng độ cao nhất là 1630pg/ml, thấp nhất 98pg/ml.

Tất cả các trường hợp PTH đều tăng trước mổ.

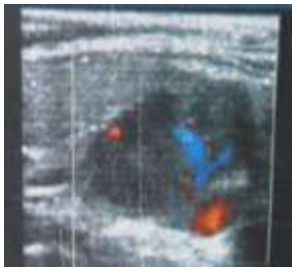


Biểu đồ 2. Biến thiên nồng độ PTH/ máu trước mổ

Mật độ xương

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 26 trường hợp (83,9%) có thực hiện đo mật độ xương và 5 trường hợp (16,1%) không thực hiện, có đến 74,2% tổn thương xương dựa trên mật độ xương, có 25,8% thiếu xương (osteopenia -1 < T Score < -2,5) và 48,4% loãng xương (osteoporosis T - Score ≥-2,5). Có đến 80,6% tổn thương xương dựa trên mật độ xương và X quang.

Siêu âm tuyến giáp: Trong nghiên cứu này, siêu âm phát hiện 8 trường hợp (25,8%) nghi ngờ BTCG.



Hình1. *Hình ảnh BTCG dưới P*

"Nguồn: Danh T. Mỹ H., SHS 26266/13"

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA): Trong NC này có 2 trường hợp FNA/Siêu âm đều nghi ngờ là bướu tuyến cận giáp.

Xạ hình tuyến cận giáp

Trong nghiên cứu này có 26 trường hợp chiếm 83,9% nghi ngờ bướu tuyến cận giáp và 5 trường hợp bình thường.

Hình 2. *Xạ hình tuyến cận giáp bằng ^{99m}Tc-MIBI hai thì*

"Nguồn: Ng T Thanh T., SHS 26170/13 "

Bảng 2. *Kết quả xạ hình tuyến cận giáp*

Kết quả xạ hình	Trường hợp	Tỉ lệ (%)
Không phát hiện	5	16,1
Nghi ngờ bướu TCG	26	83,9
Tổng	**31**	**100**

Khi phối hợp giữa xạ hình tuyến cận giáp và siêu âm cổ thì có 27 trường hợp chiếm 87,1% phát hiện bướu tuyến cận giáp.

Bảng 3. *Các yếu tố liên quan đến xạ hình tuyến cận giáp*

Kết quả xạ hình	Không phát hiện[5]	Phát hiện[26]	P
Tuổi	48,4 ± 15,6	49,5 ± 10	0,8
Kích thước bướu	2,6 ± 1,9	2,1 ± 1,6	0,6
PTH trước mổ	602 ± 487	330 ± 333	0,1
Ca/ máu trước mổ	3,1 ± 0,7	2,6 ± 0, 3	0,04
P/ máu trước mổ	0,81 ± 0,1	0,93 ± 0,1	0,1

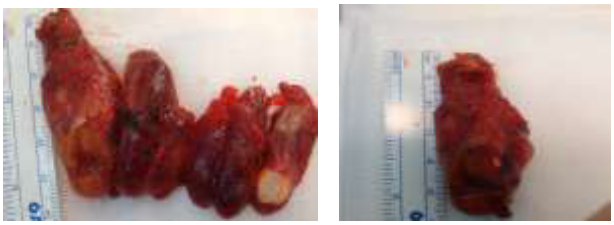
Trong các trường hợp NC này, các yếu tố tuổi, kích thước bướu, nồng độ PTH, P/máu trước mổ

không có sự khác biệt giữa 2 nhóm phát hiện và không phát hiện bướu tuyến cận giáp, với P > 0,05.

Phẫu thuật và định vị trong mổ

Độ rộng phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 25 trường hợp phẫu thuật tuyến giáp + cắt bướu tuyến cận giáp và 6 trường hợp cắt bướu tuyến cận giáp đơn thuần đều có chỉ định phẫu thuật cắt tuyến cận giáp theo điều kiện NIH 2009.

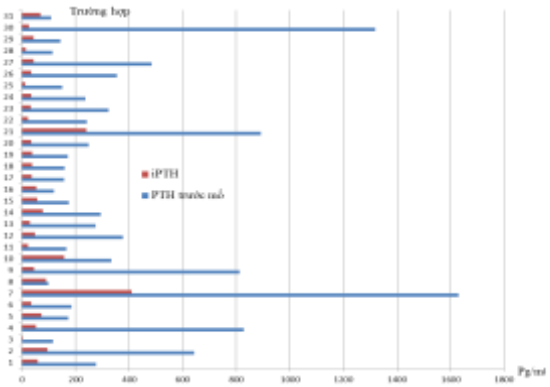


Hình 3. *BTCG không điển hình bên P/ K giáp thùy T*

"Nguồn: Nguyễn Thị G., SHS: 33809/17"

PTH trong lúc mổ (iPTH)

iPTH trung bình: 65,2 ± 14pg/ml. Nồng độ iPTH/máu cao nhất là 409pg/ml, thấp nhất 3,7pg/ml. Có 29 trường hợp chiếm 93,5% có nồng độ iPTH đều giảm >50% sau 10 phút cắt bướu so với nồng độ PTH trước phẫu thuật giáp.



Biểu đồ 3. *PTH trong lúc mổ và trước mổ*

Cắt lạnh bướu tuyến cận giáp

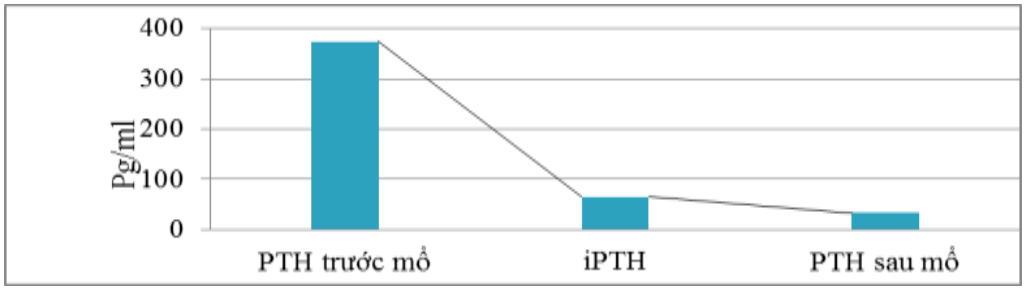
Thực hiện cắt lạnh 29/31 trường hợp, có 26 trường hợp chiếm 89,7% định vị đúng tổn thương tuyến cận giáp.

Kích thước bướu tuyến cận giáp

Kích thước bướu trung bình 2,2cm, trung vị 5cm, nhỏ nhất 0,9cm, lớn nhất 8cm.

Nồng độ PTH sau mổ (hậu phẫu 1)

Thực hiện 29/31 trường hợp, 2 trường hợp không thực hiện là cắt thùy và cắt bướu tuyến cận giáp. Nồng độ PTH sau mổ (HP1) trung bình 33,48pg/ml.



Có 2 trường hợp chiếm 6,4% còn tăng PTH sau mổ và 2 trường hợp chiếm 6,4% giảm PTH sau mổ, tuy nhiên cả 2 trường hợp này xét nghiệm PTH bình thường sau phẫu thuật 1 tháng.

Biến chứng sau mổ

Bảng 4. *Tỉ lệ biến chứng sau phẫu thuật*

Biến chứng	Trường hợp	Tỉ lệ %
Chảy máu sau mổ	2	6,4%
Khàn tiếng (tạm thời)	4	13%
Hội chứng xương đói	16	51,6%

Hội chứng xương đói

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 16 trường hợp hội chứng xương đói chiếm 51,6%. Sau 6 tháng chỉ còn 1 trường hợp điều trị uống canxi trong vòng 3 năm nồng độ canxi mới trở về bình thường.

Thời gian phẫu thuật: Trung bình

63,8 ± 5,7 phút. (35 - 180 phút).

Thời gian nằm viện sau mổ

Trung bình: 2,69 ± 0,17 ngày. (2 - 5 ngày).

BÀN LUẬN

Khảo sát cận lâm sàng

Ca/ máu trước mổ

Bảng 5. *Đối chiếu tỉ lệ tăng Ca/máu với các nghiên cứu*

Nghiên cứu	Ca/máu trước mổ (%)	Ca/máu trung bình (mol/l)
Shirzad (80)	63/80 (78,8%)	2,82
Wermers (721)	600/721(83,2%)	2,7
Parmar (96)	96/96 (100%)	2,93
Cao Trung (15)	4/10 (40%)	2,9
NC này (31)	**18/31(58,1%)**	**2,75**

Ca/ máu trung bình 2,75mmol/l, Ca/ máu tăng: 58,1% thấp hơn các tác giả[1,11,13].

PTH trước mổ

Bảng 6. *Đối chiếu tỉ lệ tăng PTH trước mổ*

Nghiên cứu	Số ca	Tỉ lệ tăng PTH (%)	PTH trung bình (pg/ml)
Shirzad	80	90%	451,6
QingAn Yu	197	87%	842,1
Phùng V. Linh	73	76,9%	173,25
Cao Trung[1]	8	100%	336,8
Vũ T. Lương[2]	20	100%	97,4
NC này	**31**	**100%**	**374,2**

100% bệnh nhân đều có tăng PTH với trị số trung bình 374,28 ± 367,7pg/ml, cao hơn các tác giả[1,2,11,14].

Siêu âm vùng cổ

Trong nghiên cứu này, mặc dù siêu âm phát hiện 8 trường hợp nghi ngờ bướu tuyến cận giáp, tuy nhiên còn thấp so với các tác giả.

Tc-99m MIBI

Xạ hình ^{99m}T - sestamibi có độ nhạy 85,3 - 90% phát hiện BTCG.

Bảng 7. *Tỉ lệ phát hiện bướu tổn thương tuyến cận giáp*

Tác giả	Siêu âm (%)	Sestamibi (%)	Kết hợp (%)
Shirzad Nasiri (80)	80%	85%	97,3%
Anathea (163)	60%	69%	92,5%
Phùng Văn Linh	76,9	69,2%	
Nghiên cứu này 31	**25,8%**	**83,9%**	**87,1%**

Trong nghiên cứu này tất cả đều thực hiện ^{99m}T - sestamibi trong đó có 26/31 (83,9%) trường hợp phát hiện tổn thương nghi ngờ bướu tuyến cận giáp và 5 trường hợp (16,1%) kết quả xạ hình bình thường. Khi phối hợp giữa siêu âm và xạ hình thì có 27/31 (87,1%) phát hiện bướu tuyến cận giáp[10,11,12].

PTH trong lúc mổ (iPTH)

Nghiên cứu	TH	Tỉ lệ giảm iPTH >50% (sau 10p cắt bướu)
Irvin	280	96%
Chen H	188	100%
Stalberg	100	91%
Christoforide	153	98%
Cao Trung	4/5	80%
NC này	**29/31**	**93,5%**

Theo y văn: 90 - 100% iPTH giảm >50%. NC này có 29/31 tương đương các tác giả[1,5,6,8].

Cắt lạnh trong lúc mổ

Nghiên cứu	TH	Tỉ lệ (%)
Iacobone	102	86%
Li	262	17,6
Cao trung	15	46,6
NC này	29	89,6

NC này có 26/29 (89,6%) TH cắt lạnh phát hiện và nghi ngờ tổn thương TCG → Cao hơn so với các nghiên cứu[1,7,9].

Hội chứng xương đói

NC	HCXĐ	Thời gian
Iacobone	63/164 (38,4%)	6 tháng
Yang	180/252 (71,4%)	4 tháng
Ho Li	17/62 (27,4%)	2 tuần
NC này	16/31 (51,6%)	3 năm

Tỉ lệ 25 - 90% sau mổ BTCG, xảy ra ngày 2 - 4 sau mổ, có thể kéo dài 6 - 9 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ HCXĐ chiếm 51,6%, trong đó 50% trong nhóm BTCG đơn thuần (6 TH). Như vậy cứ 2 trường hợp mổ bướu tuyến cận giáp có hoặc không có kèm theo phẫu thuật tuyến giáp thì có 1 trường hợp có HCXĐ cần điều trị canxi sau mổ[7,8,9,14].

KẾT LUẬN

Qua hồi cứu 14.487 TH được phẫu thuật từ 08/2013 - 07/2019 có 31 TH BTCG chiếm 0,21%.

Tăng Ca/ máu chiếm 58,1%, 100% có TH tăng PTH trước mổ. Siêu âm phát hiện bướu 25,8% TH.

Xạ hình TCG: 99mT - sestamibi phát hiện 83,9% → Khi phối hợp giữa siêu âm và xạ hình: 87,1% định vị BTCG. FNA phát hiện 6,5% TH và chưa thể hiện vai trò trong chẩn đoán và định vị BTCG.

Có 93,5% trường hợp nồng độ iPTH đều giảm >50 sau cắt bướu. Cắt lạnh: 89,7% TH phát hiện và nghi ngờ tổn thương, khi phối hợp giữa iPTH và cắt lạnh trong lúc phẫu thuật 100% định vị đúng vị trí BTCG.

Hội chứng xương đói chiếm 51,6%. Tỉ lệ khỏi bệnh 96,7%, 1 TH tử vong do ung thư TCG. Không có trường hợp nào tái phát sau 6 năm theo dõi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Lê Cao Trung, (2012), Chẩn đoán và điều trị bướu và các tổn thương dạng bướu tuyến cận giáp, Luận án CKII, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
2. Vũ Trung Lương, (2013), "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả cắt u tuyến cận giáp tại khoa tai mũi họng Bệnh Viện Bạch Mai", http://www.benhnoitiet.com/ bướu tuyến cận giáp.

Tiếng Anh

1. J. A, Bauer, MD, Co-Chair, (2015), "ATA Clinical Management Guidelines on Medullary Thyroid Cancer and Pediatric Thyroid Cancer", pp.
2. Botushanova A D, Botushanov N P, Yaneva M P, (2017), "Nuclear Medicine Methods for Evaluation of Abnormal Parathyroid Glands in Patients with Primary and Secondary Hyperparathyroidism", Folia Med (Plovdiv), 59 (4), pp. 396 - 404.
3. Chen H, Pruhs Z, Starling J R, Mack E, (2005), "Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy", Surgery, 138 (4), pp. 583 - 587; discussion 587 - 590.
4. Christoforides C, Vamvakidis K, Miliaras S, Tsoulfas G, et al, (2019), "Surgical treatment in patients with single and multiple gland primary hyperparathyroidism with the use of intraoperative parathyroid hormone monitoring: extensive single-center experience", Hormones (Athens), pp. 1109 - 3099.
5. Iacobone M, Scarpa M, Lumachi F, Favia G, (2005), "Are frozen sections useful and cost - effective in the era of intraoperative qPTH assays? "Surgery, 138 (6), pp. 1159 - 1164; discussion 1164 - 1155.
6. Irvin G L, 3rd, (1999), "American Association of Endocrine Surgeons. Presidential address: chasin' hormones", Surgery, 126 (6), pp. 993 - 997.
7. Li J, Vasilyeva E, Hiebert J, Britton H, et al, (2019), "Limited clinical utility of intraoperative frozen section during parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism", Am J Surg, 217 (5), pp. 893 - 898.
8. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Donatini G, (2003), "Minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP)", Eur J Surg Oncol, 29 (2), pp. 188 - 190.
9. Nasiri S, Soroush A, Hashemi A P, Hedayat A, et al, (2012), "Parathyroid adenoma Localization", Medical journal of the Islamic Republic of Iran, 26 (3), pp. 103 - 109.
10. Ruda J M, Hollenbeak C S, Stack B C, Jr., (2005), "A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003", Otolaryngol Head Neck Surg, 132 (3), pp. 359-372.
11. Warren F M, Andersen P E, Wax M K, Cohen J I, (2002), "Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery", Laryngoscope, 112 (10), pp. 1866 - 1870.
12. Yang Z Q, Zhu L W, Wang P Z, (2006), "Diagnosis and surgical treatment of 48 cases of parathyroid adenoma and parathyroid carcinoma", Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 28 (8), pp. 625 - 627.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG XỬ TRÍ VÀ THEO DÕI CHẢY MÁU MŨI TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÒM HẦU

TRẦN MINH VƯƠNG[1], TRẦN LAN PHƯƠNG[2], TRẦN THỊ NGỌC THUẬN[3], LÊ MINH ĐỨC[1]

TÓM TẮT

Chảy máu mũi là tình trạng cấp cứu thường gặp ở bệnh nhân ung thư vòm hầu. Bệnh nhân có thể chảy máu ở cửa mũi trước hay cửa mũi sau hoặc kết hợp cả hai. Việc hiểu rõ phương pháp cầm máu giúp đem lại lợi ích cho bệnh nhân. Nhân hai ca lâm sàng, chúng tôi muốn tổng quan lại các phương pháp cầm máu ở bệnh nhân chảy máu mũi.

ABSTRACT

Epistaxis is a frequent emergency in patients with nasopharyngeal cancer. Bleeding can be from the anterior or posterior nasal cavity, or combination of both. To understand comprehensively methods of hemostasis would yield tremendous benefits. for patients. From two cases of epistaxis in nasopharyngeal cancer patients, we review these methods.

MỞ ĐẦU

Theo Globocan 2018, ung thư vòm hầu là loại ung thư thường gặp, đứng hàng thứ 6 ở cả hai giới. Bệnh có thể diễn tiến âm thầm mà không có triệu chứng cảnh báo. Khi triệu chứng xuất hiện thường biểu hiện ở hạch cổ, ở tai và ở mũi, triệu chứng thần kinh thường gặp trong giai đoạn bệnh tiến triển.

Triệu chứng ở mũi: khoảng 30% bệnh nhân có chảy máu mũi, khạc ra máu, nghẹt mũi một bên hay 2 bên (có thể gây giọng nói mũi) hay cảm giác khó chịu vùng sau mũi.

Chảy máu mũi có thể xảy ra ở bệnh nhân chưa điều trị hoặc đã xạ trị. Đây là tình trạng cấp cứu xảy ra ở bệnh nhân ung thư vòm hầu, việc cấp cứu có thể gặp khó khăn nếu không nắm rõ những đặc điểm cũng như phương pháp cầm máu. Tại Khoa Xạ 3, bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, tình trạng chảy máu trong ung thư vòm hầu là khá phổ biến, và nhiều trường hợp chảy máu ồ ạt, diễn tiến rất nhanh, vì thế việc hiểu thêm về các phương pháp cầm máu qua cửa mũi trước và cửa mũi sau là rất cần thiết và cấp bách để tránh những rủi ro do chảy máu trong ung thư vòm hầu gây ra.

GIẢI PHẪU HỌC VÒM HẦU

Vòm hầu là phần cao nhất của hầu, còn gọi là tỵ hầu hay mũi hầu. Đây là một khoang cân mạc gắn kết giữa hốc mũi và khẩu hầu. Vòm hầu có thể xem như một hình hộp với các giới hạn giải phẫu như sau:

Thành trên của vòm hầu còn gọi là nóc vòm hầu, chỉ là một lớp niêm mạc dày độ 2mm. Qua lớp niêm mạc, vòm hầu tiếp giáp với đáy sọ và thân xương bướm.

Thành bên: Mỗi thành bên của vòm hầu có một lỗ thông thương với hòm nhĩ qua một ống gọi là ống vòi nhĩ hay ống Eustache.

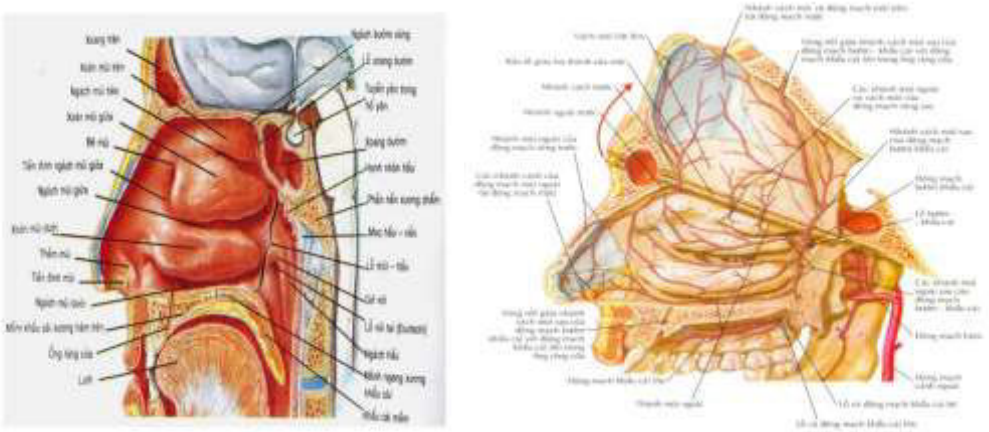
Giới hạn trước của vòm hầu: Vòm hầu tiếp giáp phía trước với cửa mũi sau và vách mũi.

Thành sau: qua lớp niêm mạc vòm hầu tiếp giáp với khối cơ trước cột sống cổ.

Giới hạn dưới của vòm hầu: Là mặt trên của vòm khẩu cái mềm, qua đó vòm hầu liên quan với khẩu hầu.

Mạch máu nuôi dưỡng chủ yếu là 1 nhánh chính và 2 nhánh bên của động mạch cảnh ngoài bao gồm: (1) động mạch hầu lên và 2 nhánh của động mạch hàm (2) động mạch vidian (3) động mạch bướm khẩu cái.

[1] ĐD. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] ThS.BS. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] ĐDCKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM



Hình 1. *Cấu trúc liên quan các thành của vòm hầu*

NGUYÊN NHÂN CHẢY MÁU TRONG UNG THƯ VÒM HẦU

Chảy máu mũi trong ung thư vòm hầu có thể chảy máu từ cửa mũi trước hoặc từ cửa mũi sau. Tình trạng này có thể gặp ở bệnh nhân chưa điều trị (chảy máu từ sang thương bướu) và cả ở bệnh nhân đã điều trị.

Chảy máu từ bướu

Chảy máu ở cửa mũi trước do bướu xâm lấn hốc mũi, bệnh nhân chảy có tình trạng máu chảy ra từ mũi không khạc ra máu.

Chảy máu cửa mũi sau do vị trí bướu nằm ở thành sau vòm hầu, xuất phát từ hố Rosenmuller nên bệnh nhân có triệu chứng khạc ra máu, trong tình trạng chảy máu cấp cứu bệnh nhân thường chảy từ mũi và chảy nhiều xuống họng, nếu không cấp cứu kịp thời máu sẽ chảy vào đường dẫn khí gây tử vong.

Chảy máu mũi sau xạ trị

Tổn thương mạch máu sau xạ được cho là nguyên nhân gây chảy máu đáng kể sau khi điều trị xạ trị. Nhiều yếu tố có thể liên quan, bao gồm thiếu oxy tại chỗ, tái phân bố mạch máu, nhiễm trùng mũi, rối loạn chức năng mũi và mũi, khô niêm mạc, tái phát khối u, và suy dinh dưỡng. Chảy máu vòm hầu sau xạ được định nghĩa là xuất huyết đột ngột >100ml hoặc chảy máu liên tục hơn 300mL ở vùng mũi họng trong một thời gian ngắn. Tình trạng này thường nguy hiểm, với nhiều biến chứng và tỷ lệ tử vong được báo cáo đã thay đổi từ 35,7% đến 100% .

XỬ TRÍ CẦM MÁU

Khi xuất hiện chảy máu mũi phải đảm bảo đường thở trên, thiết lập đường truyền. Máu, cục máu đông, chất nhầy trong vùng họng nên được hút sạch ngăn chặn tắc nghẽn khí quản. Trong khi đó tùy thuộc vào vị trí chảy máu mà ta có các phương thức xử trí phù hợp như: Như nhét mèche cửa mũi trước, nhét mèche cửa mũi sau, chèn bóng cao su (sử dụng sonde foley), cầm máu qua nội soi…

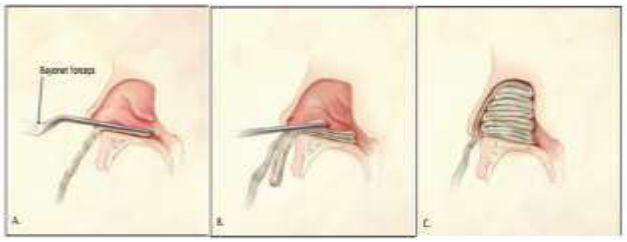
Nhét mèche mũi trước

Cách làm: Dùng đèn Clar chiếu sáng, hút sạch máu cục trong mũi, đặt thuốc tê hoặc xịt thuốc tê, nhét mèche theo hình võng.

Mục đích: Đè ép mạch máu làm ngừng chảy máu.

Thời gian để mèche không quá 24h.

Nhược điểm: không chèn ép đúng ngay vị trí chảy máu.



Hình 2. *Nhét mèch cửa mũi trước*

Nhét mèche cửa mũi sau: Chảy máu từ cửa mũi sau

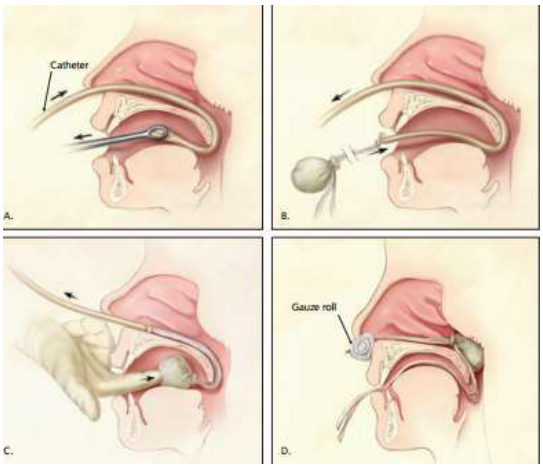
Phương pháp đặt mèche mũi sau:

Nếu chảy máu mũi do thương tổn phía sau và trên của hốc mũi hoặc đã đặt mèche mũi trước rồi mà không có hiệu quả thì phải áp dụng thủ thuật đặt mèche mũi sau.

Cầm máu cửa mũi sau bằng gạc

Gạc sẽ được cuộn lại và được đưa vào cửa mũi sau thông qua catheter từ mũi qua vòm hầu và xuống miệng. Cuộn gạc được cố định ở đoạn cuối

catheter và đẩy ngược lên trên, catheter kéo ra ngoài nhằm mục đích đưa cuộn gạc vào vị trí thành sau vòm hầu, cố định ở cửa mũi sau, chèn ép vào điểm chảy máu. Cố định catheter ở cửa mũi trước bằng gạc.



Hình 3. *Cầm máu cửa mũi sau bằng gạc*

Chèn bóng cao su

Có thể dùng ống Foley hoặc ống chuyên dùng có ống thông khí ở giữa cho bệnh nhân thở qua mũi.

Nếu bệnh nhân có sốc và thay đổi tình trạng tri giác, hay không bảo vệ được đường thở, đường thở phải được kiểm soát trước khi tiến hành thủ thuật.

Biến chứng: Viêm xoang, hoại tử vách ngăn mũi, áp xe, ngất thần kinh.

Sử dụng ống Foley

Dụng cụ:

- Găng tay, gạc, que đè lưỡi, banh mũi, kềm Kelly, kẹp rốn.

- Sonde Foley 10 - 14 F, bơm tiêm 10ml, nước cất.

- Thuốc co mạch (Phenylephrine, Rhinex), thuốc tê tại chỗ (lidocain 2%), kem kháng sinh cho hốc mũi.

Thực hiện:

- Tư thế bệnh nhân ngồi tư thế thẳng đứng, trừ khi có rối loạn huyết động.

- Gây tê niêm mạc hốc mũi, thành sau hầu, khẩu cái mềm bằng Lidocain 2%.

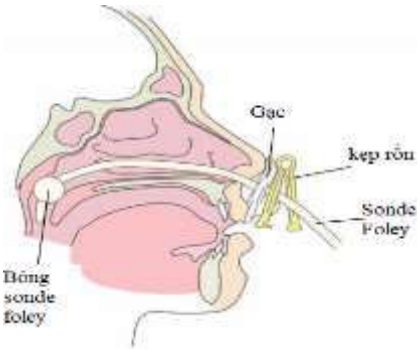
- Nhỏ thuốc co mạch vào hốc mũi.

- Bôi trơn sonde Foley, đặt vào hốc mũi, đẩy xuống khẩu hầu đến khi phần bơm bóng của sonde nằm hoàn toàn trong khẩu hầu, để tránh tình trạng bóng nằm trong hốc mũi khi bơm.

- Bơm 10ml nước cất vào bóng Foley (lưu ý không được bơm quá 30ml).

- Rút nhẹ Foley cho đến khi bóng nằm cửa mũi sau (có cảm giác chặt tay).

- Cố định Foley bằng nhét gạc cửa mũi trước hoặc có thể sử dụng kẹp rốn cố định Foley giảm tình trạng hoại tử cánh mũi và trật bóng ra khỏi vị trí.



Hình 4. *Đặt sonde Foley cửa mũi sau*

Theo dõi sau đặt:

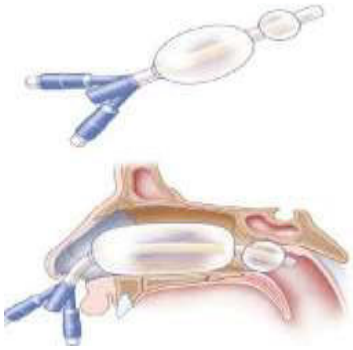
- Có thể sử dụng kháng sinh diệt vi khuẩn nhóm Staphyloccocus để dự phòng viêm mũi xoang và sốc nhiễm trùng.

- Theo dõi nhịp tim do bóng Foley kích thích thành sau khẩu hầu có thể gây nhịp chậm.

- Thời gian đặt bóng từ 72 - 96 giờ.

Sử dụng ống sonde 2 bóng

Ống sonde 2 bóng giúp chèn ép vào cửa mũi sau và cửa mũi trước. Bóng cửa mũi sau được bơm khoảng 7 - 10ml, sonde được kéo ra ngoài, để cố định bóng vào cửa mũi sau chèn ép vào điểm chảy mái. Tiếp theo sẽ bơm bóng cửa mũi trước khoảng 15 - 30ml để cố định ống cửa mũi sau.



Hình 5. *Sonde 2 bóng chèn*

(Nguồn: http://www.emdocs.net/emergency-department-management-posterior-epistaxis/)

CA LÂM SÀNG

Ca lâm sàng 1

Bệnh nhân: Huỳnh T., sinh năm 1969, nhập viện vì tình trạng chảy máu mũi/ ung thư vòm hầu đã điều trị ngày 18/9/2019.

Bệnh sử

1993: bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm hầu, bệnh nhân đã được xạ trị ngoài 24 tia.

2011, 2015, 2018: Bệnh nhân bị chảy máu mũi, nhập viện để làm xét nghiệm kiểm tra nhưng không thấy bất thường → xuất viện.

Nay bệnh nhân lại bị chảy máu mũi 2 ngày → nhập Khoa Xạ 3 Bệnh viện Ung Bướu.

Bác sĩ khám lúc nhập viện: Bệnh tỉnh, tiếp xúc được, da niêm hồng, hạch cổ (T) độ II, 2cm. Các cơ quan khác chưa phát hiện bất thường. Siêu âm cổ: hạch không điển hình viêm. Soi tai mũi họng: không thấy bướu tại vòm hầu.

Lúc 12h ngày 19/9/2019 bệnh nhân chảy máu từ mũi điều dưỡng nhét cửa mũi trước nhưng không hiệu quả.

12h30', bệnh nhân vẫn tiếp tục chảy máu từ mũi và xoang khẩu hầu khoảng 100ml màu đỏ tươi, bệnh nhân lúc này tỉnh, tiếp xúc được, mạch: 80l/p, huyết áp: 160/110mmHg, niêm họng nhạt. Bác sĩ đã xử trí:

+ Natriclorid 0,9% 500ml pha 2 ống transamin 250mg, TTM XL g/p.

+ Transamin 250mg 1 ống (TMC).

+ Tramadol 100mg 1 ống (TB).

+ TPTTBM khẩn, TQ, TCK, INR.

Đồng thời tiến hành đặt Foley cửa mũi sau

Cho bệnh nhân ngồi thẳng đứng.

Gây tê vùng niêm mạc hốc mũi bằng Lidocain 10%.

Bôi trơn sonde Foley.

Đặt vào hốc mũi.

Sau đó đẩy xuống khẩu hầu đến khi phần bơm bóng của sonde nằm hoàn toàn trong khẩu hầu.

Dùng bơm tiêm 10cc bơm 10ml nước cất (không được quá 30ml).

Rút nhẹ và từ từ Foley cho đến khi bóng Foley nằm ở cửa mũi sau (ta sẽ có cảm giác chặt tay).

Kiểm tra lại thấy đã đặt đúng vị trí

Dùng meche cố định thêm ở cửa mũi trước (trong trường hợp bệnh nhân còn chảy máu ra ở cửa mũi trước nên dùng gạc để cố định).

Quá trình đặt Foley cầm máu cửa mũi sau trong case lâm sàng này mất khoảng 10 phút.

Theo dõi đến 13h cùng ngày bệnh nhân trong tình trạng tỉnh, tiếp xúc tốt và không còn chảy máu, DHST ổn định (Mạch: 80l/p, HA: 130/90mmHg, SpO2 đạt 95%).

Bệnh nhân được rút ống sau 36h.

Rút sonde Foley cầm máu cửa mũi sau

Tháo meche (gạc) cầm máu ở cửa mũi trước.

Dùng bơm tiêm 10cc rút hết nước cất bơm vào bóng Foley ra ngoài.

Dùng gạc vừa rút từ từ sonde Foley ra ngoài đồng thời vừa quan sát bệnh nhân.

Vệ sinh lại mũi bệnh nhân bằng gòn nhỏ (hoặc meche) thấm NaCl 0,9% một cách nhẹ nhàng và cẩn thận.

Ca lâm sàng 2

Bệnh nhân: Trần Văn L., sinh năm 1962, quê quán: TP. HCM.

Bệnh sử

Cách nhập viện 1 tháng (4/10/2019) bệnh nhân thường bị đau ½ đầu (T). Bệnh nhân tự đi khám ở phòng khám tư. Được chụp CT scan phát hiện u vòm hầu. Bệnh tỉnh, sụp mi mắt (T) kèm ù tai (T), sưng nề mắt (T) → bệnh viện Tai Mũi Họng phẫu thuật nội soi sinh thiết bướu vòm (T), GPB (+) → nhập BV. Ung Bướu.

Lúc 8h ngày 5/10/2019 bệnh nhân bị chảy máu rỉ rả từ mũi (T), kèm sụp mi (T), đau đầu, Điều dưỡng đánh giá tình trạng bệnh nhân lúc này tỉnh, tiếp xúc tốt, mạch: 94l/p, Huyết áp: 120/80mmHg, đồng thời báo Bác sĩ xử trí:

Transamin 250mg 1 ống (TMC).

Sodium clorid 0,9% 500ml pha transamin 250mg (TTM) LX g/p.

Diclofenac 50mg 1 ống x2 (IM).

9h (5/10/2019) bệnh nhân còn chảy máu tươi rỉ rả từ mũi (T), điều dưỡng thực hiện nhét meche cửa mũi trước (T) để cầm máu, bác sĩ cho tiêm.

Transamin 250mg 1 ống (TMC).

Lúc 10h điều dưỡng đánh giá tình trạng bệnh nhân: bệnh tỉnh, tiếp xúc tốt, mạch: 90l/p, huyết áp: 120/70mmHg, SpO2: 96%, bệnh nhân vẫn tiếp tục chảy máu từ mũi (T) → thực hiện cầm máu bằng Foley cửa mũi sau:

Cầm máu bằng Foley cửa mũi sau kết hợp với cầm máu bằng gạc cửa mũi trước do máu vẫn còn rỉ rã ra mũi trước (gạc bị thấm nhiều máu từ cửa mũi trước) → Sau khi cầm máu bằng Foley cửa mũi sau bệnh nhân tạm thời ngưng chảy máu nhưng vẫn còn rỉ ít từ cửa mũi trước, Bác sĩ cho y lệnh: Transamin 250mg 1 ống (TMC), đồng thời thử lại công thức máu, TS, TQ, TCK.

Đến 11h30 cùng ngày, điều dưỡng đánh giá lại tình trạng bệnh nhân: bệnh tỉnh, tiếp xúc tốt, không còn chảy máu, DHST ổn định (Mạch: 90l/p, huyết áp: 130/80mmHg, SpO2 ở mức 98%).

Tiếp tục theo dõi tình trạng chảy máu của bệnh nhân.

Sau 48h bệnh nhân được rút ống Foley, không còn tình trạng chảy máu và được tiếp tục theo dõi và điều trị.

BÀN LUẬN

Hai ca lâm sàng chảy máu nhiều vòm hầu, phương pháp nhét mèch cửa mũi trước không hiệu quả, nhưng sau khi đặt sonde Foley, máu được cầm nhanh chóng.

KẾT LUẬN

Chảy máu mũi đối với bệnh nhân ung thư vòm hầu trên thực tế thường gặp, là cấp cứu ung thư. Tình trạng này thường diễn ra bất ngờ và không hề có dấu hiệu báo trước.

Qua thực tế 2 ca lâm sàng trên để thấy được tính thực tế và tầm quan trọng của các biện pháp cầm máu trong trường hợp xảy ra tình trạng chảy máu. Đặc biệt là phương pháp cầm máu bằng Foley cửa mũi sau. Phương pháp cầm máu bằng Foley cửa mũi sau trên thực tế mang lại hiệu quả rất khả quan, có thể cầm máu nhanh chóng.

Điều dưỡng phải biết cách chăm sóc theo dõi bệnh nhân sau đặt sonde, đặc biệt tại các khoa điều trị ung thư vùng đầu mặt cổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amy S. Wong (2018), Epistaxis: A guide to assessment and management, The Journal Of Family Practice. 67 (12).
2. Eric Goralnick (2016), Posterior Epistaxis Nasal Pack, https://emedicine.medscape.com/.

   Corry J. Kucik, Timothy Clenney (2005), Management of Epistaxis, Am Fam Physician, 71: 305 - 11, 312.
3. Netter FH (1995), “Atlas of Human Anatomy”, CIBA, New Jersey, pp. 46 - 74.
4. Jiabin Zhan,Shuai Zhang, Xin Wei, Yihui Fu và Jing Zheng (2019) Etiology and management of nasopharyngeal hemorrhage after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma, Cancer Manag Res. 2019; 11: 2171 - 2178.
5. Nancy Lee, A.Dimitrios Colvevas, Karen K.Fu (2010), Cancer of the Nasopharynx, "Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology 3rd Edition.
6. Simon S.Lo, Jiade J.Lu (2010) “Natural, presenting symptoms, and diagnosis of NPC”, in L.W.Bady, H. P. Heilmann, M.Molls, C.Nieder, editors, Nasopharyngeal cancer multidisciplinary management, 1 st edition, Springer, pp.41 - 50.

KỸ THUẬT NỘI SOI ĐÁNH GIÁ NUỐT TRÊN BỆNH NHÂN SAU CẮT THANH QUẢN BẢO TỒN

LÊ VĂN CƯỜNG[1], HOÀNG QUỐC VIỆT[2]

Đặt vấn đề: *Kỹ thuật nội soi đánh giá nuốt được đề nghị là phương pháp tiêu chuẩn trong đánh giá nuốt và là thủ thuật thường qui cho các bệnh nhân sau cắt thanh quản bảo tồn (TQBT).*

Mục tiêu nghiên cứu: *Đánh giá sự an toàn và lợi ít của nội soi đánh giá nuốt.*

Đối tượng và phương pháp niên cứu: *Nghiên cứu bao gồm 47 bệnh nhân sau cắt TQBT được nội soi đánh giá nuốt tại khoa Ngoại 3, BV. Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ 1/1/ 2011 đến 5/8/2014.*

Thiết kế nghiên cứu là báo cáo loạt trường hợp (TH). Chúng tôi cũng hồi cứu 47 TH cắt TQBT từ 1/1/2009 đến 31/12/2010 làm nhóm chứng, nhóm này không áp dụng NSĐGN trong tập nuốt.

Kết quả: *Không ghi nhận trường hợp nào biến chứng chảy máu mũi, co thắt thanh quản hay viêm phổi.*

Khi NSĐGN các TH cắt thanh quản trên sụn nhẫn kết hợp sụn nhẫn, sụn nắp và xương móng (TQTSN KH SNNM) trước khi xuất viện, chúng tôi phát hiện 3 TH hít sặc thầm lặng.

Tỉ lệ viêm phổi, thời gian đặt ống nuôi ăn và nằm viện trong nhóm bệnh và nhóm chứng lần lược là: 0%, 18 ± 11 ngày, 23 ±11 ngày và 7 %, 19 ± 7 ngày, 27 ±13 ngày.

Kết luận: *Nội soi đánh giá nuốt là kỹ thuật an toàn, biến chứng ít và làm giảm tỉ lệ viêm phổi khi áp dụng cho nhóm bệnh nhân sau cắt TQBT. Kỹ thuật này nên được áp dụng trước khi ra viện trên nhóm bệnh nhân cắt TQTSN KH SNNM để phát hiện các trường hợp hít sặc thầm lặng.*

ABTRACT

Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing in postoperation patients of conservative laryngectomy

Introduction: *The Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES) is recommended as the standard technique for swallowing assessment and is a routine procedure for postoperation patients of conservative laryngectomy (CL).*

Objective: *To evaluate the safety and assess the benefits of FEES.*

Patients: *The study consisted of 47 postoperation patients of CL who had a FEES at the Department of Surgery 3, Oncology Ho Chi Minh City hospital from January 1, 2011, to August 5, 2014.*

We also retrospectively studied 47 conservative laryngectomy cases who did not undergo a FEES, from January 1, 2009, to December 31, 2010. They were the control group.

Study Design: *The study design was a case series.*

Results: *There are no complication cases of nosebleeds, laryngeal spasm or pneumonia.*

When evaluating the swallowing of the supracricoid partial laryngectomy (SCPL) patients before discharging from hospital, we found 3 cases of silent aspiration.

The incidence of pneumonia, nasogastric tube time and hospital stay in the study group and control group were: 0%, 18 ± 11 days, 23 ± 11 days and 7%, 19 ± 7 days, 27 ± 13 days.

Conclusion: *Fiberoptic Endoscopic Evaluation of swallowing is safe with few complications and has a low rate of pneumonia. This technique should be performed for the SCPL patients before discharging from hospital to find silent aspiration cases.*

Key words: *Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing.*

[1] TS.BS. 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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn nuốt là biến chứng thường gặp trong bệnh nhân ung thư đầu cổ. Do đó cùng với điều trị bệnh ung thư, can thiệp phục hồi chức năng nuốt cũng là thử thách cho nhân viên y tế. Thông thường, các kỹ thuật viên âm ngữ trị liệu (ANTL) đánh giá và hướng dẫn luyện tập cho bệnh nhân. Có ba phương pháp thường dùng đánh giá và hỗ trợ phục hồi chức năng nuốt, bao gồm: Đánh giá nuốt lâm sàng hay cạnh giường, video x quang đánh giá nuốt và nội soi đánh giá nuốt (NSĐGN).

Nội soi đánh giá nuốt lần đầu tiên được mô tả bởi Susan Langmore vào năm 1988. Sau đó được áp dụng cho nhiều nhóm bệnh nhân, trong đó có bệnh nhân ung thư đầu cổ. Nội soi đánh giá nuốt có ưu điểm hơn video x quang đánh giá nuốt là bệnh nhân không tiếp xúc tia xạ khi làm thủ thuật và thủ thuật có thể tiến hành tại giường bệnh[1].

Trên thế giới có nhiều nghiên cứu khẳng định sự an toàn và hiệu quả của NSĐGN trên nhiều nhóm bệnh nhân khác nhau, trong đó có ung thư đầu cổ[5,6,7,8,9,10]. Kỹ thuật này được đề nghị là phương pháp tiêu chuẩn trong đánh giá nuốt[4] và là thủ thuật thường qui cho các bệnh nhân sau cắt thanh quản bảo tồn (TQBT)[8]. Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh áp dụng NSĐGN từ năm 2011 trong tập nuốt cho các bệnh nhân sau cắt TQBT nhưng chưa có công trình nghiên cứu về kỹ thuật này.

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm 2 mục tiêu:

Đánh giá sự an toàn của kỹ thuật NSĐGN.

Đánh giá lợi ít của nội soi đánh giá nuốt.

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu bao gồm 47 bệnh nhân sau cắt TQBT được nội soi đánh giá nuốt tại khoa Ngoại 3, BV. Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ 1/1/ 2011 đến 5/8/2014.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu là báo cáo loạt trường hợp (TH), trong đó tiền cứu từ 1/1/2011 đến 31/7/2013 và hồi cứu từ 1/8/2013 đến 5/8/2014.

Sau cắt TQBT, bệnh nhân được nội soi đánh giá nuốt ở thời điểm tập nuốt và chuẩn bị xuất viện. Quá trình nội soi được tiến hành như sau: Bệnh nhân ngồi tư thế thẳng trên ghế, gập đầu ở tư thế cằm ngực. Bác sỹ đặt một ống nội soi mềm, có nguồn sáng xuyên qua mũi vào hầu bệnh nhân, với đầu ống soi hơi thấp hơn bờ tự do của khẩu cái mềm. Tùy vào thời điểm của quá trình hậu phẫu mà bệnh nhân được yêu cầu nuốt các loại thức ăn khác nhau. Bệnh nhân cũng được thực hiện các thủ thuật khác khi nuốt nhằm tìm nguyên nhân rối loạn nuốt và chiến lược can thiệp.

KẾT QUẢ

Mẫu nghiên cứu gồm 45 bệnh nhân nam và 2 bệnh nhân nữ, tuổi trung bình 54 ± 9 tuổi, 41 TH có giai đoạn T1 và 6 TH giai đoạn T2, với trung bình chỉ số FEV1/FVC là 78 ± 6.

Trong mẫu có 3 kỹ thuật mổ gồm 4 TH cắt thanh quản một phần kiểu trán bên (TQMP KTB), 4 TH cắt thanh quản một phần kiểu trán trước (TQMP KTT) và 39 TH cắt thanh quản trên sụn nhẫn kết hợp sụn nhẫn, sụn nắp và xương móng (TQTSN KH SNNM). Tám trong 47 TH có cắt sụn phễu. Thời gian trung bình đặt ống KKĐ, ONA và nằm viện lần lược là 13 ± 7, 18 ± 11 và 23 ± 10 ngày.

Bệnh nhân được soi lần đầu ở thời điểm tập nuốt trung bình là ngày thứ 12 ± 4 sau mổ và lần thứ 2 ở thời điểm xuất viện trung bình là ngày thứ 22 ± 9. Bảng 1 là tỉ lệ biến chứng, chúng tôi không ghi nhận bất cứ biến chứng nào.

Bảng 1. *Các loại biến chứng liên quan NSĐGN*

Loại biến chứng	Số ca
Chảy máu mũi	0
Co thắt thanh quản	0
Viêm phổi	0
Tổng số	**0**

Để có số liệu so sánh với nhóm nghiên cứu, chúng tôi hồi cứu 43 bệnh nhân mổ cắt TQBT và không áp dụng NSĐGN từ 1/1/2009 đến 31/12/2010 gọi là nhóm chứng.

Bảng 2. *Đặc điểm của nhóm bệnh và nhóm chứng*

Đặc điểm	Nhóm bệnh	Nhóm chứng
Nữ/Nam	2/45	6/37
T1/T2	41/6	40/3
Tuổi	54 ± 9	60 ± 8
FEV1/FVC	78 ± 6	78 ± 6
TQMP KTB	4	4
TQMP KTT	4	4
TQTSN KH SNNM	39	35

Bảng 3. *So sánh biến chứng viêm phổi trong 2 nhóm*

	Viêm phổi (ca)	Không viêm phổi (ca)	Tổng
Nhóm bệnh	47	0	47

Nhóm chứng	40	3	43
Tổng	**87**	**3**	**90**

P = 0,1 (Fisher)

Viêm phổi là biến chứng nặng trong thời gian hậu phẫu do liên quan hít sặc. Số TH viêm phổi trong nhóm có NSĐGN thấp hơn trong nhóm không NSĐGN.

Bảng 4. *So sánh số ngày đặt ống nuôi ăn và ngày nằm viện*

Đặc điểm	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	Kiểm định	Giá trị P
Số ngày đặt ONA (ngày)	18 ± 11	19 ± 7	Mann whitney U	0,025
Số ngày nằm viện (ngày)	23 ±11	27 ±13	Mann whitney U	0,021

Bảng 2 là kết quả NSĐGN ở thời điểm ra viện của 47 TH cắt TQBT, các trường hợp này lâm sàng đánh giá chức năng nuốt hồi phục tốt, nhưng chúng tôi phát hiện 3 TH hít sặc thầm lặng.

Bảng 5. *Đặc điểm trên nội soi đánh giá nuốt tại thời điểm chuẩn bị ra viện*

Đặc điểm	TQMP KTB 4 TH	TQMP KTT 4 TH	TQTSN KH SNNXM 39 TH
Đổ thức ăn sớm (số TH)	0	0	0
Xâm nhập có phản xạ ho (số TH)	1	2	13
Hít sặc có phản xạ ho (số TH)	0	0	4
Hít sặc không có phản xạ ho (số TH)	0	0	3
Ứ đọng (số TH)	0	0	24

BÀN LUẬN

Theo nghiên cứu của Tobias Warnecke[11] biến chứng thường gặp của NSĐGN gồm chảy máu mũi, co thắc thanh quản và viêm phổi và tỉ lệ chảy máu mũi trong nghiên cứu của ông là 6%. Trong khi Michael W. Deutschmann[3] và Aviv JE[2] ghi nhận 10% bệnh nhân ung thư đầu cổ có viêm phổi sau khi áp dụng chế độ ăn theo đề nghị của NSĐGN. Tỷ lệ biến chứng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các tác giả khác có thể do khác nhau về loại bệnh trong nghiên cứu. Chảy máu mũi thường gặp khi nội soi cho nhóm bệnh sau tai biến vì nhóm này có thể dùng kháng đông. Co thắc thanh quản là biến chứng hiếm trong nội soi thanh quản, theo Wellenstein[12] tỉ số biến chứng này khoảng 1/200 TH và tự giới hạn.

Nội soi đánh giá nuốt vừa là phương tiện đánh giá mức độ phục hồi chức năng vừa là chuẩn đoán và can thiệp phục hồi. Ở trong nước chưa có cơ sở y tế nào áp dụng kỹ thuật này vào đánh giá nuốt. Phương tiện này bổ sung những hạn chế của khám lâm sàng, nâng cao độ chính xác của chẩn đoán rối loạn nuốt. Trong nhóm không có nội soi, chúng tôi đề nghị chế độ ăn và các bài tập cho bệnh nhân dựa trên khám lâm sàng. Sự di chuyển lên của sụn giáp, ho, cảm giác đọng thức ăn, cảm giác mệt sau nuốt, âm ướt sau nuốt vả độ bão hòa Oxy trong máu ngoại vi là những dấu hiệu giúp chuẩn đoán. Trong nhóm có NSĐGN, chúng tôi đề nghị chế độ ăn và bài tập theo quan sát hình ảnh video. Trong nghiên cứu này chúng tôi phát hiện 7 TH sau cắt TQTSN KH SNNM hít sặc, trong đó có 3 TH hít sặc thầm lặng. Khám lâm sàng của 7 TH này đều bình thường. Hít sặc thầm lặng là dạng lâm sàng đặc biệt, bệnh nhân không có triệu chứng ho khi hít sặc, chỉ phát hiện dấu hiệu này trên nội soi đánh giá nuốt hoặc x quang đánh giá nuốt. Hít sặc thầm lặng có thể gây hậu quả viêm phổi hít nếu không phát hiện kịp thời. Viêm phổi sau cắt TQMP chia làm hai nhóm: Sớm và muộn. Nhóm viêm phổi muộn xuất hiện trong thời gian tập nuốt và liên quan đến một số yếu tố trong đó có hít sặc thầm lặng. Do đó NSĐGN giúp giảm tỉ lệ viêm phổi do phát hiện hít sặc thầm lặng.

Nội soi đánh giá nuốt không can thiệp làm nhanh quá trình phục hồi chức năng, nhưng cung cấp cho thầy thuốc phương tiện quan sát quá trình nuốt một cách trực tiếp, cùng với thử nghiệm các thủ thuật, thầy thuốc sẽ có chẩn đoán chính xác và nhanh. Từ đó đưa ra các chiến lược thích hợp cho quá trình phục hồi và tránh biến chứng viêm phổi. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy NSĐGN giúp giảm tỉ lệ viêm phổi, thời gian đặt ONA và thời gian nằm viện.

KẾT LUẬN

Nội soi đánh giá nuốt là kỹ thuật an toàn, biến chứng ít và giảm tỉ lệ viêm phổi do hít sặc khi áp dụng cho nhóm bệnh nhân sau cắt TQBT. Kỹ thuật này có thể phát hiện hít sặc thầm lặng mà khám lâm sàng không phát hiện, nên được áp dụng cho nhóm bệnh nhân cắt TQTSN KH SNNM trước khi ra viện để phát hiện các trường hợp hít sặc thầm lặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Association American Speech-Language-Hearing. The role of the Speechlanguage pathologist in the performance and interpretation of endoscopic evaluation of swallowing: Technical report. (2005) [cited 2014, 1/1/2014]; Available from: http://www.asha.org.

1. Aviv JE. (2000), “Prospective, randomized outcome study of endoscopy versus modified barium swallow in patients with dysphagia”, Laryngoscope, 110, pp.563 - 574.

2. Deutschmann MW, McDonough A, Dort JC, et al (2013), “Fiber-optic endoscopic evaluation of swallowing (FEES): Predictor of swallowing-related complications in the head and neck cancer population”, Head Neck, 35, pp. 974 - 979.

3. Gaziano Joy E. (2002), "Evaluation and management of oropharyngeal Dysphagia in head and neck cancer". Cancer control: Journal of the Moffitt Cancer Center, 9 (5), pp. 400 - 09.

4. Lazarus C.L. (2000), "Management of swallowing disorders in head and neck cancer patients: optimal patterns of care", Semin Speech Lang, 21 (4), pp. 293 - 309.

5. Lewin J.S., Hutcheson K.A., Barringer D.A., et al. (2008), "Functional analysis of swallowing outcomes after supracricoid partial laryngectomy", Head Neck, 30 (5), pp. 559 - 66.

6. Logemann, J. A., Gibbons, P., Rademaker, A. W. et al. (1994), “Mechanisms of recovery of swallow after upraglottic laryngectomy”, Journal of speech and hearing research, 37(5), pp. 965 - 74.

7. Presutti L. Bergamini G. (2010), "Deglutition and phonatory function recovery following partial laryngeal surgery: speech therapy methods and surgical techniques". ACTA otorhinolaryngologica ita lica, 30 (5), pp. 235 - 58.

8. Schindler A., Favero E., Nudo S., et al. (2006), "Long-term voice and swallowing modifications after supracricoid laryngectomy: objective, subjctive, and self-assessment data", Am J Otolaryngol, 27 (6), pp. 378 - 83.

9. Starmer H.M., Tippett D.C., Webster K.T. (2008), "Effects of laryngeal cancer on voice and swallowing", Otolaryngol Clin North Am, 41 (4), pp. 793 - 818, vii.

10. Warnecke T., Teismann I, Oelenberg S, (2009), “The Safety of Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing in Acute Stroke Patients”, Stroke, 40, pp. 482 - 486.

11. Wellenstein DJ, Joey K. de W, Schutte HW. (2017), “Safety of flexible endoscopic biopsy of the harynx and larynx under topical anesthesia”, Eur Arch Otorhinolaryngol, 274, pp. 3471 - 3476.

LIỀU LEVOTHYROXIN TRONG ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA SAU PHẪU THUẬT CẮT GIÁP TOÀN PHẦN VÀ ĐIỀU TRỊ I - 131

NGUYỄN DUY TRÌ[1], NGÔ TUẤN PHÚC[2], LÊ BÁ PHƯỚC[3],
PHAN THẾ SUNG[4], VÕ KHẮC NAM[5], TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH[6]

Mục tiêu:

Xác định liều levothyroxin phù hợp trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa sau cắt giáp toàn phần và I-131 theo từng lứa tuổi, thể trạng và mức độ nguy cơ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Hồi cứu trên 384 bệnh nhân có chẩn đoán xác định là ung thư tuyến giáp biệt hoá, đã điều trị bằng cắt giáp toàn phần, cắt giáp toàn phần + nạo hạch cổ, ± điều trị bổ túc bằng I-131, lựa chọn những bệnh nhân tuân thủ điều trị nội tiết có phổ TSH mục tiêu cần nghiên cứu, ghi nhận liều levothyroxin bệnh nhân uống và cân nặng của họ, tuổi, tình trạng tim mạch đi kèm. Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để xử lí số liệu.

Kết quả:

Liều levothyroxin tính chung cho nhóm nghiên cứu là 2.02 ± 0.24 µg/kg/ngày.

Theo phân nhóm ≤ 20 tuổi 2.31 ± 0.08µg/kg/ngày, 21 - 40 tuổi: 2.07 ± 0.02µg/kg/ngày, 41 - 60 tuổi: 2.01 ± 0.02µg/kg/ngày, ≥61 tuổi: 1.88 ± 0.04µg/kg/ngày. Ở nhóm cắt giáp toàn phần: 1.92 ± 0.21µg/kg/ngày. Ở nhóm điều trị I-131 2.08 ± 0.23µg/kg/ngày. Ở nhóm có triệu chứng tim mạch: 1.93 ± 0.25µg/kg/ngày.

Kết luận:

Liều lượng levothyroxin phải được điều chỉnh để đạt TSH mục tiêu, tùy thuộc lứa tuổi, cân nặng, phân tầng nguy cơ và các triệu chứng tim mạch để cho thuốc hợp lí, tránh tình trạng suy giáp hoặc cường giáp do thuốc. liều ban đầu trung bình 2.02 ± 0.24µg/kg/ngày, sau đó căn chỉnh liều sau mỗi đợt tái khám cho phù hợp mỗi bệnh nhân.

ABSTRACT

Determine appropriate doses of levothyroxine in patients with differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and I-131 by age, physical condition and level of risk.

Subjects and research methods:

Retrospective study of 384 patients with a definite diagnosis of differentiated thyroid cancer, treated with total thyroidectomy, total thyroidectomy + cervical tonsillectomy, ± complementary treatment with I-131, selected Patients adhering to endocrine therapy had the target TSH spectrum to be studied, recording the dose of levothyroxin patients taking and their weight, age, and associated cardiovascular status. Use SPSS 20.0 software to process data.

Result:

The total dose of levothyroxine for the research team was 2.02 ± 0.24 µg/kg/day.

[1] BSCKI. Phó Trưởng Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] BSCKI. Khoa Y học Hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] ThS.BSCKI. Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[5] ThS.BS. Trưởng Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[6] TS.BS. Trưởng Khoa Xạ 2, Nguyên Trưởng Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
Trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

By subgroups ≤ 20 years: 2.31 ± 0.08μg/kg/day, 21 - 40 years: 2.07 ± 0.02 μg/kg/day, 41 - 60 years: 2.01 ± 0.02μg/kg/day, ≥61 years: 1.88 ± 0.04μg/kg/day. In the group with full armor cutting: 1.92 ± 0.21μg/kg/day. In the I-131 treatment group 2.08 ± 0.23μg/kg/day.

In the group with cardiovascular symptoms: 1.93 ± 0.25μg/kg/day.

Conclusion:

The dose of levothyroxine must be adjusted to reach the target TSH, depending on age, weight, risk stratification and cardiovascular symptoms in order for the drug to be appropriate, avoiding drug - induced hypothyroidism or hyperthyroidism. Average initial dose 2.02 ± 0.24μg/kg/day, then adjust the dose after each follow - up visit to suit each patient.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tất cả bệnh nhân ung thư tuyến giáp phải được điều trị bằng hormone tuyến giáp sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp để điều chỉnh suy giáp do phẫu thuật và để ngăn chặn sự phát triển của ung thư tuyến giáp dai dẳng hoặc tái phát bằng cách giảm mức độ hormone TSH. TSH chủ yếu kiểm soát sự tăng trưởng và biệt hóa của các tế bào nang tuyến giáp bình thường. Được tiết ra bởi tuyến yên, nó là một glycoprotein bao gồm một tiểu đơn vị alpha và beta (nồng độ TSH huyết thanh bình thường: 0,4 - 4lU/ml). Sau khi liên kết với thụ thể màng của nó, TSH kích thích các chức năng tăng sinh và biệt hóa tế bào nang, bao gồm sự hấp thu iốt, tổng hợp thyroglobulin và sản xuất hormone tuyến giáp. Hormon giải phóng thyrotropin (TRH) kích thích tiết TSH, tăng hormone tuyến giáp (thyroxin, T4) và giảm bài tiết TSH bằng cơ chế phản hồi chủ yếu ở cấp độ tuyến yên sau khi chuyển đổi cục bộ thành T3 bởi enzyme 5 - deiodinase, nguyên tắc điều trị hormone tuyến giáp và ý nghĩa lâm sàng của nó (theo dõi và điều chỉnh liều lượng hormone đối với các tình huống lâm sàng). Việc điều trị với liều lượng levothyroxin không phù hợp sẽ gây ra một trong hai nhóm tác dụng phụ: cường giáp hoặc suy giáp do dùng thuốc, trái lại một liều lượng levothyroxin phù hợp sẽ đạt được mục tiêu ức chế ung thư, lập lại chức năng tuyến giáp và giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc, thậm chí là không còn tác dụng phụ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Chọn bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hóa, được phẫu thuật cắt giáp toàn phần, cắt giáp toàn phần + nạo hạch cổ, cắt giáp toàn phần + I-131 sau đó điều trị với levothyroxin nhằm ức chế ung thư và duy trì chức năng tuyến giáp.

Bệnh nhân uống levothyroxin đều đặn, đúng liều chỉ định của bác sĩ, đúng giờ (trước ăn sáng 20 - 30 phút).

Loại trừ

Bệnh nhân mang thai.

Bệnh nhân dùng thuốc levothyroxin cùng thuốc khác.

Cỡ mẫu

$N = Z^2_{1-\alpha/2} * \sigma^2/d^2$

N: cỡ mẫu.

$Z^2 1-\alpha/2$: Z score tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn, chọn α = 0,05 và độ tin cậy là 95%, tương đương với Z1-α/2 = 1,96.

Chọn σ=0.1, sai số d = 0.01

N = 384

Phương pháp nghiên cứu

Phân tích hồi cứu trên 384 bệnh nhân thu thập được.

Xử lí số liệu

Xử lí và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi và giới

Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là:

45.6 ± 11.2 tuổi.

Tỉ lệ nam/nữ: 60/324 ~ 1/5.

Phân nhóm tuổi

Nhóm tuổi	N	Tỉ lệ %
≤ 20	8	2.1
21 - 40	108	28.1
41 - 60	230	59.9
≥ 61	38	9.9
Tổng	**384**	**100**

Trong đó bệnh nhân dưới 18 tuổi có 6 ca, chiếm 1,56%.

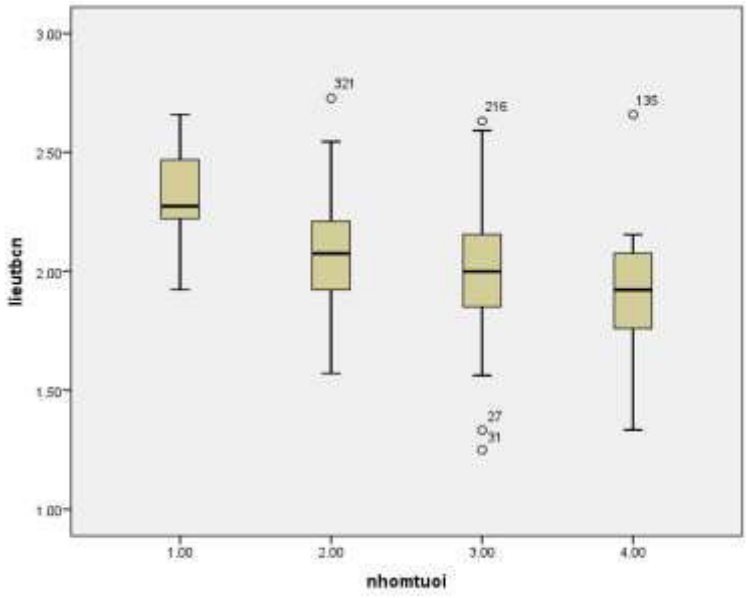
Liều/CN trung bình cho tất cả các nhóm

Liều/CN trung bình

	n	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
Liều/CN	384	1.25	2.73	***2.02***	***0.24***
TSH	384	0.10	4.80	***1.03***	***0.95***
FT4	384	0.81	2.18	1.38	0.22
TG	383	0.02	2.51	0.14	0.25

Liều/CN trung bình theo phân nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n (384)	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
≤ 20	8	1.92	2.66	**2.31**	**0.08**
21 - 40	108	1.57	2.73	**2.07**	**0.02**
41 - 60	230	1.25	2.63	**2.01**	**0.02**
≥ 61	38	1.33	2.66	**1.88**	**0.04**



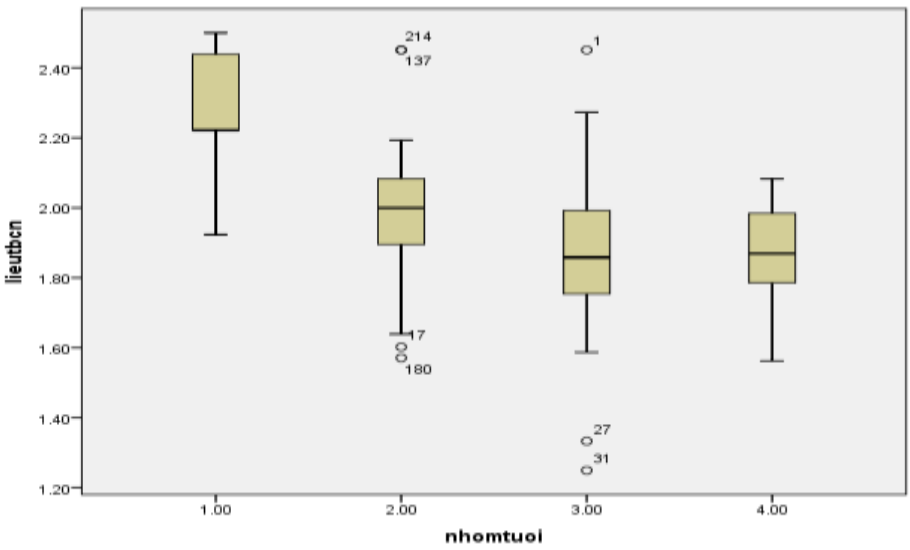
Liều/ CN trung bình ở nhóm cắt giáp toàn phần

Liều/ CN trung bình chung của nhóm

	n	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
Liều/cân nặng	132	1.25	2.50	***1.92***	***0.21***
TSH	132	0.11	4.80	***1.35***	***1.18***
FT4	132	0.82	2.18	1.39	0.21
TG	132	0.02	2.5	0.20	0.32

Liều/ CN trung bình theo phân nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n (132)	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
≤ 20	5	1.92	2.50	**2.26**	**0.10**
21 - 40	39	1.57	2.45	**1.99**	**0.03**
41 - 60	72	1.25	2.45	**1.87**	**0.02**
≥ 61	16	1.56	2.08	**1.87**	**0.04**



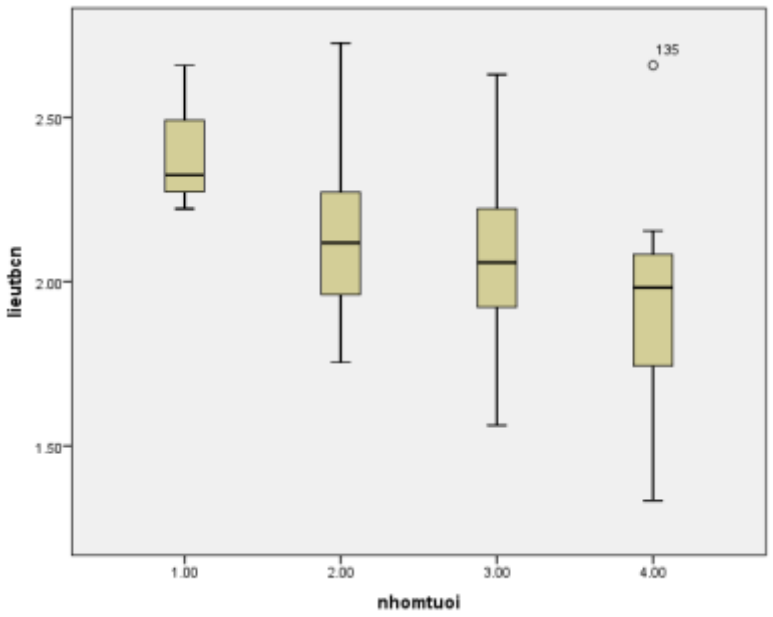
Liều/ CN trung bình ở nhóm điều trị I-131

Liều/ CN trung bình chung của nhóm

	n	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
Liều/CN	252	1.33	2.73	***2.08***	***0.23***
TSH	252	0.10	4.70	***0.87***	***0.74***
FT4	252	0.84	1.97	1.37	0.22
TG	251	0.03	1.19	0.11	0.19

Liều/CN trung bình theo phân nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n (252)	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
≤ 20	3	2.22	2.66	2.40	0.13
21 - 40	69	1.75	2.73	2.12	0.02
41 - 60	158	1.56	2.63	2.08	0.02
≥ 61	22	1.33	2.66	1.89	0.07



Liều/ CN trung bình điều trị với I - 131 liều thấp

	N	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
Liều/CN	219	1.33	2.73	***2.07***	***0.23***
TSH	219	0.11	4.70	***0.95***	***0.76***
FT4	219	0.84	1.97	1.37	0.22
TG	218	0.03	0.77	0.07	0.09

Liều/ CN trung bình điều trị với I - 131 liều cao

	N	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
Liều/CN	33	1.81	2.66	***2.16***	***0.20***
TSH	33	0.11	1.17	***0.33***	***0.26***
FT4	33	0.96	1.82	1.37	0.21
TG	33	0.04	1.99	0.43	0.33

Liều/ CN trung bình ở nhóm nguy cơ tim mạch

	n	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
Tuổi	31	48	77	63.3	6.0
Liều/CN	31	1.33	2.66	**1.93**	**0.25**
TSH	31	0.10	4.80	***0.87***	***1.13***
FT4	31	1.06	1.81	1.41	0.19
TG	31	0.04	0.66	0.11	0.16

Liều/ CN trung bình cần đạt TSH mục tiêu

TSH	≤ 0.1	(0.1 - 0.5)	(0.5 - 2.0)	>2.0
Liều/ CN trung bình	2.1 ± 0.1	2.04 ± 0.02	2.02 ± 0.02	1.96 ± 0.03

BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm bệnh nhân

Ghi nhận tuổi trung bình 45.6 ± 11.2 tuổi, tỉ lệ nam/nữ ~ 1/5.

Tuổi ≤ 18 chiếm 1,56%, tỉ lệ chung ung thư tuyến giáp ở trẻ em hiện nay xấp xỉ 1.8% phù hợp y văn.

Phân nhóm tuổi và liều levothyroxin theo cân nặng trung bình

Chúng tôi phân ra các nhóm tuổi có đặc điểm chuyển hóa tương đương nhau. Theo tác giả H.J.Biesack và F.Gunwald[19], Sawin CT &cs[18], Bartalena &cs[1]:

Tác giả \ Nhóm tuổi	N	≤ 20	21 - 40	41 - 60	≥61	P
Sawin CT&cs	84	167 ± 62		135 ± 37	109 ± 42	0.011
Bartalena &cs	450	2.7 ± 0.4				
H.J.Biesack&cs	-	3.4	2.8	2.6	2.4	
NC này	384	2.31	2.07	2.01	1.88	

Như vậy so với các tác giả, liều levothyroxin/cân nặng trung bình theo nghiên cứu chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác (P < 0.011), có sự giảm đáng kể về liều ở những bệnh nhân trên 20 tuổi.

Trong thực tế lâm sàng, liều levothyroxin/ cân nặng trung bình ở nhóm cắt giáp toàn phần và nhóm điều trị với I-131 khác nhau.

Liều/CN	N	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn	p
Nhóm CGTP	132	1.25	2.50	**1.92**	**0.21**	**0.0001**
Nhóm I-131	252	1.33	2.73	**2.08**	**0.23**	

So sánh liều/ cân nặng trung bình ở hai nhóm điều trị với iot 131, liều levothyroxin ở nhóm điều trị liều cao cao hơn nhóm điều trị liều thấp có ý nghĩa thống kê (p=0.022).

Liều/ CN	N	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn	p
I-131 liều thấp	219	1.33	2.73	**2.07**	**0.23**	**0.022**
I-131 liều cao	33	1.81	2.66	**2.16**	**0.20**	

Nhóm bệnh nhân có nguy cơ tim mạch

Một nghiên cứu của Clack T Sawin theo dõi 10 năm biến chứng rung nhĩ trên 2007 bệnh nhân (814 nam, 1193 nữ)[17], kết luận rằng trong số những người từ 60 tuổi trở lên, nồng độ TSH trong huyết thanh thấp có liên quan đến nguy cơ rung nhĩ cao gấp ba lần trong thập kỷ tiếp theo. Trong nghiên cứu của chúng tôi ở những bệnh nhân có triệu chứng tim mạch, chúng tôi giảm liều levothyroxin ở mức chấp nhận:

	N	Thấp nhất	Cao nhất	TB	Độ lệch chuẩn
Tuổi	31	48	77	63.3	6.0
Liều/CNTB	31	1.33	2.66	**1.93**	**0.25**
TSH	31	0.10	4.80	***0.87***	***1.13***

Để đạt TSH mục tiêu, theo tác giả Burmeister&cs[4]

Burmeister	N (44)	TSH	< 0.2	0.2 - 0.5	0.5 - 6.2	
		Liều/CNTB	2.56 ± 0.66	2.49 ± 0.65	2.11 ± 0.54	
Nc này	N (384)	TSH	≤ 0.1	(0.1 - 0.5)	(0.5 - 2.0)	>2.0
		Liều/CNTB	2.1 ± 0.1	2.04 ± 0.02	2.02 ± 0.02	1.96 ± 0.03

Như vậy hầu hết các tác giả nước ngoài cho liều levothyroxin/ cân nặng thường cao hơn chúng tôi.

Vai trò levothyroxin

Ở Hoa Kỳ Levothyroxine (L - T4) là loại thuốc được kê đơn nhiều nhất, với chỉ định điều trị phổ biến nhất là điều trị suy giáp do viêm tuyến giáp mạn tính hoặc bệnh Hashimoto[14]. Liều dùng L - T4 được chuẩn độ đến mức đạt TSH mục tiêu trong phạm vi tham chiếu bình thường. Bệnh nhân ung thư tuyến giáp đã phẫu thuật cắt tuyến giáp gần toàn bộ và nghi ngờ bệnh còn sót lại có chỉ định cho liều levothyroxin ức chế gọi là liệu pháp ức chế TSH[3]. Cơ sở của liệu pháp ức chế dựa trên các nghiên cứu chỉ ra rằng kích thích TSH giúp tăng cường sự phát triển của khối u, TSH đóng vai trò là yếu tố tăng trưởng hoặc giảm thiểu khối u ác tính với các quan sát về sự tăng trưởng khối u nhanh hơn được thấy trên lâm sàng sau khi ngừng thyroxine. Thuộc tính thúc đẩy sự phát triển tế bào của TSH do sự hiện diện của các thụ thể TSH trên các tế bào ung thư tuyến giáp[5]; tuy nhiên, tăng trưởng không qua trung gian thụ thể TSH chắc chắn là một đặc tính của ung thư tuyến giáp không biệt hóa. Một nghiên cứu ban đầu của Mazzaferri và Jhiang[12] đã chứng minh rằng liệu pháp hormon ức chế có tác dụng cứu cánh đối với sự sống còn của bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng nhú. Mặc dù mối quan hệ rõ ràng giữa nồng độ ức chế TSH và tỷ lệ tử vong chưa được thể hiện rõ ràng, các nghiên cứu có xu hướng đề xuất dùng liều ức chế với nhóm bệnh nhân có nguy cơ tái phát khối u và tử vong do ung thư. Một nghiên cứu hồi cứu đã kết luận rằng tiên lượng và kết quả cải thiện có liên quan đến ức chế TSH hoàn toàn, ngược lại với kết quả ở những bệnh nhân ức chế TSH kém hơn[16]. Những bệnh nhân có mức TSH dưới 0,5mU/L có khoảng thời gian không bệnh kéo dài hơn so với những bệnh nhân có mức TSH trung bình cao hơn, làm cho mức TSH trở thành yếu tố tiên lượng độc lập cho tái phát. Tuy nhiên, trong khi việc ức chế TSH có thể không quan trọng với ung thư tuyến giáp biệt hóa giai đoạn I hoặc II, thì điều này dường như không xảy ra đối với bệnh nhân giai đoạn III hoặc IV theo Cooper và cs[6] quan sát thấy kết quả tốt hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh tiến triển hơn khi họ được điều trị với mức độ ức chế TSH cao hơn. Những quan sát tương tự đã được thực hiện bởi Jonklaas và cs[11] và Hovens và cs[9] chỉ ra rằng mặc dù có thể cần phải ức chế hoàn toàn ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, nhưng chỉ cần ức chế TSH vừa phải ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp. Ngay cả đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao, dường như cũng có một giới hạn về mức độ ức chế cần thiết, với mức độ ức chế xuống thấp tới < 0,03mU/L không cung cấp thêm lợi ích nào[7]. Hướng dẫn của NCCN 2013 đã không quy định mức độ ức chế TSH nào cần đạt được, trong khi các hướng dẫn NCCN gần đây khuyến nghị nên giảm xuống dưới 0,1mU/L hoặc ở mức không thể phát hiện được trong một thử nghiệm có độ nhạy cao cho những bệnh nhân có nguy cơ cao cũng như hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Anh quốc[10]. Các hướng dẫn NCCN khuyến nghị duy trì TSH trong khoảng 0,1 đến 0,5mU/L ở những bệnh nhân có nguy cơ trung bình mà không có bằng chứng về bệnh còn sót lại và điều chỉnh liều levothyroxin cho phép TSH tăng lên trong phạm vi tham chiếu bình thường cho những bệnh nhân không có bệnh rõ ràng[21]. Hướng dẫn NCCN cũng khuyến nghị sử dụng canxi (1.200mg/ngày) và bổ sung vitamin D (1.000 đơn vị/ngày) ở những bệnh nhân cần ức chế hoàn toàn lâu dài. Khi sử dụng thuốc này, chỉ cần một lần dùng thuốc hàng ngày vì thời gian bán hủy dài (6 - 7 ngày) của thyroxine. Vì T4 được chuyển thành T3, nồng độ T3 trong huyết thanh gần như bình thường cuối cùng có thể được phục hồi bằng cách sử dụng T4 một mình. Mục tiêu ức chế TSH khác nhau trong các trung tâm lâm sàng và giữa các chuyên gia ung thư tuyến giáp có thể khác nhau nhưng thường liên quan đến phân tầng nguy cơ, giai đoạn bệnh và sự hiện diện hoặc vắng mặt của khối u còn sót lại hoặc tái phát. Nếu không được chỉ định, nên tránh tình trạng quá liều vì những tác động có hại của nồng độ hormone tuyến giáp quá mức đối với cả tim[17,15,2,8] và mật độ khoáng xương[13,20]. Ngay cả ở những bệnh nhân ung thư tuyến giáp có bằng chứng ung thư còn sót lại, cần phải chuẩn độ liều lượng cẩn thận và tránh ức chế quá mức, đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh tim mạch tiềm ẩn, loãng xương hoặc nguy cơ loãng xương. Hơn nữa, có một số bệnh nhân, vì những lý do không rõ, cực kỳ nhạy cảm với các thay đổi nhỏ (tăng hoặc giảm) ở mức độ L - T4 của họ. Vì tất cả những lý do này, điều quan trọng đối với bệnh nhân là sử dụng viên L - T4 với hàm lượng levothyroxin chính xác, hiệu lực và tương đương sinh học[22]. Bệnh nhân đã phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ, ví dụ, đối với bệnh ác tính tuyến giáp, đặc biệt là sau khi điều trị phóng xạ, sẽ không có mô tuyến giáp còn lại và liều trung bình vào khoảng 2,1µg/kg/ngày. Tuy nhiên, điều chỉnh liều không nên chỉ dựa trên các xấp xỉ như vậy và được xác định tốt nhất bằng các tiêu chí lâm sàng và đo lường TSH ở những đợt tái khám. Ở những bệnh nhân ung thư tuyến giáp có nguy cơ cao có bằng chứng về bệnh còn sót lại, thường kê đơn liều dùng để duy trì TSH ở mức dưới 0,1mU/L, trong khi bệnh nhân có nguy cơ trung bình có khả năng mắc bệnh còn lại có thể được giữ trong khoảng 0,1 - 0,5mU/L. Cuối cùng, những bệnh nhân có nồng độ thyroglobulin với TSH kích thích âm tính, xạ hình toàn thân và hình ảnh siêu âm âm tính hơn 5 năm kể từ khi chẩn đoán, có thể giảm liều để đạt được mức TSH bình thường là 0,5 - 2,0mU/L. Thực tế bệnh nhân tái khám tại bệnh viện Ung Bướu, hầu hết

chúng ta không khai thác được kĩ tiền sử bệnh tật, trong khi đó chúng tôi chú trọng những bệnh nhân tuổi trẻ hoặc tuổi cao, có tiền căn tim mạch, nguy cơ loãng xương, phân tầng nguy cơ và căn chỉnh liều lượng sao cho vừa đạt hiệu quả thay thế hormon giáp vừa ức chế ung thư thùy theo mức độ bệnh. Trong số 384 bệnh nhân nghiên cứu có 132 bệnh nhân được cắt giáp toàn phần, đánh giá nguy cơ thấp, sau đó điều trị nội tiết, chúng tôi duy trì TSH trung bình 1.35 ± 1.18IU/l, 252 bệnh nhân điều trị với iot - 131 chúng tôi duy trì TSH trung bình 0.87 ± 0.74IU/l; trong đó nhóm điều trị liều thấp (219 bệnh nhân) TSH đạt 0.95 ± 0.76IU/l, nhóm điều trị liều cao (33 bệnh nhân) là 0.33 ± 0.26IU/l. Ở nhóm có triệu chứng tim mạch chúng tôi duy trì TSH gần như bình thường. Trong một số trường hợp, một liều levothyroxin ổn định trước đây có thể phải tăng hoặc giảm vì nhiều lý do. Chẳng hạn TSH cao có thể do bệnh nhân không tuân thủ điều trị, cũng có thể do giảm hấp thu thyroxine đường tiêu hóa. Điều này có thể là do uống L - T4 đồng thời với thức ăn hoặc một số tác nhân dược lý khác gây cản trở sự hấp thu qua đường tiêu hóa (ví dụ: canxi, cholestyramine, colestipol, kayexalate, thuốc kháng axit, sucralfate, sắt, v.v.) của levothyroxin hoặc tăng chuyển hóa levothyroxin (ví dụ, carbamazepine và phenytoin). Ở Hoa kỳ các nhà sản xuất các sản phẩm levothyroxin cung cấp một loạt các thế mạnh về hàm lượng: 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 và 300mcg mỗi viên. Sự sẵn có của các thế mạnh đa liều này cho phép bác sĩ lâm sàng điều chỉnh chính xác nhu cầu levothyroxine trên mỗi bệnh nhân nhất định đến mức TSH huyết thanh mong muốn. Ở Việt Nam và thực tế tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, hiện có levothyroxin hàm lượng 50µg và 100µ, do đó việc chỉnh liều cho bệnh nhân có gặp một chút khó khăn. Trong thời đại áp lực hiện nay đối với các bác sĩ lâm sàng về thuốc hiệu quả nhất, việc cho thuốc có chi phí thấp hơn rõ ràng là đáng mong muốn nhưng chỉ được chấp nhận nếu được chứng minh là có hiệu lực và dược lực học tương đương đã được chứng minh.

KẾT LUẬN

Liều lượng levothyroxin phải được điều chỉnh để đạt TSH mục tiêu, tùy thuộc lứa tuổi, cân nặng, phân tầng nguy cơ và các triệu chứng tim mạch để cho thuốc hợp lí, tránh tình trạng suy giáp hoặc cường giáp do thuốc. Liều ban đầu trung bình 2.02 ± 0.24µg/kg/ngày, sau đó căn chỉnh liều sau mỗi đợt tái khám cho phù hợp mỗi bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bartalena L, Martino E, Pacchiarotti A, Grasso L, et al, (1987), "Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients", 64 (4), pp. 849 - 855.
2. Biondi B, Cooper D S J T, (2010), "Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer", 20 (2), pp. 135 - 146.
3. Brabant G J T J o C E, Metabolism, (2008), "Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets?", 93 (4), pp. 1167 - 1169.
4. Burmeister L A, Goumaz M, Mariash C, Oppenheimer J H J T J o C E, et al, (1992), "Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer", 75 (2), pp. 344 - 350.
5. CARAYON P, THOMAS-MORVAN C, CASTANAS E, TUBIANA M J T J o C E, et al, (1980), "Human thyroid cancer: membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity", 51 (4), pp. 915 - 920.
6. Cooper D S, Specker B, Ho M, Sperling M, et al, (1998), "Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry", 8 (9), pp. 737 - 744.
7. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, et al, (2012), "Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma", 76 (4), pp. 586 - 592.
8. Fazio S, Palmieri E A, Lombardi G, Biondi B J R p i h r, (2004), "Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system", 59 (1), pp. 31 - 50.
9. Hovens G C, Stokkel M P, Kievit J, Corssmit E P, et al, (2007), "Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer", 92 (7), pp. 2610 - 2615.
10. Htm B T A J w b-t-a o g-l, (2002), "Guidelines for the management of differentiated thyroid cancer in adults", pp.
11. Onklaas J, Sarlis N J, Litofsky D, Ain K B, et al, (2006), "Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy", 16 (12), pp. 1229 - 1242.

12. Mazzaferri E L, Jhiang S M J T A j o m, (1994), "Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer", 97 (5), pp. 418 - 428.

13. Mikosch P, Obermayer-Pietsch B, Jost R, Jauk B, et al, (2003), "Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment", 13 (4), pp. 347 - 356.

14. Onumah B M. Alternative and complementary treatment of thyroid disorders*Thyroid Cancer*. Springer, pp. 759 – 765.

15. Parle J V, Maisonneuve P, Sheppard M C, Boyle P, et al, (2001), "Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10 - year cohort study", 358 (9285), pp. 861 - 865.

16. Pujol P, Daures J, Nsakala N, Baldet L, et al, "Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in thyroid cancer", 20 (5), pp.

17. Sawin C T, Geller A, Wolf P A, Belanger A J, et al, (1994), "Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons", 331 (19), pp. 1249 - 1252.

18. Sawin C T, Herman T, Molitch M E, London M H, et al, (1983), "Aging and the thyroid: Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients", 75 (2), pp. 206 - 209.

19. Schumm-Draeger P-M. Thyroid Cancer: Treatment with Thyroid Hormone*Thyroid Cancer*. Springer, pp. 131 – 138.

20. Stathatos N, Wartofsky L J C R i B, Metabolism M, (2004), "Effects of thyroid hormone on bone", 2 (2), pp. 135 - 150.

21. Tuttle R M, Ball D W, Byrd D, Dilawari R A, et al, (2010), "Thyroid carcinoma", 8 (11), pp. 1228 - 1274.

22. Wartofsky L J E O o P, (2002), "Levothyroxine: therapeutic use and regulatory issues related to bioequivalence", 3 (6), pp. 727 - 732.

ỨNG DỤNG VẠT CƠ XƯƠNG VAI TÁI TẠO TỔN KHUYẾT VÙNG HÀM MẶT: BÁO CÁO HAI CA BỆNH

TRẦN THANH PHƯƠNG[1], NGUYỄN VIỆT DŨNG[2], PHẠM DUY HOÀNG[3], LÊ VĂN CƯỜNG[4], NGUYỄN HỮU PHÚC[5], NGUYỄN ĐỨC HƯƠNG[6], ĐỖ NGUYỄN TUẤN KHANH[6], NGUYỄN ĐĂNG KHOA[6]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Báo cáo hai bệnh nhân được phẫu thuật tái tạo tổn khuyết hàm mặt bằng vạt cơ xương vai.*

Bệnh nhân: *Hai bệnh nhân gồm bệnh nhân hoại tử xương hàm dưới sau xạ trị ung thư vòm và bệnh nhân ung thư da dạng gai bào vùng má xâm lấn xương hàm trên và một phần xương gò má, được tái tạo khuyết hỗng vùng hàm mặt sau cắt rộng bằng vạt cơ xương vai được hồi cứu về mức độ tổn khuyết, kỹ thuật tái tạo, các biến chứng, sự phục hồi về chức năng và thẩm mỹ qua theo dõi và đánh giá lâm sàng.*

Kết quả: *Cả hai bệnh nhân có tổn khuyết rộng vùng hàm mặt cần tái tạo ngay, bệnh nhân thứ nhất có tổn khuyết xương hàm dưới sau cắt bỏ được tái tạo bằng vạt cơ xương vai có cuống mạch liền, bệnh nhân thứ hai với tổn khuyết rộng của xương hàm trên - gò má và da - phần mềm hàm trên được tái tạo bằng vạt phức hợp da- cơ- xương vai tự do. Cả hai bệnh nhân được tái tạo thành công và không có biến chứng trên vùng cho vạt, kết quả về phục hồi chức năng và thẩm mỹ tốt. Trên bệnh nhân thứ hai xảy ra nhiễm trùng gây hoại tử một phần nông của vạt da ghép, cần được điều trị nội khoa và ghép da rời.*

Kết luận: *Đây là kỹ thuật khả thi, an toàn và rất hiệu quả, là lựa chọn phù hợp và đáng tin cậy để tái tạo cho các trường hợp tổn khuyết hàm mặt lớn, giúp bảo tồn các chức năng và hình thể của vùng hàm mặt.*

ABSTRACT

Scapula osteomuscular flap reconstruction of the postablative maxillofacial defect: Two cases report

Objective: *To describe two patients who underwent maxillofacial reconstruction using the scapula osteomuscular flap.*

Patients and method: *The first patient with mandibular radionecrosis caused by radiation therapy prescribed to cure a nasopharynx cancer, the second patient with squamous cell skin cancer, tumor which invades maxilla and a part of zygomatic body. Two cases of scapula osteomuscular flap reconstruction of extensive postablative maxillofacial defects were reviewed with clinical postoperative follow-up. We reviewed these cases for defect size, surgical reconstructive technique, complications, functional recovery and aesthetic result.*

Results: *Two patients presented large size maxillofacial defect and required reconstruction immediately, one had mandibular defect who had reconstructed by pedicled osteomuscular dorsal scapular flap, and another was used composite osteo-myocutaneous free flap for reconstruction of large-volume defects involving the zygomatic maxillary bone and adjacent soft tissues. Neither failure of the harvested flaps nor complications in the donor site were evidenced. A good aesthetic and functional outcome was obtained in both cases. In second patient, there was parascapular skin infection on recipient site, which was treated successfully with split-thickness skin graft.*

[1] TS.BS. Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] TS.BS. Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] ThS.BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[5] TS.BS. Phó Trưởng Bộ môn Ung thư – ĐHYD TP. HCM,
Bác sĩ điều trị Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[6] Bác sĩ điều trị Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Conclusions: *It is feasible, safe and very effective technique. It was suitable option and reliable choice for to large volume postablative maxillofacial defects, to help preserve the function and form of maxillofacial region.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật tái tạo trong điều trị ung thư đầu cổ hiện nay đang phát triển mạnh mẽ tại các trung tâm điều trị ung thư trong nước và trên thế giới. Sự phát triển về kỹ thuật tái tạo, mở rộng các vật liệu tái tạo giúp chúng ta có nhiều lựa chọn hơn để thích ứng với yêu cầu điều trị, nhằm nâng cao chất lượng điều trị và cải thiện kết quả điều trị trên từng người bệnh. Nhưng dường như, điều này vẫn là chưa đủ, bởi ngày càng có nhiều những trường hợp khó và phức tạp trong thực tế điều trị bệnh ung thư. Tổn khuyết để lại sau phẫu thuật ung thư đầu cổ có thể rất đặc thù trên từng người bệnh và đó là thách thức lớn đòi hỏi phải áp dụng kỹ thuật tái tạo linh hoạt, sáng tạo và phù hợp cho mỗi bệnh nhân.

Mục tiêu nghiên cứu

Báo cáo hai bệnh nhân được phẫu thuật tái tạo tổn khuyết hàm mặt bằng vạt cơ xương vai, mô tả kỹ thuật và kết quả phẫu thuật.

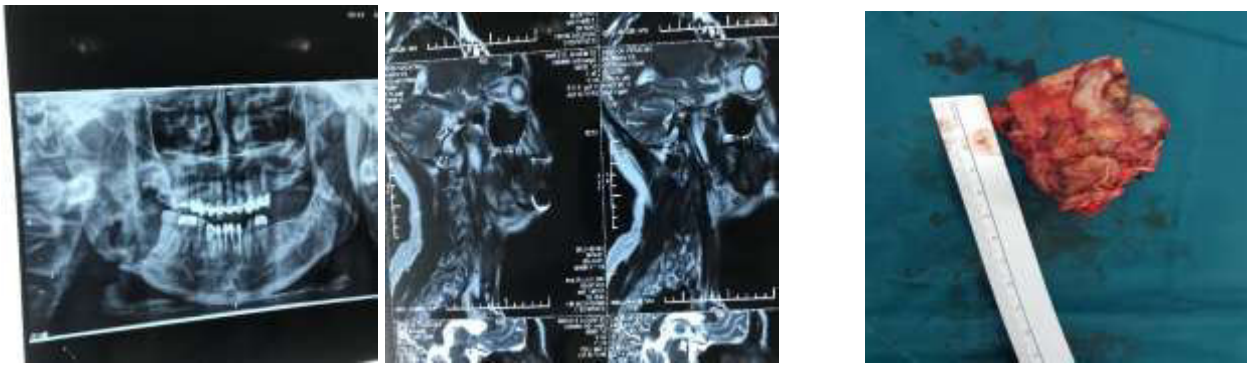
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả ca bệnh.

Bảng 1. *Đặc điểm bệnh nhân*

Đặc điểm	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2
Họ tên	Đỗ Văn H.	Huỳnh Văn Ngh.
Năm sinh	1971.	1968.
Bệnh sử	Viêm xương hàm (P) 1 năm, tăng dần, Oxy cao áp- nội khoa thất bại	U da má (P) hơn 1 năm, uống thuốc nam, thuốc giảm đau.
Tiền sử	Ung thư vòm hầu, hóa xạ trị 2001.	Đái tháo đường type 2 ổn định.
Lâm sàng	- Đau nhiều hàm dưới (P), liên tục. - Mất răng R44 - R48. - Dò dịch ra da. - Viêm dính, hoại tử da trên xương và niêm mạc lợi hàm, hậu hàm, má có điểm loét sùi, thâm nhiễm cứng. - Xơ hóa vùng cổ. - Méo miệng, nói ngọng. - Mở miệng hạn chế. - Ăn nhai kém.	- Đau nhiều vùng hàm trên (P), liên tục. - U da sùi loét lan rộng má (P) kt 5 x 6,5cm, u vệ tinh cánh mũi (P). - Thâm nhiễm cứng bờ sang thương kèm viêm tấy, chảy dịch mủ hôi. - Hạch cổ nhóm Ib nghi ngờ hạch di căn.
Siêu âm	Hạch cổ (-).	Hạch cổ Ib, II.
Nội soi TMH	Viêm vòm hầu.	không có bất thường.
XQ xương hàm	Mất đoạn xương hàm dưới (P).	
CT Scan	Tiêu xương xương hàm dưới (P).	U da xâm lấn phá hủy xương hàm, xương gò má (P), khoang ngoài nón hốc mắt P.
Siêu âm mạch máu	Mạch máu vùng vai bình thường về vị trí giải phẫu và chức năng, không có dị dạng mạch máu.	Mạch máu vùng vai, nách, mạch máu vùng cổ, chi trên bình thường về vị trí giải phẫu và chức năng.
Xét nghiệm huyết học, sinh hóa, tim mạch, hô hấp	Trong giới hạn bình thường.	Trong giới hạn bình thường.
GPB trước mổ	Loét niêm mạc miệng: viêm mạn.	Carcinoma tế bào gai sừng hóa xâm nhập, độ 1.
GPB sau mổ	Carcinoma tế bào gai độ 1, Rìa cắt (-)	Carcinoma tế bào gai sừng hóa xâm nhập, độ 1, DC hạch, rìa cắt (-).

Hình 1. *Hình ảnh tiêu xương hàm dưới P và đoạn cắt xương hàm bệnh nhân 1*



Bảng 2. *Phương pháp phẫu thuật*

Đặc điểm	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2
PP phẫu thuật	Cắt đoạn xương hàm dưới (P) và cắt rộng tổ chức da, cơ, niêm mạc hoại tử. XN GPB tổ chức hoại tử và rìa cắt	Cắt rộng u kèm tổ chức xương hàm trên, xương gò má và phần mềm bị xâm lấn, nạo vét hạch cổ chọn lọc
Kỹ thuật tái tạo	Vạt cơ xương vai (P) có cuống, kết hợp vạt xương vai với xương hàm dưới và vạt cơ che phủ khuyết hổng, kỹ thuật chuyển vạt có cuống liền	Vạt da cạnh vai (P) và vạt cơ xương vai tự do bên (P) tái tạo khuyết hổng da cơ xương hàm trên bên (P), kỹ thuật vi phẫu mạch máu
Ngày phẫu thuật	31/07/2019	21/08/2019

Hình 2. *Tổn thương ung thư da xâm lấn vùng hàm trên của bệnh nhân 2*

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bệnh nhân 1

Bệnh nhân ung thư vòm hầu được xạ trị cách 19 năm, qua nhiều lần tái khám không phát hiện tái phát hay di căn xa. Nhưng xuất hiện đau vùng hàm dưới gần 1 năm nay, đau tăng dần, trong 6 tháng gần đây, xuất hiện mất răng hàm dưới bên phải kèm tình trạng dò dịch mủ ra da và khoang miệng, bệnh nhân được điều trị oxy cao áp nhưng không cải thiện. Thông qua khám lâm sàng, chúng tôi ghi nhận tình trạng viêm xương hàm dưới và phần mềm da, tổ chức dưới da và niêm mạc khoang miệng vùng hàm dưới mạn tính kèm xơ hóa chắc vùng hàm dưới và vùng cổ cùng bên, da và niêm mạc hoại tử tạo khối viêm dính, chắc cứng; miệng méo lệch sang trái, nói ngọng và mở hàm hạn chế do đau, vùng niêm mạc lợi hàm và niêm mạc má, tam giác hậu hàm viêm tấy, có vùng sùi loét và thâm nhiễm cứng lan rộng, bệnh nhân được sinh thiết trước mổ có kết quả mô học là tổ chức viêm mạn tính. Tình trạng này gây ảnh hưởng lớn đến tinh thần, sức khỏe và gây

khó khăn trong sinh hoạt đối với bệnh nhân. Bệnh nhân có nguyện vọng tha thiết được điều trị.

Có thể thấy được hiệu quả trong việc xạ trị ung thư vòm hầu; bên cạnh đó, xạ trị bằng tia gamma/ Cobalt 60 những năm trước đây cho ung thư đầu cổ nói chung cũng để lại những biến chứng đáng kể, mà hoại tử xương là biến chứng thường gặp. Tỷ lệ thay đổi từ 5 - 22% theo các nghiên cứu[1]. Báo cáo từ Tunisie, quốc gia có tỷ lệ ung thư vòm hầu cao, trên 314 bệnh nhân được xạ trị Cobalt trong 11 năm ghi nhận 20,6% có hoại tử xương mà chủ yếu là xương hàm trên và dưới, gần ½ số BN xuất hiện xơ hóa vùng cổ[2]. Hoại tử xương hàm còn xảy ra khi đã áp dụng những kỹ thuật xạ trị tiên tiến như 3D hoặc điều biến liều (IMRT), nhất là trong xạ trị ung thư khoang miệng. Nguyên nhân hoại tử xương hàm có thể do các nguyên bào xương chết do tia xạ và có sự gia tăng các nguyên bào xơ làm giảm cấu trúc xương; giảm nguồn cấp máu do sự xơ hóa của các động mạch tận và động mạch ổ răng[3]. Bên cạnh đó, tổn thương viêm mạn tính kéo dài có thể làm tăng nguy cơ hoại tử xương tiến triển. Việc loại bỏ tổ chức xương và phần mềm hoại tử đến giới hạn mô lành trên bệnh nhân này là chỉ định điều trị cần thiết nhằm khắc phục các triệu chứng gây ảnh hưởng xấu đến bệnh nhân tuy phải đối mặt với những khó khăn trong lựa chọn phương pháp tái tạo nhằm phục hồi chức năng và hình thể vùng hàm mặt. Sử dụng vạt tái tạo được cân nhắc phụ thuộc vào tình trạng BN, mức độ tổn thương và đánh giá khả năng thành công của vạt sau ghép nối; việc cắt bỏ rộng rãi xương và tổ chức phần mềm vùng hàm dưới cần đến vạt xương và cân - cơ đủ lớn để kết hợp; trong trường hợp này, việc sử dụng vạt tự do thường ít có khả năng đem lại thành công do tình trạng xơ hóa thành mạch, huyết khối sau xạ trị. Vì thế, vạt có cuống được xem là "cứu cánh" cho cả thầy thuốc lẫn bệnh nhân; trong trường hợp này, sử dụng vạt da cơ và 1 nẹp cố định để bảo toàn khung xương hàm dưới có thể được xem là một lựa chọn tạm thời trên bệnh nhân, tuy nhiên chúng tôi chỉ định vạt cơ xương vai với cuống liền là bó mạch lưng vai để tái tạo. Đây được xem là vạt cơ xương có cuống liền duy nhất phù hợp trên bệnh nhân này, dựa trên tính ổn định của cuống mạch về mặt giải phẫu, có thể đảm bảo thành công của phẫu thuật. Theo các báo cáo của Vacher và Ikka, mặc dù cuống mạch lưng vai có điểm xuất phát khác nhau, có thể trực tiếp từ bó mạch dưới đòn, hoặc bó mạch ngang cổ hoặc thân giáp cổ nhưng bao giờ cũng có nhánh nuôi đến dọc bờ trong xương vai và lớp cơ cạnh vai, nên nguồn cấp máu cho vạt xương ổn định và tạo thuận lợi trong phẫu tích vạt[4,5]. Ưu điểm của vạt cũng được ghi nhận là vạt có cuống dài dễ dàng di chuyển đến vùng hàm dưới, vạt xương có thể lấy dài đến 12cm, vạt cơ trám rộng đi kèm có thể sử dụng để che phủ khuyết hổng phần mềm khoang miệng, sự hàn gắn và ổn định xương nhanh đảm bảo sự vững chắc cho khung xương hàm dưới qua theo dõi lâm sàng và chụp X.Quang xương hàm dưới sau mổ[4].

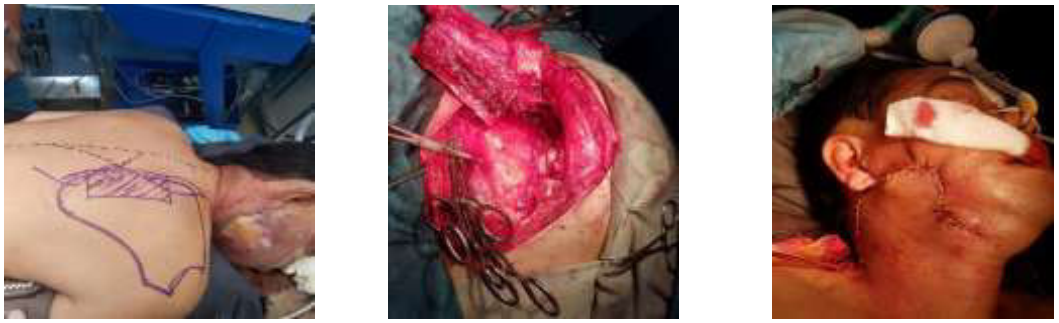
Bệnh nhân của chúng tôi sau khi được cắt bỏ rộng rãi xương hàm dưới và phần mềm bao gồm cơ cắn, niêm mạc lợi hàm, niêm mạc má và niêm mạc hậu hàm, để lại tổn khuyết xương hàm từ cành đến ½ sau thân xương hàm dưới cho đến lỗ cằm dài 6cm và tổn khuyết phần mềm khoang miệng có kích thước 5 x 7cm. Tổ chức niêm mạc, xương và rìa cắt được gởi xét nghiệm giải phẫu bệnh. Vạt được phẫu tích bao gồm vạt xương vai cùng lớp cơ dưới gai và dưới vai bao phủ và vạt cơ trám đi kèm, phẫu tích cuống mạch phát hiện có thêm nhánh chia của động mạch lưng vai vào cơ trám cũng được bảo tồn để tăng sức sống cho vạt, phẫu tích vạt đến tận cuống ở bờ trên xương vai và chuyển qua đường hầm dưới cơ thang đến vùng hàm dưới thuận lợi, bảo tồn tốt các thần kinh vận động và cảm giác vùng vai sau, tiến hành kết hợp xương hàm dưới sau khi điều chỉnh khớp cắn, vạt cơ trám lấp đầy khuyết hổng phần mềm khoang miệng với lớp cân che phủ bên ngoài. Kết quả sớm sau mổ tốt: hết đau vùng hàm mặt sau 1 tuần, vận động hàm dưới tốt với các động tác đóng mở miệng thuận lợi, sau 2 tuần bệnh nhân có thể ăn nhai, giọng nói rõ hơn, vạt cân cơ bắt đầu biểu mô hóa, vùng cho vạt còn đau nhẹ và có thể thực hiện các động tác nâng và xoay vai. Kết quả mô bệnh học sau mổ với bệnh phẩm niêm mạc là carcinome tế bào gai, rìa cắt âm tính. Kết quả này phù hợp với chẩn đoán ung thư thứ hai tại niêm mạc lợi hàm do xạ trị và đã được cắt bỏ rộng rãi.

Sau gần 3 tháng theo dõi, bệnh nhân không còn đau vùng hàm dưới, ăn nhai tốt qua đường miệng, vạt cân cơ khoang miệng biểu mô hóa gần hoàn toàn, khung xương hàm vững chắc và hàn gắn tốt trên film X. Quang xương hàm dưới, vận động vùng vai, cánh tay bình thường.

Cho đến nay, vẫn không có nhiều trung tâm điều trị trên thế giới thực hiện kỹ thuật này, theo chúng tôi, có thể mở rộng chỉ định vạt cơ xương vai có cuống tái tạo tổn khuyết xương hàm dưới và tầng dưới vùng hàm mặt cho các trường hợp ung thư xâm lấn rộng, nhất là đối với bệnh nhân lớn tuổi, có chống chỉ định kỹ thuật vi phẫu, hoại tử xương hàm và phần mềm sau xạ trị…, do lợi điểm phục hồi tốt về hình thái và chức năng hàm mặt, độ vươn dài của vạt có thể tái tạo được xương hàm ở vị trí cằm và thân xương hàm đối bên, thời gian phẫu thuật và ổn định sau mổ nhanh, ít biến chứng[6]. Ngoài ra, có thể mở rộng vạt da hoặc vạt đảo da cơ vai sau cùng chung cuống mạch lưng vai nếu tổn khuyết rộng như trong mô tả của Angrigiani[7]; cũng như có thể lấy

kèm vạt cơ thang theo yêu cầu tái tạo. Nhược điểm duy nhất của vạt là không thể phục hình răng bằng implant do vạt xương không đủ dày, vì vậy, nên cân nhắc thực hiện trên những bệnh nhân trẻ tuổi.

Hình 3. *Kỹ thuật tái tạo vạt cơ xương vai có cuống liền*



Bệnh nhân 2

Bệnh nhân ung thư da tế bào gai lan rộng nửa mặt phải, tổn thương trên da má phải rộng với kích thước 5 x 6,5cm, có tổn thương vệ tinh ở cánh mũi phải , bờ sang thương có tổn thương thâm nhiễm cứng, sung huyết da xung quanh, ung thư xâm lấn thành trước xương hàm trên và một phần xương gò má bên phải, xâm lấn khoang ngoài nón hốc mắt bên phải, hạch cổ nhóm Ib nghi ngờ di căn, có tiền sử đái tháo đường type 2 đang điều trị ổn định. Chúng tôi lập kế hoạch điều trị với phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi tổn thương bao gồm da, cơ và xương bị xâm lấn kết hợp nạo vét hạch cổ trên cơ vai móng, tái tạo và cân nhắc xạ trị bổ trợ.

Trên bệnh nhân này, việc cắt bỏ rộng rãi sang thương có thể không ảnh hưởng lớn đến chức năng hàm mặt và hoạt động thị giác nhưng có thể để lại tổn khuyết lớn, phức tạp; với tổn khuyết xương và phần mềm lớn như vậy, cần thiết phải lựa chọn vạt tái tạo không chỉ đáp ứng được sự bù đắp về thể tích, diện tích tổn khuyết mà còn phải tái tạo theo từng lớp từ xương, cơ và da nhằm đảm bảo cấu trúc vững chắc theo hình dáng khuôn mặt. Cho đến nay, hầu hết các tác giả đều đồng thuận sử dụng vạt tự do dạng phức hợp để tái tạo cho các tổn khuyết phức tạp của vùng hàm trên vì độ tin cậy cao và tính ổn định của kỹ thuật. Các vạt da - cơ - xương tự do được sử dụng tái tạo tổn khuyết vùng hàm trên được các phẫu thuật viên áp dụng có kết quả tốt bao gồm vạt mào chậu, vạt xương mác và vạt xương vai tự do, mỗi vạt đều có ưu nhược điểm riêng, có thể cân nhắc lựa chọn áp dụng tùy thuộc vào loại vị trí tổn khuyết như xương hàm - ổ mắt, xương hàm- hốc mũi, xương hàm- khoang miệng v.v., tùy thuộc vào mức độ tổn khuyết và tình trạng bệnh nhân[8,9,10,11,12]. Trong trường hợp cụ thể này, chúng tôi không lựa chọn vạt xương mác tự do, bởi lẽ sự thay thế xương không phù hợp với hình dáng xương hàm và tổn khuyết vùng hàm trên vả lại phải cần bổ sung thêm một vạt da cơ lớn như vạt đùi trước ngoài để bù đắp cho khuyết hỗng phần mềm chiếm ½ khuôn mặt của bệnh nhân. Dựa trên các tiêu chuẩn về: độ cong tự nhiên của tổn khuyết xương, diện tích và thể tích thay thế, nguy cơ biến chứng tại vùng cho vạt, tính linh hoạt xoay trở của vạt, độ dài cuống mạch và khả năng kết hợp mạch máu; chúng tôi quyết định lựa chọn vạt da – cơ - xương vai thay cho vạt mào chậu để tái tạo, cơ sở cho sự lựa chọn này bao gồm: vạt có độ cong và độ dày xương phù hợp với tổn khuyết cung xương hàm trên - xương gò má phải, sử dụng hai vạt gồm vạt da cân cạnh vai và cơ xương vai riêng lẻ với cuống mạch chung là bó mạch dưới vai; cuống mạch chung lớn và cuống mạch riêng dài, tạo thuận lợi trong khâu nối kết hợp mạch máu vi phẫu và dễ dàng điều chỉnh nối ráp vạt, ít gây đau và ít ảnh hưởng đến chức năng vận động của vùng vai[9,10,13].

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ rộng sang thương da cách rìa u 1 - 3cm, cắt da và một phần sụn cánh mũi phải, cắt thành trước - ngoài xương hàm trên, nạo xoang hàm và một phần xương gò má, sàn ổ mắt. Tổn khuyết xương có kích thước 6 x 3cm, tổn khuyết da 11 x 20cm. Trong thì nạo vét hạch, khi phẫu tích hạch nhóm Ib và II; chúng tôi không phát hiện hạch thâm nhiễm vùng xung quanh các cuống mạch nên động mạch, tĩnh mạch mặt và tĩnh mạch hầu được bảo tồn nguyên vẹn và được phẫu tích bộc lộ rõ để tiến hành khâu nối mạch máu vi phẫu; chúng tôi tiến hành nạo vét hạch chọn lọc trên cơ vai móng.

Trong thì lấy vạt, vạt cạnh vai được lấy với kích thước 12 x 22cm, bộc lộ cuống mạch mũ vai đến bó mạch dưới vai sau khi thắt các nhánh mạch cơ dưới vai, nhánh cơ tròn lớn, tròn bé, cơ tam đầu cánh tay

và một số nhánh vào xương vai để giải phóng vạt ra khỏi xương vai, cuống mạch có hai tĩnh mạch tùy hành. Tiếp tục bộc lộ nhánh động mạch ngực lưng cắt cơ tròn bé, xác định động mạch góc vai, giải phóng bờ ngoài và góc dưới xương vai ra khỏi diện bám cơ răng trước, tròn lớn và cơ dưới vai, phẫu tích lấy đoạn xương kt 6,5 x 3,5cm kèm lớp cơ dưới gai, dưới vai, tách vạt cơ xương vai đến tận cuống mạch dưới vai sau khi thắt nhánh động mạch cơ lưng rộng, thắt và cắt bó mạch dưới vai sát bó mạch nách tạo cuống vạt gồm 1 động mạch dưới vai và hai nhánh tĩnh mạch tùy hành, chúng tôi thu hoạch được hai vạt có cuống chung dài đến 14cm. Trong thì kết hợp vạt, toàn bộ vạt cơ xương sau tinh chỉnh lấp kín tổn khuyết xoang hàm và xương với hình dáng cung xương hàm trên tương xứng với nửa mặt đối bên, bề dày của vạt xương và lớp cơ gắn liền đủ để thực hiện được chức năng nâng đỡ nhãn cầu thay thế sàn ổ mắt sau kết hợp, vạt da cân cạnh vai che phủ hoàn toàn khuyết hổng da mặt phải. Vạt với cuống dài, chỉ thực hiện một lần khâu nối động, tĩnh mạch và rất linh hoạt để điều chỉnh sao cho tương ứng với tổn khuyết. Về mặt kỹ thuật, để tái tạo cho những tổn khuyết rộng và phức tạp hơn; cũng chung một cuống mạch dưới vai, có thể lấy kèm thêm vạt cơ lưng rộng hoặc cơ tròn lớn, cơ răng trước, hoặc có thể lấy xương dài rộng hơn nên triển vọng ứng dụng vạt phức hợp cho những tổn khuyết phức tạp là hoàn toàn khả thi trong tái tạo[13]. Thậm chí, có thể mở rộng vạt cơ xương vai đến tận ổ chảo kéo dài vạt xương và lấy kèm theo bó mạch mũ vai tăng cường cuống mạch khâu nối nhằm tăng sức sống cho vạt để tái tạo cho những tổn khuyết lớn xương hàm hai bên[14,15].

Áp dụng kỹ thuật lấy vạt theo cách chúng tôi đã thực hiện phần nào thể hiện được sự linh hoạt phù hợp với đối tượng bệnh nhân cụ thể, điều này khá tương đồng so với kỹ thuật của một số tác giả khác. Kết quả sớm sau mổ trong thời gian hai tuần đầu theo dõi, vạt da tuy cấp máu tốt nhưng có biểu hiện tím bề mặt một phần kèm nổi ít bọng nước, do hồi lưu của vạt da có thể bị hạn chế. Sau hai tháng theo dõi, vạt da có biểu hiện nhiễm trùng một phần vạt do ứ dịch hốc mũi; sau cắt lọc phần da nông, phần tổ chức cân, mỡ của vạt da để lại phát triển tổ chức hạt tốt và cần bổ sung ghép da rời. Lý giải cho điều này trên bệnh nhân, có thể thấy tiền sử đái tháo đường, cũng là một chống chỉ định tương đối của vạt vi phẫu theo một số tác giả và về mặt kỹ thuật trong trường hợp này, có thể cần tăng cường thêm nhánh nối tĩnh mạch mũ vai để cải thiện mức độ hồi lưu nhằm tăng sức sống cho vạt da cân cạnh vai.

Vạt cơ xương tái tạo sau hai tháng đã ổn định trên lâm sàng và có kết quả chụp Xquang xương hàm trên với dấu hiệu hàn gắn xương tốt cùng với hình dáng xương hàm khá cân xứng hai bên.

Hình 4. *Kỹ thuật tái tạo bằng vạt phức hợp da cạnh vai và cơ xương vai tự do*

KẾT LUẬN

Ứng dụng vạt cơ xương vai trong tái tạo tổn khuyết vùng hàm mặt là phương pháp khả thi và hiệu quả, có thể tái tạo cho những tổn khuyết lớn sau phẫu thuật triệt căn đạt kết quả tốt. Sự thành công của kỹ thuật tái tạo này trên hai bệnh nhân có thể mở ra triển vọng ứng dụng vạt cơ xương vai trong tái tạo tổn khuyết vùng hàm mặt là rất khả quan, khuynh hướng sử dụng vạt cơ xương vai phức hợp tự do được ủng hộ vì những ưu điểm vượt trội đã được ghi nhận. Trên các cơ sở khoa học này, chúng tôi sẽ mở rộng chỉ định, hoàn thiện kỹ thuật nhằm tối ưu hóa việc ứng dụng vạt cơ xương vai có cuống liền và vạt tự do với mục đích phục hồi các tổn khuyết phức tạp của vùng đầu cổ nhằm nâng cao chất lượng điều trị bệnh lý ung thư, phục hồi chức năng và thẩm mỹ, giúp bệnh nhân ổn định tâm lý và hòa nhập xã hội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. L. Alhilali, A.R. Reynolds, and S. Fakhran (2014). Osteoradionecrosis after Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: Differentiation from Recurrent Disease with CT

and PET/CT Imaging. AJNR Am J Neuroradiol; 35: 1405 - 11.

2. Wicem Siala, Wafa Mnejja, Fatma Elloumi, Abdelmoneem Ghorbel, Jameleddine Mnif, Mounir Frikha, and Jamel Daoud (2014). Late Toxicities after Conventional Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Incidence and Risk Factors. Journal of Radiotherapy.
3. Thomas Kuhnt, Andreas Stang, Andreas Wienke, Dirk Vordermark, Ramona Schweyen & Jeremias Hey (2016). Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. Radiation Oncology; 11.
4. C. Vacher (2008). The osteo - muscular dorsal scapular (OMDS) flap. Anatomic basis of a new pedicled flap for mandibular reconstruction. Surgical and Radiologic Anatomy; 30(3): 233 – 238.
5. Ikka L, Mihalea C, Achour NB, Khalek HA, Vacher C (2016). The origin of the dorsal scapular artery: anatomic variations and surgical applications. Surg Radiol Anat.; 38 (9): 1021 - 1027.
6. Nguyễn Việt Dũng và Cs (2018). Ứng dụng vạt cơ - xương vai tái tạo xương hàm dưới và vùng hàm mặt trong điều trị tổn thương vùng hàm mặt rộng do ung thư và di chứng xạ trị. Hội nghị Ung thư Thành phố Hải Phòng, tháng 5/2018.
7. Angrigiani C, Grilli D, Karanas YL, Longaker MT, Sharma S (2003). The dorsal scapular island flap: an alternative for head, neck, and chest reconstruction. Plast Reconstr Surg.; 111(1): 67 - 78.
8. Brown JS, Shaw RJ (2010). Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. Lancet Oncol.; 11 (10): 1001 – 8.
9. Ilankovan V, Ramchandani P, Walji S, Anand R (2011). Reconstruction of maxillary defects with serratus anterior muscle and angle of the scapula. Br J Oral Maxillofac Surg.; 49: 53 - 7.
10. Mücke T, Hölzle F, Loeffelbein DJ, Ljubic A, Kesting M, Wolff KD, et al. (2011). Maxillary reconstruction using microvascular free flaps. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.;111: 51 – 7.
11. Subramania Iyer and Krishnakumar Thankappan (2014). Maxillary reconstruction: Current concepts and controversies. Indian J Plast Surg.; 47(1): 8 - 19.
12. Dowthwaite SA, Theurer J, Belzile M, Fung K, Franklin J, Nichols A, Yoo J (2013). Comparison of fibular and scapular osseous free flaps for oromandibular reconstruction: a patient-centered approach to flap selection. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.; 39(3): 285 – 92.
13. Valentini V, Gennaro P, Torroni A, Longo G, Aboh IV, Cassoni A, Battisti A (2009). Scapula free flap for complex maxillofacial reconstruction. Craniofac Surg.; 20(4): 1125 - 31
14. Wagner AJ, Bayles SW (2008). The angular branch: maximizing the scapular pedicle in head and neck reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.;134(11): 1214 - 7
15. Nayeon Choi, Jae - Keun Cho, Jeon Yeob Jang, Jung Kyu Cho, Young Sang Cho and Chung-Hwan Bae (2015). Scapular Tip Free Flap for Head and Neck Reconstruction. Clin Exp Otorhinolaryngol.; 8(4): 422 - 429.

XẠ HÌNH XƯƠNG TRONG UNG THƯ VÒM HẦU TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHAN THẾ SUNG[1], LÊ NGUYỄN THANH LONG[2], LÊ BÁ PHƯỚC[3]

TÓM TẮT

Ung thư vòm hầu là ung thư phổ biến ở Việt Nam, có tỉ lệ di căn xa khá cao, bao gồm di căn xương. Xạ hình xương là phương tiện chẩn đoán di căn xương có độ nhạy cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 174 ca ung thư vòm hầu được thực hiện xạ hình xương trong đó có 16 ca phát hiện di căn xương, tỉ lệ 9,2%. Tỉ lệ di căn xương có liên quan mạnh với giai đoạn hạch của bệnh. Các yếu tố như giải phẫu bệnh, giai đoạn bướu không có liên hệ có ý nghĩa.

ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma is common in Vietnam, and has high incidence of metastasis, including bone metastasis. Bone scan has high sensitivity in detecting bone metastasis. In our study, 174 patients with nasopharyngeal carcinoma had bone scintigraphy. Nine point two percent (16/174) of the patients had evidence of bone metastases. There is a highly significant association with the nodal stage, but no association with the T stage or histologic type.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm hầu là ung thư phổ biến hàng đầu ở Đông Nam Á, bao gồm Việt Nam[3]. Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân ung thư vòm hầu có tỉ lệ di căn xa cao. Khor báo cáo 2% di căn xương lúc nhập viện, nhưng có tới 50% sẽ phát triển di căn trong quá trình diễn tiến của bệnh[7]. Chẩn đoán di căn xương sẽ giúp xác định giai đoạn bệnh chính xác hơn, giúp chọn lựa mô thức điều trị hiệu quả cho bệnh nhân. Xạ hình xương là phương tiện chẩn đoán di căn xương có độ nhạy tương đối cao[5], do đó có thể được sử dụng để góp phần chọn lựa bệnh nhân cho các phác đồ điều trị phối hợp.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định:

1. Tỉ lệ di căn xương trên bệnh nhân ung thư vòm hầu ở thời điểm nhập viện.

2. Mối liên quan giữa tỉ lệ di căn xương với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hồi cứu mô tả kết quả xạ hình xương của bệnh nhân ung thư vòm hầu thực hiện tại bệnh viện Ung Bướu từ tháng 1/2019 đến tháng 9/2019.

KẾT QUẢ

Tổng số ca: 174.

Tỉ lệ nam/nữ: 3,46.

Các đặc điểm của bệnh nhân

TYPE-GPB

	Số ca	%
1	96	55,2
2	5	2,9
3	73	42,0
Tổng	**174**	**100,0**

1: carcinôm không sừng hóa.

2: carcinôm sừng hóa.

3: carcinôm không biệt hóa.

Giai đoạn T

	Số ca	%
T1	60	34,5
T2	36	20,7
T3	40	23,0
T4	38	21,8
Tổng số	**174**	**100,0**

[1] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[2] BS. Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[3] ThS.BS. Khoa Y Học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Giai đoạn N

Giai đoạn N	Số ca	%
N0	33	19,0
N1	50	28,7
N2	32	18,4
N3	59	33,9
Tổng số	**174**	**100,0**

Tỉ lệ di căn xương trên xạ hình xương

Kết quả xạ hìnhxương	Số ca	%
0	138	79,3
1	20	11,5
2	16	9,2
Tổng số	**174**	**100,0**

0: Bình thường.

1: Tổn thương không loại trừ, cần theo dõi.

2: Di căn xương.

Mối liên quan giữa di căn xương và các yếu tố lâm sàng

Giải phẫu bệnh

*Kết quả xạ hình xương *TYPE - GPB*

Kết quả xạ hình xương		TYPE - GPB			Tổng số
		1	2	3	
	0	76	5	57	138
	1	10	0	10	20
	2	10	0	6	16
Tổng số		**96**	**5**	**73**	**174**

Chi - Square Tests

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	1,955[a]	4	,744
Likelihood Ratio	2,951	4	,566
Linear – by – Linear Association	,019	1	,889
N of Valid Cases	174		

Giai đoạn T

*Kết quả xạ hình xương * Giai đoạn T*

		Giai đoạn T				Tổng số
		T1	T2	T3	T4	
Kết quả xạ hình xương	0	52	29	34	23	138
	1	8	2	3	7	20
	2	0	5	3	8	16
Tổng số		**60**	**36**	**40**	**38**	**174**

Chi - Square Tests

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	18,008[a]	6	,006
Likelihood Ratio	22,068	6	,001
N of Valid Cases	174		

Kết quả xạ hình xương * T - GROUP

		12,00	34,00	Tổng số
Kết quả xạ hình xương	0	81	57	138
	1	10	10	20
	2	5	11	16
Tổng số		**96**	**78**	**174**

Chi - Square Tests

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	4,611[a]	2	,100
Likelihood Ratio	4,636	2	,098
Linear-by-Linear Association	4,434	1	,035
N of Valid Cases	174		

Giai đoạn N

Kết quả xạ hình xương * Giai đoạn N

		N0	N1	N2	N3	
Kết quả xạ hình xương	0	31	45	24	38	135
	1	2	3	4	11	20
	2	0	2	4	10	16
Tổng số		**33**	**50**	**32**	**59**	**174**

Chi-Square Tests

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	16,891[a]	6	,010
Likelihood Ratio	19,582	6	,003
N of Valid Cases	174		

BÀN LUẬN

Tỉ lệ di căn xương trong nghiên cứu của chúng tôi là 9,2%. Tỉ lệ này cao so với các nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Thủy (2003) chỉ có 6 ca trên 630 ca di căn xương, tỉ lệ

0,9%[1]. Nghiên cứu của Phan Thế Sung (2009) có 15 ca trên 308 ca, 4,8% phát triển di căn xương trong quá trình theo dõi[2].

Nguyên nhân lớn nhất là trước đây xạ hình xương còn ít được sử dụng, do chi phí cao và thường được chỉ định khi bệnh nhân có triệu chứng.

Những năm gần đây xạ hình xương được chỉ định rộng rãi cho bệnh nhân ung thư vòm hầu nên đã phát hiện nhiều ca di căn xương hơn.

Sundram báo cáo khi được làm xạ hình xương toàn bộ khi nhập viện thì 33/143 ca có di căn xương, tỉ lệ tới 23%[4].

Liên quan di căn xương với giai đoạn hạch

Tỉ lệ di căn xương ở nhóm N2, N3 cao hơn hẳn nhóm N0, N1, lên tới 16 - 26%. Điều này cũng phù hợp với các tác giả khác.

Sundram trong nghiên cứu của mình cho thấy những bệnh nhân có hạch lớn hơn dễ có khả năng di căn xương hơn; tương tự là hạch 2 bên sẽ tương ứng khối lượng bướu nhiều hơn, tỉ lệ di căn xương sẽ cao hơn.

Liên quan giai đoạn bướu

Nghiên cứu cho thấy bệnh nhân giai đoạn T3, 4 có tỉ lệ di căn xương cao hơn các bệnh nhân giai đoạn T1, 2, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê.

Sundram cũng cho kết quả tương tự.

Liên quan di căn xương với type giải phẫu bệnh

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ di căn xương không liên quan với kiểu mô học của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tỉ lệ di căn xương của bệnh nhân ung thư vòm hầu là 9,2%, chưa kể 11% tổn thương cần theo dõi thêm. Với tỉ lệ này bệnh nhân ung thư vòm hầu thực hiện xạ hình xương trước điều trị là hợp lý.

Qua kết quả xạ hình xương sẽ giúp phân loại bệnh nhân, quyết định bệnh nhân nào nên nhận điều trị phối hợp (hóa trị) cho hiệu quả.

Tỉ lệ di căn xương càng cao ở bệnh nhân có giai đoạn hạch trễ. Các bệnh nhân có hạch giai đoạn N2, 3 nên được tầm soát và theo dõi di căn xương sát sao để phát hiện và điều trị sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Bích Thủy, Carcinôm vòm hầu di căn xa: chẩn đoán điều trị, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa 1, 2003.
2. Phan Thế Sung, Tái phát và di căn xa trong ung thư vòm hầu: chẩn đoán và điều trị, Luận án chuyên khoa cấp 2, 2009.
3. Benjamin H. Lok, Nasopharynx, Principle and Practice of Radiation Oncology, 7th ed., 2019; pp 2842 - 2863.
4. F. X. Sundram,Bone Scintigraphy in nasopharyngeal carcinoma, Clinical Radiology,1990; 42,166 - 169.
5. Gerard J O' Sullivan, Imaging of bone metastasis: an update. World J Radiol 2015 August, 28: 7(8): 202 - 211.
6. Jonathan S. T. Sham, Role of Bone scanning in detection of subclinical bone metastasis in nasopharyngeal carcinoma. Clinical nuclear medicine, 1991; 16, 27 - 29.
7. Khor, Distant metastases in nasopharyngeal carcinoma. Clinical Radiology, 1978, 29, 401 - 407.
8. Lujun Shen, M1 stage subdivision and treatment outcome of patients with bone-only metastasis of nasopharyngeal carcinoma. The Oncologist, 2015; 20: 291 - 298.

HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ THANH QUẢN GIAI ĐOẠN TIẾN XA TẠI CHỖ TẠI VÙNG: ĐỘC TÍNH, ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ VÀ KẾT QUẢ SỐNG CÒN

BÙI LÊ PHƯỚC THU THẢO[1], ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH[2], LÂM ĐỨC HOÀNG[3], ĐẶNG THANH BÌNH[4], TRẦN THỊ NGỌC THUẬN[5], NGUYỄN THỊ KIM HỒNG[6]

ABSTRACT

Concurrent chemoradiotherapy for advanced stage laryngeal carcinoma

Background: *Primary chemoradiotherapy is considered as a promised alternative option of treatment for patients with advanced laryngeal carcinoma because it can achieve high rate of organ preservation without sacrificing survival compared with radiation alone or conventional laryngectomy. Appropriate selection of patients for organ preservation approaches could enhance overall treatment outcome. We conduct a phase II organ preservation trial to determine the efficacy, feasibility, and toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) for locally advanced laryngeal carcinoma.*

Patients and Methods: *Laryngeal cancer patients had T3 squamous cell carcinoma of the larynx. These patients were technically total laryngectomy resectable. They were given one cycle of induction chemotherapy consisted cisplatin 100mg/m² on day 1 and fluorouracil 1000mg/m²/day for 4 days. Patients who achieved less than 50% response had immediate laryngectomy. Patients who achieved more than 50% response went on to CCRT with cisplatin 100mg/m² every 3 weeks for 3 cycles. Patients with residual disease after CCRT had planned salvage surgery.*

Results: *Of 53 eligible patients, 44 patients (83%) achieved more than 50% response and received CCRT and 40 of them completed treatment. Of 40 patients with completion of treatment, 32 (80%) had completed response, and one patient had salvage surgery after chemoradiotherapy.*

The mean follow-up time was 36,6 months and median was 46 months. The overall survival rate at 3 years is 82%.

Conclusion: *In patients with advanced laryngeal carcinoma, CCRT has high response rate and high larynx preservation rate with acceptable toxicities.*

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ hóa xạ đồng thời ung thư thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng.

Đánh giá độc tính điều trị của phác đồ hóa xạ trị đồng thời ung thư thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng.

Khảo sát khả năng bảo tồn chức năng hầu – thanh quản của phác đồ hóa xạ trị đồng thời ung thư thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 3/ 2014 đến tháng 9/2018, đã có 53 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu. Đây là những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thanh quản

[1] BSCKII. Bác sĩ điều trị
[2] TS.BS. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] BS. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[5] ĐDCKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[6] CNĐD. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

nhập vào điều trị tại Khoa Xạ 3 - bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh, thỏa các điều kiện sau:

- Giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai.
- Xếp hạng bướu nguyên phát là T3 và xếp hạng hạch là N0 - N2.
- Tuổi từ 20 - 70 tuổi.
- Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật cắt thanh quản toàn phần.
- Không tiền căn hóa trị hay xạ trị vùng đầu cổ.
- KPS 80 - 100 và không suy chức năng tủy xương, gan, thận.

Thời điểm chấm dứt nghiên cứu là tháng 9/2019 hoặc khi bệnh nhân tử vong tùy theo thời điểm nào đến trước.

Phương pháp nghiên cứu

Đây là phương pháp nghiên cứu mô tả loạt ca.

Phác đồ điều trị

Hóa dẫn đầu

Với phác đồ có cisplatin và 5 - fluorouracil: Cisplatin 100mg/m^2 da trong ngày 1 và 5 - fluorouracil liều 1000mg/m^2 da/ngày truyền liên tục trong 4 ngày từ ngày 1 đến ngày 4.

Đánh giá đáp ứng với hóa dẫn đầu

Sau hóa trị dẫn đầu 3 tuần, tất cả bệnh nhân sẽ được soi tai mũi họng trực tiếp để đánh giá đáp ứng với hóa trị dẫn đầu. Đánh giá qua nội soi sẽ chỉ đánh giá được sang thương theo 2 đường kính lớn nhất.

Bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, nghĩa là giảm trên 50% đường kính bướu sẽ tiếp tục phác đồ hóa xạ trị đồng thời. Nhóm bệnh nhân chỉ giảm nhỏ hơn 50% đường kính bướu hoặc tiếp tục tiến triển sẽ được chuyển khoa ngoại để xét chỉ định thực hiện phẫu thuật cắt thanh quản toàn phần.

Phác đồ hóa - xạ trị đồng thời

Thực hiện trong khoảng 3 - 4 tuần sau khi dứt hóa trị dẫn đầu.

Hóa trị: Cisplatin liều 100/m^2 da mỗi 3 tuần vào ngày 1, ngày 22 và ngày 43 của phác đồ điều trị.

Xạ trị: Xạ trị ngoài tương tự các trường hợp xạ trị đơn thuần bằng máy gia tốc.

Một số tiêu chuẩn đánh giá

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Đánh giá độc tính cấp của hóa – xạ trị theo tiêu chuẩn CTCAE v4.0.

Đánh giá chất lượng giọng nói theo bảng câu hỏi Voice Handicap Index 10 (VHI-10).

Các dữ liệu sẽ được ghi nhận và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20. So sánh các tỉ lệ sử dụng phép kiểm Chi bình phương, so sánh các trung bình bằng phép kiểm T (pair – sample T test và one – sample T test), đánh giá sống còn bằng phương pháp Kaplan Meier. Các kết quả có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$.

Tóm tắt thiết kế nghiên cứu

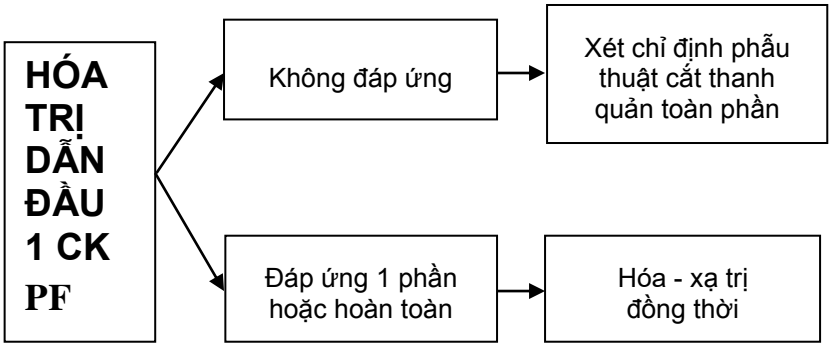
GPB: Carcinôm tế bào gai

Giai đoạn III - IVA

Tuổi 20 - 70

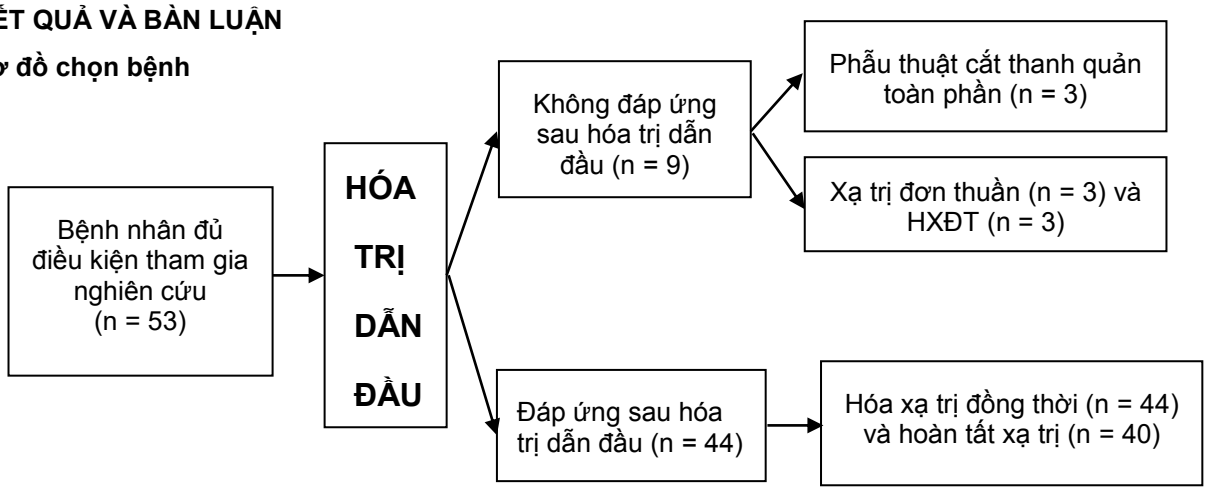
KPS 80 - 100

Chức năng gan thận, tủy xương bình thường



KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Sơ đồ chọn bệnh



Đặc điểm dịch tễ học

Bảng 1. *Đặc điểm dịch tễ học của nhóm nghiên cứu*

	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Tuổi trung bình (năm)	56	
Nam : nữ	50:3	
Bướu thượng thanh môn	24	45,3
Bướu thanh môn	29	54,7
Giai đoạn III	36	68
Giai đoạn IVA	17	32

Đặc điểm điều trị

Về sự tuân thủ điều trị: Có 4/44 bệnh nhân (chiếm 9%) không hoàn tất được quá trình xạ trị và bỏ điều trị, chỉ có 27/40 bệnh nhân (chiếm 67,5%) hóa trị đầy đủ 3 chu kì.

Bảng 2. *Đặc điểm điều trị của mẫu nghiên cứu*

	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Bỏ điều trị	4/44	9%
Hóa trị đủ 3 chu kì	27/40	67,5%
Trì hoãn hóa trị	18	45%
Tổng trạng kém	8	20%
Độc tính huyết học	9	22,5%
Độc tính tiêu hóa		
Độc tính da	0	

Độc tính điều trị

Mặc dù phác đồ chúng tôi sử dụng ở đây là phác đồ cisplatin liều cao 100mg/m^2 da mỗi 3 tuần, nhưng độc tính huyết học cao hơn không đáng kể nếu so với phác đồ cisplatin liều thấp đã được thực hiện tại khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh. Ngoài ra, độc tính độ 3 - 4 hầu như không gặp trong mẫu nghiên cứu này. Cụ thể, độc tính giảm bạch cầu hạt gặp trong 70% bệnh nhân, tuy nhiên chỉ có 6/40 bệnh nhân giảm bạch cầu độ 3 và không có trường hợp nào giảm độ 4. Độc tính lên dòng hồng cầu độ 3 cũng chỉ gặp ở 2 bệnh nhân. Riêng dòng tiểu cầu thì chỉ có 1 bệnh nhân giảm tiểu cầu độ 4.

Đối với nhóm độc tính ngoài huyết học, một trong những độc tính đáng quan tâm nhất là độc tính lên đường tiêu hóa, hầu như bệnh nhân nào cũng gặp độc tính buồn nôn, viêm niêm mạc miệng, khó nuốt, khô miệng, chán ăn. Điều này ảnh hưởng đáng kể lên thể trạng bệnh nhân, làm tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều bị sụt cân trên 5% trọng lượng cơ thể, và đặc biệt có 65% bệnh nhân sụt cân trên 10% trọng lượng cơ thể.

Bảng 3. *Độc tính điều trị*

	Tỉ lệ % bệnh nhân	
Độc tính	Độ 3	Độ 4
Giảm bạch cầu hạt	15	0
Giảm tiểu cầu	0	2,5
Thiếu máu	5	0
Viêm niêm mạc miệng	0	0
Chán ăn	4	0
Viêm da do xạ	12	0
Sụt cân >10%	65	

Đáp ứng điều trị

Tất cả 53 bệnh nhân đều trước hóa trị dẫn đầu 1 chu kì, và tỉ lệ đáp ứng sau 1 chu kì hóa dẫn đầu trong nghiên cứu này khá cao, đạt 44/53 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 83%, bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần. Tỉ lệ này so sánh với các nghiên cứu của các tác giả khác khá tương đồng. Có 9 bệnh nhân đáp ứng dưới 50%, nhưng chỉ có 3 bệnh nhân đồng ý phẫu thuật cắt thanh quản toàn phần.

Trong số 40 bệnh nhân hoàn tất phác đồ hóa xạ trị đồng thời, có 32 bệnh nhân chiếm 80% trong mẫu nghiên cứu đạt được đáp ứng hoàn toàn sau điều trị và đáp ứng toàn bộ gặp ở 36 bệnh nhân chiếm 90%. Khi phân tích theo giai đoạn bệnh thì đối với những bệnh nhân giai đoạn III, thì tỉ lệ đáp ứng trong nhóm này đạt 88% và với giai đoạn IV thì tỉ lệ đáp ứng chỉ đạt 50%.

Bảng 4. *Đáp ứng sau hóa trị dẫn đầu*

Tác giả	Phác đồ sử dụng	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Urba	Platinum + 5FU	97	75%
Worden	Platinum + 5FU	36	81%
Matsuzuka	Cisplatin + 5FU	26	58%
NC này	**Cisplatin + 5FU**	**53**	**83%**

Bảng 5. *Đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời*

Tác giả	Phác đồ sử dụng	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Liu	Platinum + 5FU	97	85%
Patel	Cisplatin/ Carboplatin	21 (bướu T4)	76%
Ngô Thanh Tùng	Cisplatin liều thấp	49	55%
NC này	**Cisplatin liều cao**	**40**	**80%**

Về bảo tồn chức năng hầu thanh quản

Chất lượng giọng nói

Trong mẫu nghiên cứu này chúng tôi đã dùng bảng câu hỏi VHI-10 để đánh giá chất lượng giọng nói của bệnh nhân ở các thời điểm (1) trước điều trị, (2) ngay sau khi chấm dứt điều trị và (3) sau điều trị 3 tháng. Kết quả ghi nhận khá khả quan, trong đó giọng nói của bệnh nhân dù ở thời điểm ngay sau khi chấm dứt điều trị không cải thiện, nhưng ở thời điểm sau điều trị 3 tháng cải thiện đáng kể so với trước điều trị, và ở thời điểm 6 tháng sau điều trị, 82,5% bệnh nhân hài lòng với chất lượng giọng nói của mình.

Bảo tồn chức năng hầu - thanh quản

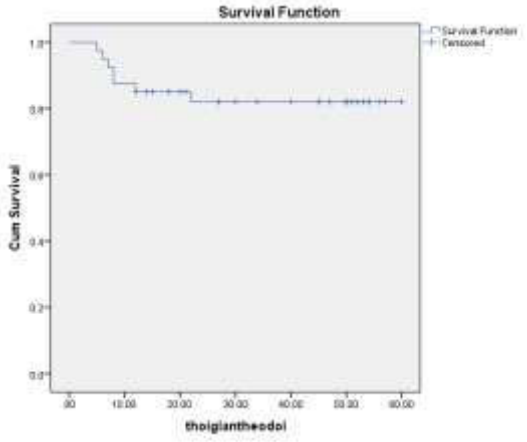
Có 4 trường hợp phải đặt thông mũi dạ dày trong quá trình điều trị.

Có 4 trường hợp phải khai khí đạo trong quá trình điều trị và 2 trường hợp khai khí đạo sau khi chấn dứt điều trị 9 tháng.

Trong nghiên cứu này, đến thời điểm chấm dứt nghiên cứu có 4 trường hợp tiến triển sau điều trị và 4 trường hợp đáp ứng 1 phần trong đó có 1 trường hợp có chỉ định cắt thanh quản cứu vớt. Bảy bệnh nhân còn lại được chỉ định hóa trị cứu vớt và tất cả đã tử vong.

Sống còn sau điều trị hóa xạ trị đồng thời

Sống còn toàn bộ: tại thời điểm tổng kết nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận tin tức được đầy đủ 38 bệnh nhân, có 2 bệnh nhân không liên lạc được. Trong số những bệnh nhân ghi nhận được tin tức có 7 trường hợp tử vong. Thời gian theo dõi trung bình là 36,6 tháng, trung vị thời gian theo dõi là 46 tháng. Như vậy ở thời điểm hiện tại, 82,5% bệnh nhân còn sống và không ai trong số này tái phát hay bệnh tiến triển.

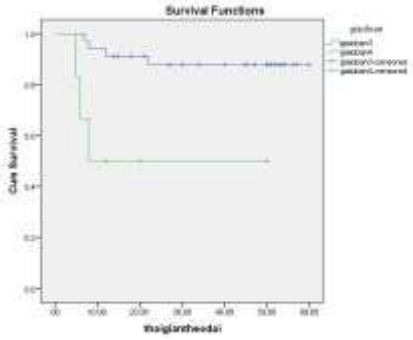


Biểu đồ 1. *Sống còn toàn bộ khi chấm dứt nghiên cứu*

Các yếu tố liên quan sống còn

Giai đoạn bệnh

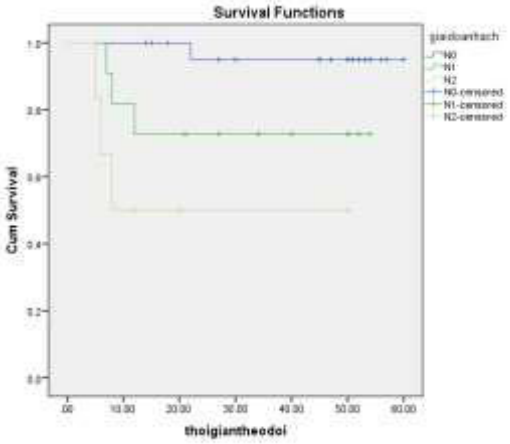
Khi so sánh sống còn theo giai đoạn bệnh, kết quả cho thấy giai đoạn III cho ước lượng thời gian sống trung bình cao hơn giai đoạn IVA, 54 tháng so với 28 tháng với p = 0.004.



Biểu đồ 2. *Sống còn toàn bộ theo giai đoạn bệnh*

Tình trạng hạch di căn

Tiên lượng thời gian sống còn cũng khác biệt phụ thuộc giai đoạn hạch. Ở nhóm bệnh nhân không di căn hạch, thời gian ước đoán đạt cao nhất là 58 tháng, so với nhóm Bệnh nhân giai đoạn N1 là 41 tháng và N2 là 28,1 tháng, với p = 0.005



Biểu đồ 3. *Sống còn toàn bộ theo giai đoạn hạch*

KẾT LUẬN

Phác đồ phối hợp hóa xạ trị đồng thời ở bệnh nhân ung thư thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng cho kết quả khá khả quan. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị đạt 80% và với thời gian theo dõi trung bình là 3 năm, tỉ lệ sống còn sau 3 năm ước đoán đạt 82%. Thời gian sống còn phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và giai đoạn hạch di căn.

Về độc tính của phác đồ điều trị này, mặc dù chúng tôi sử dụng phác đồ hóa trị với cisplatin liều cao nhưng độc tính huyết học không cao hơn đáng kể so với phác đồ cisplatin liều thấp mỗi tuần đã được thực hiện tại Khoa Xạ 3 - BV Ung Bướu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus Radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. New England Journal of Medicine 324 (24), 1685 - 1690 (1991).
2. Lefebvre J, Chevalier D, Luboiski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORCT Head and Neck Cancer Cooperative Group. Journal of National Cancer Institute 88(13), 890 - 899 (1996).
3. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. New England Journal of Medicine 349 (32), 2091 - 2098 (2003).
4. Forastiere AA, Zhang Q, Weber R et al. Long term results of RTOG 91 - 11: A comparision of three nonsurgicak treatment stratergies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. Journal of Clinical Oncology 31(7), 845 - 852 (2013).
5. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, Worden F. Single - Cycle Induction Chemotherapy Selects Patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: A new treatment paradigm. Journal of Clinical Oncology 24(4), 593 - 598 (2006).
6. Knab B, Salama JK, Solanki A et al. Functional organ preservation with definitive chemoradiotherapy for T4 laryngeal squamous cell carcinoma. Annals of Oncology 19, 1650-1654 (2008).
7. Taguchi T, Nishimura G, Takahashi M, et al. Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the larynx treated with concurrent chemoradiotherapy. Cancer Chemotherapy Pharmacology 72, 837 - 843 (2013).
8. Eisbruch A, Thornton A F, Urba S et al. Chemotherapy followed by accelerated fractionated radiation for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. Journal of Clinical Oncology 14(8), 2322 - 2330 (1996).

9. Vainshtein J, Wu V, Spector M et al. Chemoselection: A paradigm for optimization pf organ preservation in locally advanced larynx cancer. Expert Reviews Anticancer Therapy 13(9), 1053-1064 (2013).
10. Worden F, Moyer J, Lee J et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 Laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion. Laryngoscope 119(8), 1510 - 1517 (2009).
11. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncology 14, 257 - 264 (2013).
12. Shyh-Kuan Tai, Muh-Hwa Yang et al. Chemoradiotherapy Laryngeal Preservation for advanced hypopharyngeal cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology 38(8), 521 - 527 (2008).
13. Lefebvre J-L, Ang K. Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations – a consensus panel summary. Head and Neck 31, 429 - 441 (2009).
14. Bradford C, Wolf G, Carey T et al. Predictive makers for response to chemotherapy, organ preservation and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 121, 534 - 538(1999).
15. Pfister D, Laurie S. Weinstein G et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation stratergies in the treatment of larynx cancer. Journal of Clinical Oncology 24(22), 3693 - 3704 (2006).

KHẢO SÁT SUẤT LIỀU CHIẾU VÀ ƯỚC TÍNH ĐỘ SUY GIẢM HOẠT ĐỘ PHÓNG XẠ CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐIỀU TRỊ DIỆT GIÁP BẰNG THUỐC PHÓNG XẠ ^{131}I

TRẦN VĂN HOÀNG[1], VÕ KHẮC NAM[2], ĐỖ THANH LIÊM[3], ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Khảo sát sự suy giảm suất liều chiếu ngoài và hoạt độ phóng xạ còn lại trong người bệnh nhân theo thời gian của bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật điều trị liều cao bằng thuốc phóng xạ ^{131}I.*

Đối tượng và phương pháp: *Hồi cứu trên 376 bệnh nhân được điều trị ^{131}I với các hoạt độ phóng xạ: 3700MBq, 5550MBq, 7400MBq. Đo suất liều chiếu ngoài tại khoảng cách 01 mét trước bề mặt cơ thể người bệnh, lấy giá trị suất liều cao nhất. Dữ liệu được phân tích bởi công cụ Excel và OriginPro 8.0.*

Kết quả: *257 bệnh nhân nữ và 119 bệnh nhân nam, tỉ lệ 2,16 nữ/1 nam. Liều điều trị 3700MBq (47,9%), 5550MBq (46,0%) và 7400MBq (6,1%). Hàm số suy giảm hoạt độ phóng xạ trong người bệnh nhân theo thời gian:*

$$A_{(t)} = A_{(0)} \times e^{-0,08 \times t}$$

Kết luận: *Hệ số suy giảm hoạt độ phóng xạ còn lại trong người bệnh sau khi uống ^{131}I là λ = - 0,08. Đo suất liều xuất viện cho bệnh nhân uống liều từ 3700 đến 5550MBq sau 01 ngày điều trị và 02 ngày điều trị đối với bệnh nhân uống liều từ 5550 đến 7400 MBq.*

Từ khóa: *Suất liều chiếu ngoài, hoạt độ phóng xạ còn lại trong người bệnh nhân, ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, điều trị bằng ^{131}I.*

ABSTRACT

Survey on external dose rate and evaluation of retained body activity of patients receiving ^{131}i therapy for differentiated thyroid carcinoma

Objective: *To survey on attenuation of external dose rate and retained body activity as a function of time in differentiated thyroid carcinoma patients receiving ^{131}I therapy.*

Objects and methods: *This retrospective study is conducted in 376 patients who were receiving the ^{131}I administrated dose of 3700, 5550 and 7400MBq. In addition to the external dose rate was measured in consecutive patients at 01 m, and archive the highest value of the external dose rate. For the data analysis, the Microsoft Excel 2010 and OriginPro 8.0 software were used.*

Results: *257 patients were females and 119 patients were males, the proportion of female/male is 2.16/1. For the activity, 47.9% patients were receiving the ^{131}I administrated dose of 3700 MBq, 46.0% patients were receiving the ^{131}I administrated dose of 5550MBq and the number of 7400 MBq were 6.1%. Additionally, the function of remainted body activity of time was shown:*

$$A_{(t)} = A_{(0)} \times e^{-0,08 \times t}$$

Conclusions: *The attenuation coefficient of remainted body activity post administration was λ = -0.08.*

[1] KS. Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[2] ThS.BS. Trưởng Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[3] CNĐD. Điều dưỡng Trưởng Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[4] TS.BS. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Additionally, for releasing patients, the external dose rate was measured after 1 day for an activity range from 3700 to 5550MBq and 2 days for an activity range more than 5550MBq to 7400 MBq.

Keywords: *External dose rate, remainted body activity, differentiated thyroid carcinoma, ^{131} Therapy.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, chẩn đoán và điều trị bệnh bằng thuốc phóng xạ được ứng dụng khá phổ biến và đang trên đà phát triển mạnh mẽ. Trong đó, phương pháp điều trị bằng ^{131}I là một lựa chọn khá phổ biến cho bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp, đặc biệt đối với các trường hợp ung thư tuyến giáp nguy cơ cao phẫu thuật không thể lấy hết bướu, hạch hay có di căn xa; điều trị ^{131}I giúp giảm tái phát, tiến triển và tăng thời gian sống còn cho bệnh nhân[1]. Tùy thuộc vào lượng mô giáp còn lại sau phẫu thuật, bệnh nhân sẽ được chỉ định uống ^{131}I với liều thích hợp. Bên cạnh những lợi ích đạt được, bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp này cũng chịu tác hại do bức xạ ion hóa gây ra cho chính bản thân và những người xung quanh[2].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đo đạc suất liều chiếu trên bệnh nhân uống liều cao điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật, sau đó đánh giá sự suy giảm suất liều chiếu ngoài theo thời gian. Thông qua công thức tìm được, có thể ước tính được thời gian tối thiểu bệnh nhân cần phải nội trú tại bệnh viện đối với từng liều điều trị khác nhau. Điều này không chỉ làm giảm áp lực cho các bệnh viện trong việc lưu trú bệnh nhân mà còn mang lại lợi ích tối ưu cho người bệnh nhưng vẫn đảm bảo An toàn Bức xạ theo quy định của Bộ Y tế[3].

Đối tượng nghiên cứu

Tổng cộng có 376 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa được điều trị ^{131}I sau mổ với các liều có các hoạt độ phóng xạ tương ứng lần lượt là 3700MBq (100mCi), 5550MBq (150mCi), 7400MBq (200mCi) tại Khoa Y học hạt nhân – Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh giai đoạn từ 01/12/2018 đến 31/05/2019.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Cách thức thực hiện

Dụng cụ đo đạc: Máy kiểm tra phóng xạ Radiation Alert - Inspector (Viện Khoa học và Kỹ thuật hạt nhân kiểm chuẩn có thời hạn đến hết tháng 05/2019).

Tiến hành đo suất liều chiếu ngoài ở phía trước cách tư thế đứng thẳng của người bệnh 01 mét và lấy giá trị cao nhất[4] tại các thời điểm 0 giờ (lúc bệnh nhân vừa uống ^{131}I), 2 giờ, 6 giờ, 16 giờ, 22 giờ, 46 giờ sau uống.

Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm EXCEL 2010 và được phân tích bởi OriginPro phiên bản thứ 8.

KẾT QUẢ

Đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. *Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu*

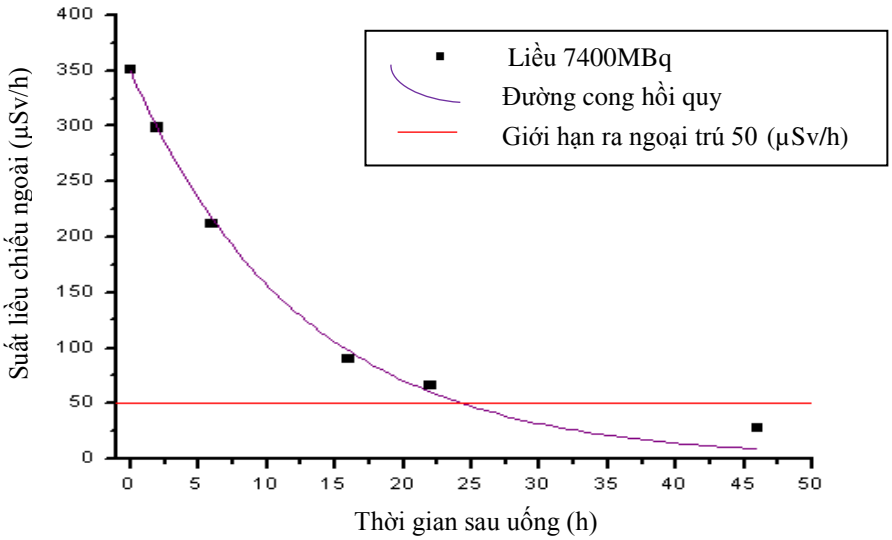
Đặc điểm	Số lượt điều trị	Tỉ lệ (%)
Nữ	257	68,4
Nam	119	31,6
Liều 3700 MBq (100 mCi)	180	47,9
Liều 5550 MBq (150 mCi)	173	46,0
Liều 7400 MBq (200 mCi)	23	6,1

Tổng cộng 376 bệnh nhân được điều trị liều cao trong giai đoạn từ 01/12/2018 đến 31/05/2019; trong đó có 257 nữ (68,4%), 119 nam (31,6%); với các liều lượng có hoạt độ phóng xạ tương ứng 3700MBq (47,9%); 5550MBq (46,0%) và 7400MBq (6,1%).

Kết quả

Bảng 2. *Giá trị suất liều chiếu ngoài trung bình (có độ lệch chuẩn) tại các khung giờ đo khác nhau của bệnh nhân uống liều 3700MBq*

Liều (MBq)	Suất liều chiếu ngoài trung bình (có độ lệch chuẩn) (μSv/h)					
	0 giờ	2 giờ	6 giờ	16 giờ	22 giờ	46 giờ
3700	182 ± 9	145 ± 12	113 ± 16	47 ± 11	31 ± 14	13 ± 8

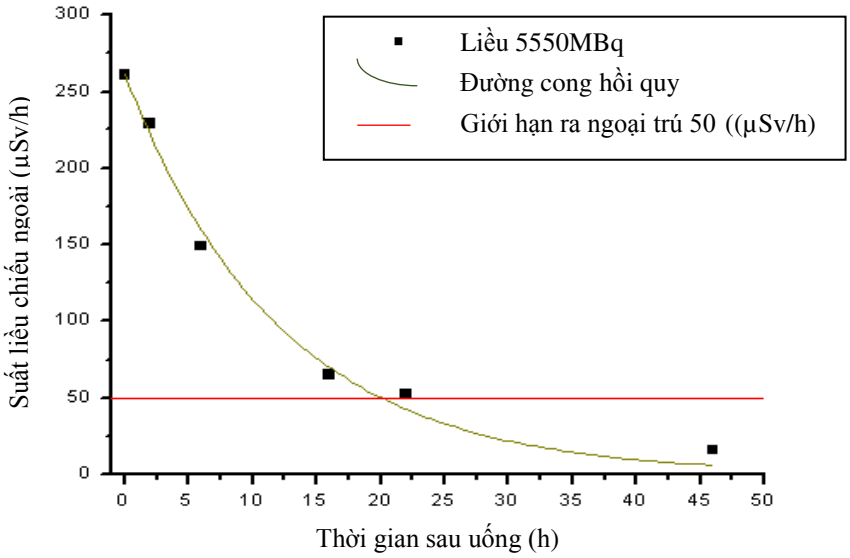


Biểu đồ 1. *Suy giảm suất liều chiếu ngoài theo thời gian sau điều trị ^{131}I. Bệnh nhân uống liều 3700MBq, đường cong hồi quy giá trị suất liều đo đạc tại các thời điểm: 0; 2; 6; 16; 22 và 46 giờ. Đường thẳng nằm ngang là giá trị suất liều giới hạn ra ngoại trú (50 (µSv/h)).*

Vào thời điểm vừa uống ^{131}I liều 3700MBq, suất liều trung bình đo được có giá trị 182 (µSv/h); sau 2 giờ, suất liều giảm còn khoảng 80% và sau lần lượt 6, 16, 22 và 46 giờ suất liều giảm còn 62%, 26%, 17%, 7% so với lúc vừa uống.

Bảng 3. *Giá trị suất liều chiếu ngoài trung bình (có độ lệch chuẩn) tại các khung giờ đo khác nhau của bệnh nhân uống liều 5550MBq*

Liều (MBq)	Suất liều chiếu ngoài trung bình (có độ lệch chuẩn) (µSv/h)					
	0 giờ	2 giờ	6 giờ	16 giờ	22 giờ	46 giờ
5550	261 ± 34	229 ± 21	149 ± 14	65 ± 8	52 ± 17	16 ± 17

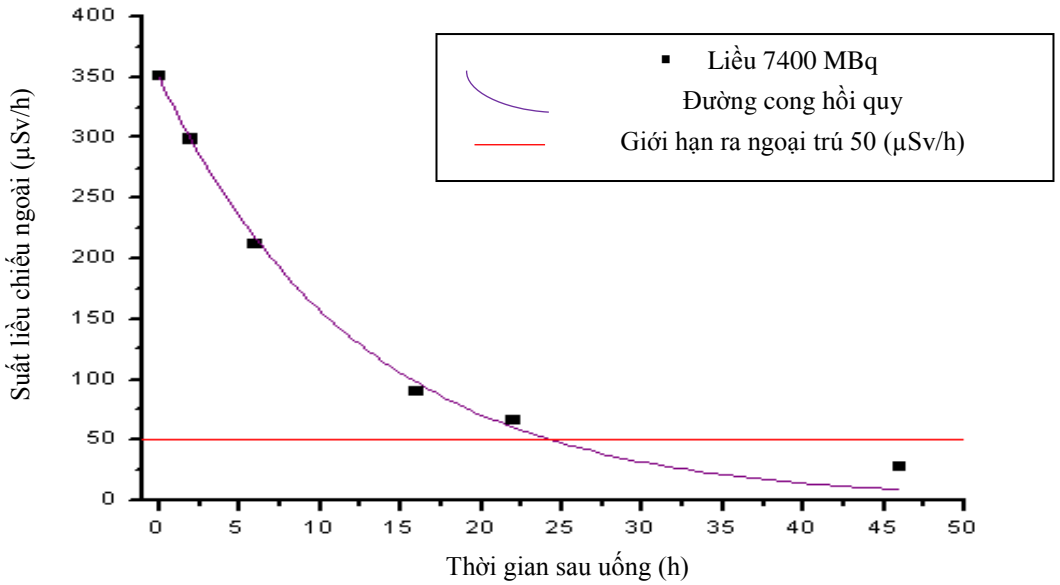


Biểu đồ 2. *Suy giảm suất liều chiếu ngoài theo thời gian sau điều trị ^{131}I. Bệnh nhân uống liều 5550 MBq, đường cong hồi quy giá trị suất liều đo đạc tại các thời điểm: 0; 2; 6; 16; 22 và 46 giờ. Đường thẳng nằm ngang là giá trị suất liều giới hạn ra ngoại trú (50(µSv/h)).*

Vào thời điểm vừa uống ^{131}I liều 5550 MBq, suất liều trung bình đo được có giá trị 261 (µSv/h); sau 2 giờ, suất liều giảm còn khoảng 88% và sau lần lượt 6, 16, 22 và 46 giờ suất liều giảm còn 57%, 25%, 20%, 6% so với lúc vừa uống.

Bảng 4. *Giá trị suất liều chiếu ngoài trung bình (có độ lệch chuẩn) tại các khung giờ đo khác nhau của bệnh nhân uống liều 7400MBq*

Liều (MBq)	Suất liều chiếu ngoài trung bình (có độ lệch chuẩn) (µSv/h)					
	0 giờ	2 giờ	6 giờ	16 giờ	22 giờ	46 giờ
7400	351 ± 12	299 ± 15	212 ± 9	90 ± 11	66 ± 16	28 ± 14



Biểu đồ 3. *Suy giảm suất liều chiếu ngoài theo thời gian sau điều trị ^{131}I. Bệnh nhân uống liều 7400 MBq, đường cong hồi quy giá trị suất liều đo đạc tại các thời điểm: 0; 2; 6; 16; 22 và 46 giờ. Đường nằm ngang là giá trị giới hạn ra ngoại trú (50 (µSv/h).*

Vào thời điểm vừa uống ^{131}I liều 7400 MBq, suất liều trung bình đo được có giá trị 351 (µSv/h); sau 2 giờ, suất liều giảm còn khoảng 85% và sau lần lượt 6, 16, 22 và 46 giờ suất liều giảm còn 60%, 26%, 19%, 8% so với lúc vừa uống.

Các biểu đồ trên cho thấy, suất liều chiếu ngoài đo đạc trên bệnh nhân suy giảm theo quy luật hàm số mũ. Từ kết quả đo được, có thể xây dựng đường cong hồi quy suy giảm hàm số mũ và biểu diễn dưới dạng công thức như sau:

$$D_{(t)} = D_{(0)} \times e^{-0,08 \times t} \quad (1)$$

Trong đó: $D_{(t)}$: suất liều chiếu tại thời điểm đo (µSv/h).

$D_{(0)}$: suất liều chiếu ngay sau khi uống (µSv/h).

t: thời gian sau uống (h).

e: hằng số (≈ 2,71828).

Qua công thức (1), có thể tính toán được thời gian để suất liều chiếu ngoài dưới ngưỡng cho phép ra ngoại trú của bệnh nhân điều trị liều cao.

Bảng 5. *So sánh giữa khoảng thời gian tối thiểu nằm viện của bệnh nhân để suất liều giảm còn 50 (µSv/h) theo công thức (1) và giá trị suất liều đo đạc thực tế tương ứng với các thời điểm đó.*

Liều (MBq)	Khoảng thời gian cần lưu bệnh tính theo công thức (1) (giờ)	Giá trị suất liều trung bình khi đo đạc thực tế (µSv/h)
3700	16	47
5550	21	52
7400	24	65

Bảng 5 cho thấy, vào thời điểm 16 giờ sau uống liều 3700MBq, công thức (1) cho giá trị 50 (µSv/h),

khi đo đạc thực tế thì cho giá trị trung bình là 47 (µSv/h). Vào thời điểm 21 giờ sau uống liều 5550MBq, công thức (1) cho giá trị 50 (µSv/h), đo đạc thực tế cho giá trị trung bình là 52 (µSv/h). Với liều 7400 MBq, tính theo công thức (1) là sau 24 giờ thì suất liều đạt 50 (µSv/h) và giá trị đo đạc trung bình thực tế là 65 (µSv/h).

Ngoài ra, theo khuyến cáo của Cơ quan Nguyên tử Năng Quốc tế - IAEA, hoạt độ phóng xạ còn lại trong cơ thể người bệnh được đánh giá theo công thức:

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{D_2}{D_1} \qquad (2)$$

Trong đó:

D_1: suất liều chiếu ngay sau khi uống (µSv/h).

D2: suất liều chiếu tại thời điểm đo (µSv/h).

A1: hoạt độ phóng xạ bệnh nhân uống (MBq).

A2: hoạt độ phóng xạ còn lại tại thời điểm đo (MBq).

Thấy rằng, hoạt độ phóng xạ còn lại trong cơ thể người bệnh tỉ lệ thuận với suất liều chiếu ngoài. Do đó, có thể suy ra công thức mô tả suy giảm hoạt độ phóng xạ còn lại trong người bệnh nhân dựa vào công thức (1) như sau:

$$A_{(t)} = A_{(0)} \times e^{-0,08 \times t} \qquad (3)$$

Trong đó:

$A_{(t)}$: Hoạt độ phóng xạ còn lại tại thời điểm đo sau uống (MBq).

$A_{(0)}$: Hoạt độ phóng xạ bệnh nhân uống (MBq).

t: Thời gian sau uống (h).

e: Hằng số (≈ 2,71828).

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu thấy được, số bệnh nhân nữ điều trị ung thư tuyến giáp bằng ^{131}I nhiều hơn hai lần so với số bệnh nhân nam (68,4% so với 31,6%). Liều điều trị 3700 và 5550MBq chiếm phần lớn liều lượng được chỉ định (47,9% và 46,0%), liều 7400MBq chỉ chiếm 6,1%.

Từ kết quả đo đạc, có thể thấy được sự suy giảm suất liều chiếu ngoài và hoạt độ phóng xạ trong cơ thể người bệnh suy giảm theo quy luật hàm số mũ qua thời gian được mô tả như công thức (1) và (3) với hệ số suy giảm λ = - 0,08. Theo tính toán, đối với bệnh nhân uống liều 3700MBq thì cần tối thiểu 16 giờ cách ly tại bệnh viện để giá trị suất liều giảm còn 50 (µSv/h). Trên thực tế, tại thời điểm 16 giờ, suất liều đo được trên bệnh nhân có giá trị trung bình là 47 (µSv/h). Như vậy, sau 01 ngày (24 giờ) uống ^{131}I liều 3700MBq, nên tiến hành đo đạc suất liều và đánh giá hoạt độ phóng xạ còn lại trong cơ thể người bệnh, nếu hoạt độ phóng xạ dưới ngưỡng 1100MBq (hay ≤ 50 (µSv/h)) nên tiến hành làm thủ tục cho bệnh nhân xuất viện. Đối với bệnh nhân uống liều 5550MBq, thời gian tính toán để giá trị suất liều ≤ 50 (µSv/h) là sau 21 giờ nội trú. Vào thời điểm 21 giờ sau uống, chúng tôi tiến hành đo đạc và thu được giá trị suất liều trung bình là 52 (µSv/h) lớn hơn ngưỡng giới hạn mà Bộ Y tế quy định 2 (µSv/h). Do đó, khi đo đạc suất liều của bệnh nhân uống liều 5550MBq sau 24 giờ nội trú, sẽ có những bệnh nhân có giá trị suất liều ≤ 50 (µSv/h) và cũng sẽ có những bệnh nhân có giá trị suất liều lớn hơn ngưỡng 50 (µSv/h). Đối với bệnh nhân uống liều 7400MBq, thời gian tính toán để suất liều ≤ 50 (µSv/h) là 24 giờ, nhưng trên thực tế, suất liều chúng tôi đo đạc trên người bệnh sau 24 giờ có giá trị trung bình là 65 (µSv/h), độ chênh lệch so với ngưỡng là 15 (µSv/h). Sự chênh lệch lớn này có thể do cỡ mẫu bệnh nhân điều trị liều 7400MBq không đủ lớn (chỉ có 23 lượt). Với những bệnh nhân cho giá trị suất liều thấp phụ thuộc vào các yếu tố như: mô giáp còn lại ít, bệnh nhân uống nhiều nước sau khi uống ^{131}I, hay thận đào thải tốt. Những bệnh nhân cho giá trị suất liều cao là do mô giáp còn nhiều, TSH lớn nên mô giáp háo và bắt giữ I ốt lâu.

Dựa vào kết quả tính toán thời gian cách ly tối thiểu của bệnh nhân điều trị ^{131}I, chúng tôi có thể ứng dụng vào theo dõi đo suất liều chiếu ngoài trên bệnh nhân điều trị liều cao nội trú. Cụ thể, tiến hành đo suất liều sau 01 ngày điều trị đối với bệnh nhân uống liều 3700MBq và 5550MBq, sau 02 ngày điều trị đối với bệnh nhân uống liều 7400MBq; nếu kết quả đo đạc dưới ngưỡng cho phép của Bộ Y tế thì tiến hành làm thủ tục cho bệnh nhân xuất viện.

Cách đo đạc suất liều như trên mang lại lợi ích đáng kể cho bệnh viện và người bệnh, nhưng vẫn còn tiềm ẩn rủi ro phơi nhiễm phóng xạ đối với dân chúng. Cụ thể:

Lợi ích

Bệnh nhân ra ngoại trú sớm sẽ giải quyết bớt tình trạng quá tải ở các cơ sở y tế điều trị Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng ^{131}I liều cao, nơi có nhiều người bệnh đang chờ để được điều trị.

Giảm chi phí điều trị nội trú cho bệnh nhân.

Bệnh nhân ra ngoại trú sẽ thỏa mái hơn về mặt tinh thần.

Nguy cơ

Phải đo đạc nhiều lần nếu suất liều của bệnh nhân không dưới ngưỡng cho phép, dẫn đến phơi nhiễm phóng xạ cho nhân viên.

Bệnh nhân suất viện sớm hơn thì lượng phóng xạ còn lại trong người cũng cao hơn dẫn đến nguy cơ phơi nhiễm cho mọi người tiếp xúc với bệnh nhân nhiều hơn. Từ đó, phải tư vấn cho người bệnh thật tốt trước khi chuyển bệnh nhân ra ngoại trú.

KẾT LUẬN

Qua đo đạc suất liều chiếu ngoài và đánh giá hệ số suy giảm hoạt độ phóng xạ còn lại trong người bệnh nhân uống ^{131}I liều cao để điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa chúng tôi nhận thấy:

- Hoạt độ phóng xạ còn lại trong người bệnh nhân sau khi uống ^{131}I suy giảm theo quy luật hàm số mũ qua thời gian với hệ số suy giảm $\lambda = -0,08$.

- Tiến hành đo đạc suất liều sau 01 ngày đối với bệnh nhân uống liều từ 3700 đến 5550MBq và 02 ngày đối với bệnh nhân uống liều lớn hơn 5550 đến 7400MBq.

- Tùy vào điều kiện khác nhau của các cơ sở điều trị, có thể cân nhắc thời điểm đo đạc cho bệnh nhân xuất viện theo đúng quy định của Bộ Y tế.

TÀI LIỆU KHAM KHẢO

1. Zhang H, Jiao L, Cui S et al (2014). The study of external dose rate and retained body activity of patients receiving I - 31 therapy for differentiated thyroid carcinoma. International Journal of Environmental Research and Public Health, 11(10), 10991 - 11003.
2. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR et al (2011). Radiation safety in the treatment of patients with thyroid disease by radioiodine I-131: Practice recommendations of the American thyroid association. Mary Ann Liebert, 21 (4), 335 - 46.
3. Bộ Y Tế (2014). Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị bệnh bằng Y học hạt nhân, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. IAEA (2009). Release of patients after radionuclide therapy with contributions from the ICRP - Safety report series no. 63, p. 48, IAEA, Vienna.

ĐÁNH GIÁ GIÁ TRỊ CỦA VIỆC ÁP DỤNG BẢNG PHÂN LOẠI TIRADS THEO ACR 2017 TRONG SIÊU ÂM TUYẾN GIÁP

BÙI THỊ THANH TRÚC[1], HUỲNH THỊ ĐỖ QUYÊN[1], NGUYỄN THỊ KIỀU TRANG[1], NGUYỄN VŨ QUỲNH ANH[1], ĐOÀN THỊ THÚY HẰNG[1], LÊ LÝ TRỌNG HƯNG[1]

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ mắc các hạt giáp đã tăng lên rất nhiều trong những năm gần đây. Nguyên nhân của sự gia tăng này có khả năng là do đa yếu tố, nhưng phần lớn là do siêu âm với độ phân giải cao được sử dụng rộng rãi cho chính tuyến giáp và các hạt giáp thường xuyên được phát hiện tình cờ trên các phương tiện hình ảnh khác. Trong khi hạt giáp phát hiện khi khám lâm sàng chỉ chiếm 2 - 6% dân số, thì khi siêu âm là 19 - 68%, và khi tử thiết thì tỷ lệ này là 8 - 65%, với tỷ lệ ác tính dao động từ 1,6% đến 12%[31]. Tại Việt Nam, theo Globocan Việt Nam 2018, số trường hợp ung thư tuyến giáp mới mắc là 5.418 trường hợp, chiếm tỷ lệ 3,3% (đứng hàng thứ 9). Số trường hợp tử vong do ung thư tuyến giáp là 528, chiếm tỷ lệ 0,46% (đứng hàng thứ 22) trong tất cả các trường hợp ung thư[23].

Vấn đề được đặt ra là phát hiện sớm ung thư tuyến giáp để điều trị tốt. Trong đó, siêu âm tuyến giáp, được coi như là một phương tiện đầu tay, là phương pháp chẩn đoán hình ảnh có nhiều khả năng vượt trội, giúp đánh giá cấu trúc, hình thái của hạt giáp, từ đó gợi ý tính chất lành ác của tổn thương.

Năm 2017, bảng phân loại ACR-TIRADS ra đời với nhiều ưu điểm về mặt thực hành, định hướng tiếp cận tính lành - ác của hạt giáp và quan trọng nhất là hướng đến chỉ định FNAC hạt giáp.

Giá trị của các bảng phân loại TIRADS đã được đánh giá bằng một số nghiên cứu trên thế giới. Tuy nhiên tại Việt Nam, cho đến nay, các bảng phân loại này chưa được áp dụng một cách rộng rãi và có hệ thống, và tại TP. HCM cũng chưa có nghiên cứu nào đánh giá giá trị của việc áp dụng bảng phân loại ACR-TIRADS 2017. Vì vậy chúng tôi muốn thực hiện nghiên cứu để đánh giá giá trị việc áp dụng bảng phân loại này trong siêu âm tuyến giáp hàng ngày với mong muốn có thêm tiếng nói chung giữa các bác sỹ chẩn đoán hình ảnh với các bác sỹ lâm sàng. Mặt khác, chúng tôi cũng mong muốn kết quả của nghiên cứu này có thể giúp ích cho việc quyết định sử dụng bảng phân loại ACR-TIRADS vào công việc thực hành siêu âm hàng ngày tại các bệnh viện cũng như cơ sở y tế khác ở Việt Nam.

MỤC TIÊU

Mục tiêu tổng quát

Xác định mối tương quan giữa kết quả siêu âm đánh giá hạt giáp bằng bảng phân loại ACR-TIRADS 2017 với kết quả tế bào học và kết quả giải phẫu bệnh ở các bệnh nhân được phẫu thuật bướu giáp tại khoa Ngoại 3, khoa Ngoại 5 và khoa Ngoại 6 Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ 01/06/2018 đến 10/09/2019.

Mục tiêu chuyên biệt

Khảo sát các yếu tố dịch tễ học và bệnh học của mẫu khảo sát.

Xác định mối tương quan giữa kết quả tế bào học với kết quả giải phẫu bệnh.

Xác định mối tương quan giữa kết quả siêu âm sử dụng bảng phân loại ACR-TIRADS 2017 với kết quả giải phẫu bệnh.

Xác định mối tương quan giữa từng đặc điểm siêu âm với kết quả giải phẫu bệnh.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Dân số đích: Tất cả bệnh nhân có hạt giáp (sờ thấy hoặc không sờ thấy). Dân số nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân điều trị bệnh lý hạt giáp tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Dân số chọn mẫu: Tất cả bệnh nhân được phẫu thuật điều trị bệnh lý hạt giáp tại khoa Ngoại 3, khoa Ngoại 5 và khoa Ngoại 6 bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/06/2018 đến 10/09/2019.

[1] Bác sĩ Khoa Nội soi siêu âm - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Phương pháp nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tất cả bệnh nhân của dân số chọn mẫu đáp ứng đủ các tiêu chuẩn sau:

Đang được điều trị bệnh lý hạt giáp và có hồ sơ bệnh án tại khoa Ngoại III, khoa Ngoại V và khoa Ngoại VI bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh.

Được siêu âm tuyến giáp và đánh giá hạt giáp bằng ACR-TIRADS 2017 và được chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) trước khi phẫu thuật.

Được phẫu thuật tuyến giáp và có kết quả giải phẫu bệnh.

Các kết quả siêu âm, tế bào học (TBH) và giải phẫu bệnh (GPB) đều được thực hiện tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp không thỏa 1 trong các tiêu chuẩn chọn mẫu.

Kết quả siêu âm không có hạt giáp.

Kết quả siêu âm có hạt giáp nhưng không được đánh giá bằng bảng phân loại ACR - TIRADS 2017.

Mẫu tiêu bản FNA không đạt yêu cầu (unsatisfactory smear).

Bệnh nhân đã được phẫu thuật tuyến giáp với bất kỳ chẩn đoán nào trước đây.

Hồi cứu hồ sơ bệnh án tại khoa.

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 11.5 for Windows.

So sánh kết quả TBH và kết quả siêu âm với tiêu chuẩn vàng là kết quả GPB, để xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, dương tính giả, âm tính giả, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, và độ chính xác của xét nghiệm tế bào học và của siêu âm.

Mối tương quan giữa 2 biến định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2) hoặc phép kiểm Fisher (khi có >20% số liệu nghiên cứu có giá trị < 5).

Kiểm định trị trung bình của hai mẫu độc lập bằng phép kiểm t.

Ngưỡng p = 0,05 được chọn là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm có 280 bệnh nhân, gồm 64 bệnh nhân có kết quả GPB lành tính và 216 bệnh nhân có kết quả GPB ác tính; với 300 hạt giáp, gồm 70 hạt giáp lành tính và 230 hạt giáp ác tính.

Các đặc điểm dịch tễ học và bệnh học

Trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trung bình và giới tính giữa hai nhóm bệnh nhân (p > 0,05).

Bảng 1. *Đặc điểm dịch tễ học của bệnh nhân*

Yếu tố	Kết quả GPB		Tất cả bệnh nhân (N = 280)	Giá trị P
	Lành tính (n = 64)	Ác tính (n = 216)		
Tuổi trung bình	45 ± 13	43 ± 14	43 ± 13	**0,608**
Giới tính				**0,43**
Nam	6 (9,4%)	30 (13,9%)	36 (12,9%)	
Nữ	8 (90,6%)	186 (86,1%)	244 (87,1%)	

Mối tương quan giữa kết quả TBH với kết quả GPB

Số hạt giáp ác tính chiếm hơn 3/4 mẫu nghiên cứu, trong đó hầu hết là carcinôm tuyến giáp dạng nhú (99,6%). Trong số các hạt giáp lành tính, phình giáp chiếm tỷ lệ cao nhất (84,3%). Kết quả này phù hợp với y văn[3,4].

Giá trị của xét nghiệm TBH: Độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 88,6%, dương tính giả 11,4%, âm tính giả 6,9%, giá trị tiên đoán dương 96,4%, giá trị tiên đoán âm 79,5%, và độ chính xác 92%. Nếu so sánh với y văn, thì giá trị của xét nghiệm TBH trong nghiên cứu này có *tỷ lệ dương tính giả và tỷ lệ âm tính giả cao hơn.*

Mối tương quan giữa kết quả siêu âm sử dụng bảng phân loại ACR-TIRADS 2017 với kết quả giải phẫu bệnh

Bảng 2. *Tỷ lệ ác tính theo hệ thống phân loại ACR-TIRADS*

Nghiên cứu	Tỷ lệ ác tính				
	TR1	TR2	TR3	TR4	TR5
Middleton et al. (2017)[33]	0,3%	1,5%	4,8%	9,1%	35,0%
Jayashree Mohanty (2019)[28]	0%	0%	0%	30%	56%
Yan Shen et al. (2019)[40]	0%	0%	4,6%	14,5%	86,7%
NC này	0%	2,5%	38,5%	84,5%	9,.7%
Ủy ban ACR - TIRADS	< 2%	< 2%	2 - 5%	5 - 20%	>20%

Tỷ lệ ác tính (giá trị tiên đoán dương) của hạt giáp trong các nghiên cứu trên cũng như theo Ủy ban ACR-TIRADS đều tăng dần theo phân loại ACR-TIRADS, đặc biệt tăng cao từ TIRADS 4. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0.001.

Nguy cơ ác tính cũng tăng dần theo điểm số của hạt giáp được cho bởi bảng phân loại ACR - TIRADS.

Bảng 3. *Giá trị của siêu âm (sử dụng bảng phân loại ACR-TIRADS) trong gợi ý chẩn đoán hạt giáp lành/ ác qua các nghiên cứu*

Tác giả	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm	Độ chính xác
Yan Shen et al.[40]	88,2%	87,5%	86,7%	8,0%	87,8%
NC này	97,4%	78,6%	93,7%	77,5%	93,0%

Để so sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của các test chẩn đoán (siêu âm theo bảng phân loại TI-RADS), chúng tôi sử dụng diện tích dưới đường cong ROC của phân loại ACR-TIRADS trong chẩn đoán hạt giáp ác tính. Kết quả nhận được là AUC bằng **0,944** (p < 0,001). Chọn điểm cắt (cut - off) là TIRADS 4 vì có chỉ số J (Joudex index) cao nhất (0,76, với độ nhạy 97,4% và độ đặc hiệu 78,6%).

Tương tự, diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của điểm số của hạt giáp trong chẩn đoán hạt giáp ác tính là 0,962 (p < 0,001). Điểm cắt (cut - off) được chọn là 6 điểm.

Như vậy khi hạt giáp có phân loại ACR-TIRADS tối thiểu là TIRADS 4 (hoặc có điểm số tối thiểu là 6) thì có giá trị chẩn đoán hạt giáp ác tính, với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, và độ chính xác lần lượt là 97,4% 78,6%, 97,8%, 25,4%, và 74,7% (81,7%, 97,1%, 98,9%, 62,8%, và 85,3%).

Mối tương quan giữa từng đặc điểm siêu âm với kết quả GPB

Các hạt giáp ác tính có kích thước nhỏ hơn đáng kể so với các hạt giáp lành tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (18 ± 13mm so với 35 ± 14mm; P < 0,001).

Các đặc điểm siêu âm có giá trị phân biệt hạt giáp lành tính và ác tính với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,005): Thành phần đặc, echo kém, echo rất kém, chiều cao lớn hơn chiều ngang, bờ *không đều hoặc bờ đa cung, xâm lấn vỏ bao, và vi vôi hóa*.

Bảng 4. *Độ mạnh của mối tương quan giữa các đặc điểm hình ảnh siêu âm với nguy cơ mắc ung thư tuyến giáp*

Đặc điểm	Hệ số hồi quy B	Sai số chuẩn S.E	Hệ số Wald	df	Giá trị P	Exp (B) (KTC 95%)
Thành phần đặc	2,400	0,648	13,712	1	**0,000**	**1,023** (3,095 - 39,264)
Echo kém	0,300	0,648	0,215	1	0,643	2,381 (0.379 - 4809)
Chiều cao > chiều ngang	0,741	1,147	0,417	1	0,518	2,098 (0,222 - 19,869)
Bờ không đều hoặc bờ đa cung	2,407	0,821	8,606	1	**0,003**	**11,106** (2,223 - 55,476)
Đốm nhỏ echo dày/ vi vôi hóa	3,764	1,168	10,390	1	**0,001**	**43,102** (4,372 - 424,964)

Như vậy, hạt giáp có thành phần đặc, có bờ không đều hoặc bờ đa cung, hoặc có đốm nhỏ echo dày hoặc vi vôi hóa thì nguy cơ ác tính tăng lên lần lượt là 11, 11 và 43 lần.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát 280 bệnh nhân, với 300 hạt giáp tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi nhận thấy:

* Nữ giới chiếm đa số. Số hạt giáp ác tính chiếm hơn ¾ mẫu nghiên cứu, trong đó hầu hết là carcinôm tuyến giáp dạng nhú (99,6%). Sự xâm lấn vỏ bao xảy ra ở gần ½ trường hợp ung thư tuyến giáp.

Nguy cơ mắc ung thư tuyến giáp của người sờ thấy hạt giáp thấp hơn người không sờ thấy hạt giáp 0,363 lần (KTC 95% của OR là 0,175 - 0,754).

Giá trị của xét nghiệm TBH trong chẩn đoán hạt giáp: Độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 88,6%, dương tính giả 11,4%, âm tính giả 6,9%, giá trị tiên đoán dương 96,4%, giá trị tiên đoán âm 79,5%, và độ chính xác 92%.

* ACR-TIRADS được nhận thấy là hệ thống phân loại chính xác và đặc hiệu để phân tầng nguy cơ ác tính của các hạt giáp dựa vào các đặc điểm siêu âm.

Giá trị của siêu âm trong gợi ý chẩn đoán hạt giáp lành/ác: Độ nhạy 97,4%, độ đặc hiệu 78,6%, dương tính giả 21,4%, âm tính giả 2,6%, giá trị tiên đoán dương 93,7%, giá trị tiên đoán âm 77,5%, và độ chính xác 93%.

Nguy cơ ác tính của hạt giáp tăng dần theo phân loại ACR-TIRADS và theo điểm số của hạt giáp, với giá trị tiên đoán dương với TR1, TR2, TR3, TR4, và TR5 lần lượt là 0%, 2,5%, 38,5%, 84,5% và 98,7%.

Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của phân loại ACR-TIRADS và của điểm số của hạt giáp trong chẩn đoán hạt giáp ác tính lần lượt là 0,944 và 0,962 ($p < 0,001$). Điểm cắt (cut - off) được chọn là TIRADS 4 và 6 điểm.

* Các đặc điểm siêu âm có giá trị phân biệt hạt giáp lành tính và ác tính với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,005$): Thành phần đặc, echo kém, echo rất kém, chiều cao lớn hơn chiều ngang, bờ không đều hoặc bờ đa cung, xâm lấn vỏ bao, và vi vôi hóa.

Các hạt giáp ác tính có kích thước nhỏ hơn đáng kể so với các hạt giáp lành tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (18 ± 13mm so với 35 ± 14mm; $P < 0,001$).

Hạt giáp có thành phần đặc, có bờ không đều hoặc bờ đa cung, hoặc có đốm nhỏ echo dày hoặc vi vôi hóa thì nguy cơ ác tính tăng lên lần lượt là 11, 11 và 43 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Thị Thanh Trúc, 2011. “Giá trị của siêu âm trong chẩn đoán các hạt giáp”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam số 3 - 2011, tr. 645 - 648.
2. Đỗ Tất Giao, 2013. “Nghiên cứu giá trị của siêu âm trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam số 4 - 2013, tr. 497 - 501.
3. Hứa Thị Ngọc Hà và cs., 2003, “Đối chiếu siêu âm - tế bào học - giải phẫu bệnh các nhân giáp”, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 7(3): tr.57 - 62.
4. Ngô Viết Thịnh và cs., 2014. “Chẩn đoán và xử trí carcinôm tuyến giáp dạng nhú kích thước nhỏ”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 3 - 2014, tr. 78 - 86.
5. Trần Văn Tuấn và cs., 2011. “Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh của siêu âm trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 3 - 2011, tr. 132 - 135.
6. Triệu Thị Hoàng Lâm và Đặng Công Thuận, 2018. “Nghiên cứu giá trị của hệ thống TIRADS trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp”.
7. Ahuja A. et al., 1996. “Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound”. J Clin Ulatrasound 24 (3): 129 - 133.
8. Ajmal S. et al., 2015. “The natural history of the benign thyroid nodule: what is the appropriate follow-up strategy?” J Am Coll Surg 220 (6): 987 - 992.
9. Alexander EK et al., 2003. “Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules”. Ann Intern Med 138 (4): 315 - 318.
10. Amar Udare, 2019. “TIRADS ACR: What radiologists need to know!”, April 26, 2019 <URL: https://radiogyran.com/articles/tirads/>.
11. Anna Skowrońska et al., 2018. “Accuracy of EU-TIRADS in the valuation of thyroid nodule malignancy in reference to the post - surgery histological results”. Pol J Radiol 88: e579 - e586.
12. Antonio Rahal Junior et al., 2016. “Correlation of TI - RADS and fine needle aspiration: experience

in 1,000 nodules". Einstein (Sao Paulo) 14 (2): 119 - 123.

13. Anuradha Chandramohan et al., 2016. "Is TIRADS a practical and accurate system for use in daily clinical pratice". Indian J Radiol Imaging 26(1): 145 - 152.
14. Arun C. Nachiappan et al., 2014. "The Thyroid: Review of Imaging Features and Biopsy Techniques with Radiologic-Pathologic Correlation". Radio Graphics 34 (2014): 276 - 293.
15. Asanuma K. et al., 2001. "The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules". Eur J Surg 167 (2): 102 - 105.
16. Beland MD et al., 2011. "Nonshadowing echogenic foci in thyroid nodules: are certain appearance enogh to avoi thyroid biopsy?" J Ultrasound Med 30 (6): 753 - 760.
17. Bryan K. Chan et al., 2003. "Common and Uncommon Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinoma". J Ultrasound Med 22: 1083 - 1090.
18. Bryan R. Haugen et al., 2015. "ATA Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The ATA Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer". Thyroid 26 (1): 1 - 133.
19. David S. Cooper et al., 2009. "Revised ATA management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer". Thyroid 19 (11): 1167 - 1213.
20. Edward G. Grant et al., 2015. "ACR TI-RADS: White Paper of the ACR TI-RADS Committee". J Am Coll Radiol 12 (12A): 1272 - 1279.
21. Erdogan MF et al., 2006. "Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area". Clin Endocrinol (Oxf) 65 (6): 767-771.
22. Franklin N. Tesler et al., 2017. "ACR TI-RADS: White Paper of the ACR TI-RADS Committee". J Am Coll Radiol 14 (5): 587 - 595.
23. Freddie Bray et al., 2018. "Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries". CA Cancer J Clin 68: 394 - 424.
24. Giorgo Granin et al., 2019. "Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the "Right TIRADS". J Clin Endocrinol Metab 104(1): 95 - 102.
25. Gokulakrishnan Periakaruppan et al., 2018. "Correlation between Ultrasound-based TIRADS and Bethesda System for Reporting Thyroid-cytopathology: 2-year Expirience at a Tertiary Care Center in India". Indian J Endocrinol Metab 22(5): 651 - 655.
26. Hoang JK et al., 2007. "US Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls". Radiographics 27 (3): 847 - 860.
27. Kim EK et al., 2002. "New Sonographic Criteria for Recommending FNAB of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid". AJR Am J Roengenol 178(3): 687 - 691.
28. Jayashree Mohanty et al., 2019. "Role of ACR-TIRADS in risk stratification of thyroid nodules". Int J Res Med Sci 7(4): 1039 - 1043.
29. Jin Young Kwak et al, 2013. "Image Reporting and Characterization System for Ultrasound Features of Thyroid Nodules: Multicentric Korean Retrospective Study". Korean J Radiol 14(1): 117.
30. Jin Young Kwak et al., 2017. "Diagnosis and Management of Small Thyroid Nodules: A Comparative Study with Six Guidelines for Thyroid Nodules". Radiology 283 (2): 560-569.
31. Jung Hee Shin et al., 2016. "Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations". Korean J Radiol 17(3): 370 - 395.
32. Malhi H. et al., 2014. "Echogenic foci in thyroid nodules: Significance of posterior acoustic artifacts". AJR Am J Roentgenol 203: 1310 - 1316.
33. Middleton WD et al., 2017. "Multiinstitutional analysis of thyroid nodule risk stratification using the ACR-TIRADS". Am J Roentgenol 208(6): 131 - 41.
34. Rebecca Smith-Bindman et al., 2013. "Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study". JAMA Intern Med 173 (19): 1788 - 96.
35. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V (2005), "Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical

perspective". Cancer Treat Rev, 31(6): 423 - 438.

36. Sara Ahmadi et al., 2018. “A direct comparison of the ATA and TI-RADS ultrasound scoring systems”. Endocr Pract 25(5): 413 - 422.
37. Shin JJ et al., 2015. “Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: a systematic review”. Laryngoscope 2015 125(1): 263 - 72.
38. Sophia C. Kamran et al., 2012. “Thyroid nodule size and prediction of cancer”. J Clin Endocrinol Metab 98 (2): 564 - 570.
39. Won-Jin Moon, 2008. “Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation -- Multicenter Retrospective Study”. Radiology 247 (3): 762 - 770.
40. Yan Shen et al., 2019. “Comparison of Different Risk-Stratification Systems for the Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules”. Oncology 9 (378): 1 - 8.

SỬ DỤNG VẠT DƯỚI CẰM TRONG TÁI TẠO KHUYẾT HỔNG VÙNG ĐẦU CỔ

ĐOÀN MINH TRÔNG[1], ĐẶNG VŨ QUANG[2]

TÓM TẮT

Vạt dưới cằm được mô tả lần đầu bởi tác giả Martin và cộng sự năm 1993[1]. Vạt có thể lấy ở dạng có cuống tại vùng hoặc vạt tự do và được cấp máu bởi bó mạch dưới cằm. Thành phần vạt dưới cằm bao gồm da, mô mỡ dưới da, cơ bám da cổ, bụng trước cơ nhị thân, một phần cơ hàm móng và có thể một phần xương hàm dưới nếu cần. Vạt dưới cằm thường được chỉ định cho các khuyết hổng 2/3 dưới khuôn mặt như má, môi, hốc miệng, xoang hàm, khẩu hầu…[2][4][6].

Mục tiêu nghiên cứu: *Bước đầu đánh giá kỹ thuật và kết quả sử dụng vạt dưới cằm trong tái tạo khuyết hổng vùng đầu mặt cổ.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Mô tả 11 trường hợp dùng vạt dưới cằm tái tạo khuyết hổng vùng đầu mặt cổ được thực hiện tại khoa Ngoại 5 - Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh từ 10/2017 đến 10/2019.*

Kết quả: *Qua 11 trường hợp tái tạo khuyết hổng vùng đầu mặt cổ bằng vạt dưới cằm, chúng tôi ghi nhận không có trường hợp nào bị hoại tử vạt. Tất cả bệnh nhân đều hài lòng về thẩm mỹ và chức năng nuốt.*

Kết luận: *Vạt dưới cằm là một vạt đa năng, có thể ứng dụng trong nhiều trường hợp để tái tạo khuyết hổng vùng đầu mặt cổ. Vạt có ưu điểm là linh hoạt, nguồn cung cấp máu đáng tin cậy, màu da của vạt gần giống với da mặt và sẹo kín đáo.*

ABSTRACT

Using submental island flap in reconstruction head and neck defects. Review of 11 cases

Submental island flap was first time described by Martin et al in 1993. Nourishing by submental vessels, submental island flap may be either predicled or free. Submental island flap ingredients include skin, subcutaneous tissue, platysma muscle, anterior belly of digastric muscle, a part of mylohoid muscle and a part of mandible if needed. Submental island flap has been indicated for 2/3 lower face: Cheeks, lips, oral cavity, maxillary sinuses, oropharynx…

Purpose: *Initially evaluating techniques and clinical effect of submental island flap in reconstruction head and neck defects.*

Patients and Methods: *Describe a total of 11 cases of reconstruction head and neck defects by submental island flap at Sugery 5 Department - Ho Chi Minh city Oncology Hospital from 10/2017 to 10/2019.*

Results: *In 11 cases of recontruction head and neck defects by submental island flap, there was no case of partial or total flap necrosis. Most of patients are satisfied with aesthetics and intraoral functions.*

Conclusion: *Submental island flap is a versatile flap, which can be applied in many cases to reconstruct head and neck defects. This flap has lots of advantages, such as flexible, reliable blood supply, flap skin color is nearly identical to facial skin and camouflage scar.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Với các sang thương vùng đầu mặt cổ lan rộng sẽ dẫn đến các khuyết hổng lớn sau phẫu thuật, do đó đòi hỏi phải tái tạo lại khuyết hổng. Vạt tự do và vạt tại vùng là những phương pháp thường dùng để tạo hình các khuyết hổng này. Tuy nhiên kỹ thuật dùng vạt tự do là một kỹ thuật đòi hỏi nhiều kỹ năng và trang thiết bị phức tạp. Một trong những lựa chọn

[1] ThS.BSCKII. Khoa Ngoại 5 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[2] BS. Khoa Ngoại 5 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

có thể thay thế vạt tự do là dùng vạt tại vùng, trong đó vạt dưới cằm là một lựa chọn tương đối tốt[3].

Do đó chúng tôi thực hiện công trình này nhằm đánh giá bước đầu sử dụng vạt dưới cằm cho một số khuyết hổng vùng đầu mặt cổ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

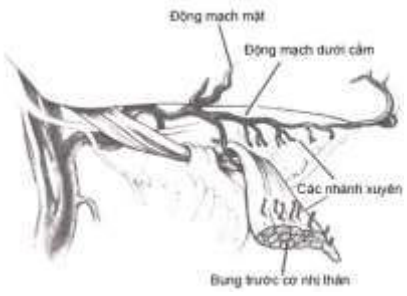
Mô tả loạt ca gồm 11 trường hợp dùng vạt dưới cằm tái tạo khuyết hổng vùng đầu mặt cổ được thực hiện tại khoa Ngoại 5 - Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh từ 10/2017 đến 10/2019.

Vạt dưới cằm

Vạt dưới cằm được lấy tại vị trí giữa và ngay dưới bờ dưới của xương hàm dưới. Kích thước vạt phụ thuộc vào khả năng may khép da vùng dưới cằm, có thể kéo dài giữa hai góc hàm. Kích thước vạt có thể lên đến 7 x 18cm[4] gồm: da, mỡ dưới da, cơ bám da cổ, bụng trước cơ nhị thân, một phần cơ hàm móng và có thể một phần xương hàm dưới nếu cần. Toàn bộ vạt có thể chỉ cần cuống mạch dưới cằm một bên là đủ bởi vì có sự thông nhau giữa mạch máu dưới cằm bên trái và phải[2].

Động mạch dưới cằm

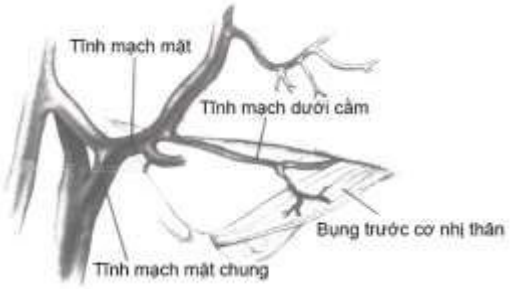
Động mạch dưới cằm chia ra từ động mạch mặt tại vị trí cách gốc động mạch mặt khoảng 4.5cm, và dưới bờ dưới xương hàm dưới 7mm[4]. Động mạch dưới cằm có đường kính 1 - 2mm tại chỗ chia từ động mạch mặt[2,4]. Nó đi giữa tuyến dưới hàm và bờ dưới xương hàm dưới, hiếm khi nó đi xuyên qua tuyến dưới hàm. Sau đó động mạch dưới cằm chạy dưới bụng trước cơ nhị thân và trên cơ hàm móng (>70%) để đến tam giác dưới cằm[2]. Tại đây nó cho các nhánh xuyên đến đám rối dưới da, cơ bám da cổ và da. Vị trí của những nhánh xuyên cấp máu cho vạt dưới cằm rất biến đổi, đa dạng. Thường có 2 nhánh xuyên chính ở 2 bên bụng trước cơ nhị thân[2]. Những nhánh nhỏ hơn sẽ đi xuyên qua bụng trước cơ nhị thân. Động mạch dưới cằm dài khoảng 6cm, và sự thông nối mạch máu giữa hai bên[2]. Động mạch dưới cằm cũng có thông nối với động mạch dưới lưỡi dưới cơ hàm móng thông qua một nhánh xuyên qua cơ hàm móng[2].



Hình 1. *Động mạch dưới cằm[5]*

Tĩnh mạch dưới cằm

Đám rối tĩnh mạch của vạt sẽ đổ về tĩnh mạch dưới cằm có đường kính khoảng 2mm. Tĩnh mạch dưới cằm đi song song và dưới động mạch dưới cằm, trên bề mặt cơ hàm móng rồi đổ về tĩnh mạch mặt chung. Tĩnh mạch mặt chung đi cùng động mạch mặt, đổ về tĩnh mạch cảnh trong[2][4].



Hình 2. *Tĩnh mạch dưới cằm[5]*

Sự phân bố thần kinh của vạt

Cơ bám da cổ được chi phối bởi nhánh cổ của thần kinh mặt. Cảm giác vùng dưới cằm được chi phối bởi các nhánh thần kinh ngang cổ thuộc đám rối cổ[4].

Chỉ định

Khuyết hổng 2/3 dưới khuôn mặt: má, môi, hốc miệng, xoang hàm, khẩu hầu…[2,4,6].

Chống chỉ định

Nhiễm trùng da vùng dưới cằm[2,6].

Nạo hạch cổ nhóm IA[2,3,6].

Kỹ thuật lấy vạt

Chuẩn bị tiền phẫu

Kiểm soát tốt bệnh lý đi kèm: tim mạch, đái tháo đường…

Xếp giai đoạn bệnh nếu có.

Giải thích bệnh nhân về phương pháp phẫu thuật và tạo hình.

Chuẩn bị lúc phẫu thuật

Sử dụng kháng sinh dự phòng nếu sang thương trong hốc miệng.

Gây mê qua nội khí quản.

Tiến hành phẫu thuật

Bước 1: BN nằm ngửa, kê gối dưới vai, cổ ngữa tối đa. Dùng tay nhéo vùng da dưới cằm để đánh giá tình trạng da, mô dưới da, ước lượng kích thước tối đa có thể lấy vạt. Vẽ đường rạch da, bờ trên vạt cách bờ dưới xương hàm dưới khoảng 5mm, chiều dài vạt có thể từ góc hàm này đến góc

hàm kia. Dùng đầu dò siêu âm Doppler xác định đường đi động mạch mặt: vị trí gần góc hàm, bắt ngang bờ dưới xương hàm dưới.

Hình 3. *Dùng tay nhéo vùng da dưới cằm*[2]

Bước 2: Rạch da qua lớp cơ bám da cổ. Bóc tách vạt da phần đối diện trong mặt phẳng dưới lớp cơ bám da cổ cho đến đường giữa.

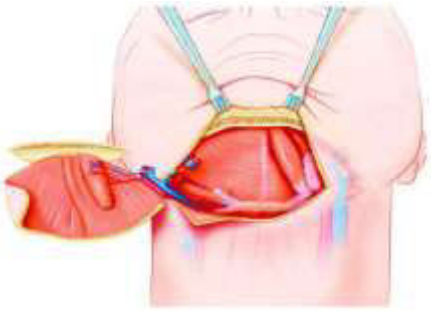
Hình 4. *Rạch da qua lớp cơ bám da cổ*[2]

Bước 3: Xác định thần kinh bờ hàm dưới đi song song thân xương hàm dưới, giữa lớp cơ bám da cổ và động tĩnh mạch mặt. Sau đó, lần lượt nhận định động tĩnh mạch mặt bắt chéo phía trong thần kinh bờ hàm dưới.

Bước 4: Lần theo động tĩnh mạch mặt để xác định động tĩnh mạch dưới cằm tại chỗ chia. Bóc tách dần theo nó, lấy bỏ các hạch nhóm IB và mô mỡ trong tam giác dưới hàm nếu có liên quan đến di căn[2]. Thực hiện cẩn thận để bảo tồn cuống mạch và thần kinh bờ hàm dưới.

Bước 5: Tiếp tục bóc tách dọc theo động tĩnh mạch dưới cằm, cắt tuyến dưới hàm và xác định gân của bụng trước cơ nhị thân. Cắt gân đó và bụng trước cơ nhị thân kèm một phần cơ hàm móng để bảo vệ cuống mạch và các nhánh xuyên do cuống mạch dưới cằm nằm giữa 2 lớp cơ này[2,4,6].

Bước 6: Nếu muốn lấy vạt xương da cơ dưới cằm để tái tạo khuyết hổng nhỏ của xương hàm dưới, xương hàm trên, hay ổ mắt thì một phần xương của bờ dưới xương hàm dưới được lấy với độ dày vừa phải, không được tổn thương xương ổ răng và thần kinh huyệt răng dưới, cố gắng bảo tồn màng xương nhiều nhất có thể[2,7].



Hình 5. *Vạt xương da cơ dưới cằm*[2]

Bước 7: Tạo đường hầm đủ rộng để đưa vạt đến vị trí khuyết hổng cần tái tạo. Vạt gồm da, mỡ dưới da, cơ bám da cổ, bụng trước cơ nhị thân, một phần cơ hàm móng và có thể một phần xương hàm dưới nếu cần. Đường mổ dưới cằm có thể được đặt ống dẫn lưu áp lực âm. Khâu da từng lớp.

BIẾN CHỨNG

Theo dõi các biến chứng chảy máu, nhiễm trùng, hoại tử vạt, liệt thần kinh bờ hàm dưới[2,4,6].

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tổng cộng 11 bệnh nhân đều là nam giới, tuổi từ 35 đến 69, tuổi trung bình 51,5. Trong đó, có 4 ca bệnh lành tính và 7 ca bệnh ác tính (Bảng 1). Hầu hết bệnh nhân đều được tái tạo khuyết hổng bằng vạt da cơ dưới cằm, chỉ có 1 bệnh nhân bướu nguyên bào tạo men xương hàm trên (T) được tái tạo bằng vạt da cơ dưới cằm kèm một phần xương hàm dưới. Kích thước vạt trung bình 5 x 6.7cm. Chúng tôi ghi nhận không có trường hợp nào bị liệt thần kinh bờ hàm dưới, chảy máu, nhiễm trùng, hay hoại tử vạt. Tất cả bệnh nhân được ngoại trú sau 7 - 11 ngày.

Có 4 bệnh nhân phải nạo hạch cổ tận gốc biến đổi và được xạ trị sau mổ, không có trường hợp nào gây hoại tử vạt.

Tất cả bệnh nhân đều hài lòng về thẩm mỹ sau 2 tháng điều trị. Những bệnh nhân được tái tạo khuyết hổng trong hốc miệng có thể nói nghe dễ hiểu sau 7 - 11 ngày và ngoài hốc miệng là sau 3 - 4 ngày. Bên cạnh đó chức năng nhai nuốt của bệnh nhân cũng được chúng tôi đánh giá theo ba loại: chế độ ăn lỏng (nước suối, nước trái cây, sữa…), chế độ ăn sệt (cháo, ngũ cốc…) và chế độ ăn bình thường. Tất cả bệnh nhân có thể nhai nuốt bình thường sau 2 tháng (Bảng 2).

Bảng 1. *Mô tả đặc điểm của từng bệnh nhân*

Bệnh nhân	Giới tính	Tuổi	Chẩn đoán	Giải phẫu bệnh	Điều trị	Ngày mổ	Kích thước vạt	Biến chứng
1	Nam	35	Bướu nhú sàn miệng	Bướu nhú	Cắt bướu - tạo hình vạt dưới cằm	10/2017	3x4cm	Không
2	Nam	69	Bướu hỗn hợp tuyến nước bọt phụ khẩu cái	Bướu hỗn hợp có chuyển sản gai	Cắt rộng - tạo hình vạt dưới cằm	06/2018	4x6cm	Không
3	Nam	41	Bướu sợi xoang hàm (P) lan rộng	Bướu sợi niêm	Cắt bướu - cắt 1 phần xương hàm trên (P) - tạo hình vạt dưới cằm	10/2019	4x7cm	Không
4	Nam	64	Bướu nguyên bào tạo men xương hàm trên (T)	Bướu nguyên bào tạo men	Cắt bướu - cắt 1 phần xương hàm trên (T) - tạo hình vạt dưới cằm kèm 1 phần xương hàm dưới	09/2019	5x8cm	Không
5	Nam	49	Sarcôm phần mềm má (P) cT2N0M0	Sarcôm sợi bì lồi	Cắt rộng - tạo hình vạt dưới cằm	04/2018	6x8cm	Không
6	Nam	45	Ung thư da má (P) cT2N0M0	Carcinôm tế bào đáy	Cắt rộng - tạo hình vạt dưới cằm	10/2018	6x7cm	Không
7	Nam	35	Ung thư da má (P) cT2N0M0	Carcinôm tế bào đáy	Cắt rộng - tạo hình vạt dưới cằm	05/2019	6x8cm	Không
8	Nam	56	Ung thư da rãnh mũi má (P) tái phát	Carcinôm tế bào đáy, di căn hạch cổ (P) nhóm IB	Cắt rộng - tạo hình vạt dưới cằm - nạo hạch cổ (P)	04/2019	7x8cm	Không
9	Nam	52	Ung thư niêm mạc má (T) cT2N0N0	Carcinôm tế bào gai, grad 1, hạch viêm	Cắt rộng - tạo hình vạt dưới cằm - nạo hạch cổ (T)	01/2019	6x7cm	Không
10	Nam	59	Ung thư niêm mạc má (P) cT2N0M0	Carcinôm tế bào gai, grad 3, di căn hạch cổ (P) nhóm IB	Cắt rộng - tạo hình vạt dưới cằm - nạo hạch cổ (P)	09/2019	4x6cm	Không
11	Nam	61	Ung thư khẩu cái mềm (P) cT2N0M0	Carcinôm tế bào gai, grad 2, di căn hạch cổ (P) nhóm II	Cắt rộng - tạo hình vạt dưới cằm - nạo hạch cổ (P) - khai khí đạo	08/2019	4x5cm	Không

Bảng 2. *Vị trí tái tạo khuyết hổng và chức năng nói, nuốt*

Bệnh nhân	Giới tính	Tuổi	Vị trí tái tạo	Nói dễ hiểu (ngày)	Chức năng nuốt		
					1 tuần	1 tháng	2 tháng
1	Nam	35	Sàn miệng	7	Lỏng	Sệt	Bình thường
2	Nam	69	Khẩu cái cứng	8	Lỏng	Sệt	Bình thường
3	Nam	41	Xoang hàm	9	Lỏng	Sệt	Bình thường
4	Nam	64	Xương hàm trên	10	Lỏng	Sệt	Bình thường
5	Nam	49	Da má	4	Bình thường	Bình thường	Bình thường
6	Nam	45	Da má	3	Bình thường	Bình thường	Bình thường
7	Nam	35	Da má	4	Bình thường	Bình thường	Bình thường
8	Nam	56	Da má	4	Bình thường	Bình thường	Bình thường
9	Nam	52	Niêm mạc má	8	Sệt	Bình thường	Bình thường
10	Nam	59	Niêm mạc má	7	Sệt	Bình thường	Bình thường
11	Nam	61	Khẩu cái mềm	11	Lỏng	Sệt	Bình thường

Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến việc chọn lựa phương pháp tái tạo khuyết hổng vùng đầu mặt cổ, bao gồm: kích thước khuyết hổng, sự thuận lợi trong việc di chuyển vạt tới khuyết hổng, độ tin cậy của vạt và tổng trạng của bệnh nhân. Trong những thập niên gần đây, phương pháp tạo hình được đa số các tác giả ủng hộ trong việc tái tạo lại khuyết hổng lớn sau phẫu thuật ung thư vùng đầu cổ là sử dụng vạt tự do. Đây là vạt có độ tin cậy cao và rất linh động. Tuy nhiên, kỹ thuật vi phẫu đòi hỏi thời gian cuộc phẫu thuật kéo dài, trang thiết bị phức tạp và việc chọn lựa bệnh nhân cũng khắt khe[3].

Vạt dưới cằm là vạt có cuống tại vùng với ưu điểm linh hoạt, thời gian lấy vạt ngắn, thuận lợi cho các khuyết hổng 2/3 dưới vùng đầu cổ, nguồn cung cấp máu đáng tin cậy, màu da của vạt gần giống với da mặt và sẹo khó thấy.

Như đa số các tác giả khuyến cáo, không nên sử dụng vạt này trên những bệnh nhân có chỉ định nạo hạch cổ nhóm IA[2,3,6] vì lý do an toàn về mặt ung thư học.

Theo Fu-Chan Wei và cộng sự, trong một số trường hợp đặc biệt ở bệnh nhân trẻ tuổi, vị trí cho vạt có thể đóng bằng ghép da để tránh lực căng và hạn chế mở rộng cổ[4]. Ngoài ra, để đảm bảo tưới máu tối ưu, bờ dưới của vạt không nên mở rộng dưới mức sụn giáp[4]. Trong 11 bệnh nhân của chúng tôi, không có trường hợp nào phải ghép da vùng dưới cằm và bờ dưới của vạt không vượt dưới mức sụn giáp.

Theo Johan Fagan và cộng sự, sự thông nối động mạch dưới cằm hai bên là 90% các trường hợp[2]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 11 bệnh nhân đều có sự thông nối động mạch dưới cằm hai bên (100%).

KẾT LUẬN

Vạt dưới cằm là một vạt đa năng, có thể ứng dụng trong nhiều trường hợp để tái tạo khuyết hổng vùng đầu mặt cổ. Vạt có ưu điểm là linh hoạt, nguồn cung cấp máu đáng tin cậy, màu da của vạt gần giống với da mặt và sẹo kín đáo. Vạt dưới cằm nên là một lựa chọn không thể thiếu của mỗi bác sĩ phẫu thuật tái tạo khuyết hổng vùng đầu mặt cổ.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH BỆNH NHÂN TRƯỚC VÀ SAU TÁI TẠO VẠT DƯỚI CẰM

Hình 6. *Ung thư niêm mạc má (P) cT2N0M0*

Hình 7. *Ung thư da rãnh mũi má (P) tái phát*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Martin D, Pascal JF, Baudet Jet al. The submental island flap: A new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap.Plastic and Reconstructive Surgery. 1993; 92: 867 - 73.

2. Johan Fagan, Tareck Ayad, Mohammad Alfalasi. Submental artery island flap for head & neck reconstruction. Open access atlas of

otolaryngology, head & neck operative surgery. 2017; 1 - 17.

3. Colletti G, Tewfik K, Bardazzi A, et al. Regional flaps in head and neck reconstruction: a reappraisal. J Oral Maxillofac Surg. 2015; 73(3): 571e1 - 571.e10.
4. Fu-Chan Wei, Samir Mardini. Local Flaps in the Head and Neck: Forehead, FAMM, Submental, Nasolabial and Cervicofacial Flaps. Flaps and Reconstructive Surgery-Elsevier. 2016; 31: 375 - 379.
5. A. Syed Khaja Hussain, S.M.Sharma. Evaluation of submental island flap for reconstruction of intraoral defects. 2006;1 – 64.
6. Allen Cheng, DDS, MD, Tuan Bui, MD, DMD. Submental Island Flap. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am. 2014;1 – 9.
7. Jose A. Garcia-de Marcos, MD, PhD, Susana Arroyo-Rodriguez, MD, DDS and Juan Rey-Biel, MD. Submental Osteocutaneous Perforator Flap for Maxillary and Mandibular Reconstruction Following Tumor Resection. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Oral Maxillofac Surg 74:860.e1 - 860.e9, 2016.

NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG ĐỐT NHIỆT SÓNG CAO TẦN ĐIỀU TRỊ BƯỚU GIÁP NHÂN LÀNH TÍNH

TRẦN MINH KHỞI[1], NGUYỄN TRƯỜNG GIANG[2], HUỲNH THẢO LUẬT[3], PHẠM TUẤN KHẢI[4], NGUYỄN VĨNH PHONG[5], PHẠM HOÀNG LONG[6], LÊ THỊ XUÂN MINH[7]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị nhân giáp lành tính bằng đốt nhiệt sóng cao tần.*

Đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu tiến cứu mô tả loạt ca 149 bệnh nhân được thực hiện điều trị bướu giáp đơn nhân lành tính bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ từ tháng 04/2017 đến tháng 04/2019.*

Kết quả: *Tỷ lệ nữ 91,3% và nam 8,7%, tuổi trung bình 37,1± 11,8, Thể tích bướu trung bình 11,2± 10,3ml. Thời gian thủ thuật trung bình: 22,6 ± 9,7 phút. Không có trường hợp nào phải ngưng thủ thuật. Bệnh nhân về ngay sau khi điều trị vài giờ. Tai biến và biến chứng chung thủ thuật 5,3% không nghiêm trọng và có thể kiểm soát được: Khàn tiếng tạm thời 1,3% và hồi phục giọng nói sau 3 tháng, chảy máu trong bướu 1,3%, áp xe vị trí bướu 0,6%, bỏng da vị trí kim RF 2%. Sau RF, thể tích bướu giảm nhiều nhất trong 3 tháng đầu và tiếp tục giảm từ từ sau đó. Thể tích bướu giảm trung bình sau 12 tháng 88,4 ± 18,3%.*

Kết luận: *Điều trị nhân giáp lành tính bằng sóng cao tần là kỹ thuật ít xâm lấn, an toàn và hiệu quả, có thể là 1 giải pháp lựa chọn điều trị bệnh lý tuyến giáp.*

Từ khóa: *Đốt nhiệt sóng cao tần, bướu tuyến giáp.*

ABSTRACT

Study the results of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules

Purpose: *Study the result of radiofrequency ablation (RFA) for benign throyid nodules.*

Patients and methord: *A descriptive study of 149 benign thyroid nodules was applied radiofrequency ablation in Can Tho oncology hospital from 4/2017 - 04/2019.*

Results: *Male/female ratio was 9/1 (male 91,3% female 8,7%), mean age: 37,1 ± 11,8, age from 21 - 40 and 41 - 60 were predominant with 45% and 42,3%. Mean turmor volume 11,2 ± 10,3ml. The mean ablation time were 22,6 ± 9,7 minutes, There was no case needed convert toopen. The patient go home in a few hours after radiofrequency ablation. Postoperative complication (5,3%) and not serious: with 2 caseminor voice change (1,3%) and get better after 3 month, 2 case had a little hematoma in thyroid nodules (1,3%), 1 case had abscess in ablation thyroid nodules (0,6%), 3 case had minor skin burnsin (2%). The volume reductions rapidly of thyroid nodules after 3 months. The volume reductions of thyroid nodules after 12 month 88,4 ± 18,3%. There were no case not respone.*

Conclusions: *Radiofrequency ablation as a minimally invasive treatment, effective and safe method for treating benign thyroid nodules.*

Keyword: *Radiofrequancy Ablation (RFA), throyid nodule.*

[1] BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[2] BSCKII. Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[3] BSCKII. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[4] BSCKI. Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[5] BSCKI. Khoa Chẩn đoán Hình ảnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[6] BS. Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
[7] Điều dưỡng Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu giáp nhân (bướu cổ) là bệnh tuyến giáp phổ biến trong dân số, tỷ lệ phát hiện bướu giáp nhân gần đây tăng. Theo Hiệp Hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) , nếu dùng siêu âm chẩn đoán thì tỉ lệ mắc bệnh 19 - 67%. Phẫu thuật là phương pháp điều trị bướu giáp nhân lành tính phổ biến. Tuy nhiên, phẫu thuật tiềm ẩn nhiều biến chứng, hệ quả suy giảm chức năng tuyến giáp ảnh hưởng chất lượng cuộc sống bệnh nhân. Vấn đề đặt ra trong điều trị bướu giáp nhân lành tính sao cho an toàn, hiệu quả, ít biến chứng, bảo tồn được tuyến giáp, thẩm mỹ… có thể thay thế một phần trong phẫu thuật cắt bướu giáp lành tính. Theo xu hướng điều trị mới, can thiệp không phẫu thuật hay can thiệp tối thiểu ngày càng được quan tâm. Điều trị bướu giáp nhân bằng sóng cao tần mới được ứng dụng và chưa có nghiên cứu báo cáo kết quả điều trị tại Việt Nam. Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ ứng dụng đốt nhiệt sóng cao tần điều trị bướu giáp nhân lành tính từ 04/2017.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bướu giáp nhân lành tính.

Đánh giá kết quả điều trị bướu giáp nhân lành tính bằng đốt nhiệt sóng cao tần.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

149 bệnh nhân được thực hiện điều trị bướu giáp đơn nhân lành tính bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ từ tháng 04/2017 và theo dõi đến tháng 04/2019.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bướu giáp đơn nhân lành tính và chỉ can thiệp 1 thùy tuyến giáp.

Xác định lành tính: ≥1 tế bào học bằng chọc kim nhỏ (FNA) hoặc sinh thiết lõi lành tính và hình ảnh siêu âm nghĩ nhân giáp lành tính (theo ATA).

Siêu âm tuyến giáp xác định bướu giáp thể đơn nhân, vị trí, kích thước và thể tích nhân giáp.

Sau điều trị bệnh nhân được khám kiểm tra thời điểm 2 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng và theo dõi tình trạng bệnh đến ngày kết thúc ghi nhận.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có khàn giọng hay liệt dây thanh 1 hoặc 2 bên.

Bệnh nhân có cường giáp hay suy giáp chưa ổn định.

Bệnh nhân có can thiệp RFA hay đốt laser nhân giáp trước đó.

Đặc điểm nhân giáp khám lâm sàng nghi ngờ ung thư tuyến giáp, siêu âm hay FNA nghi ngờ ung thư tuyến giáp.

Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu mô tả loạt ca.

Các bước tiến hành

Trước và sau can thiệp RFA, chúng tôi ghi nhận thể tích nhân giáp và vùng đốt RF bằng đo kích thước trên siêu âm tuyến giáp, V = πabc/6 (V: thể tích, a: đường kính lớn nhất, b và c: đường kính của 2 đường trực giác còn lại).

Những trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

Phòng thủ thuật, phòng mổ, bàn mổ, hệ thống đèn chiếu sáng đủ tiêu chuẩn.

Máy siêu âm Doppler màu, đầu dò liner tần số 10,5MHz.

Monitor theo dõi mạch, huyết, bão hòa ôxy, nhịp thở, điện tim.

Hệ thống máy điều trị nhân giáp bằng sóng cao tần CoATherm AK-F200, kim đốt số 7mm, 10mm.

Vô cảm

Tê tại chỗ vùng da cổ xuyên kim bằng lidocain 2% 2ml.

Chích tê xung quanh bao tuyến giáp dưới hướng dẫn siêu âm bằng lidocain pha loãng 1% 20ml.

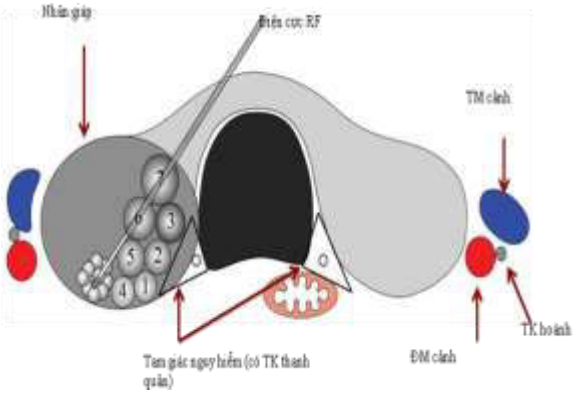
Tư thế người bệnh

Bệnh nhân nằm ngửa, cổ hơi ngửa, độn gối dưới vai. Dán miếng điện cực vùng đùi

Kỹ thuật

Kỹ thuật "xuyên eo giáp":

Kỹ thuật "đốt di chuyển":



Theo dõi và đánh giá kết quả

Đánh giá các biến chứng trong và sau RFA

Tổn thương dây TKTQQN, tổn thương khí quản, thực quản... đau, chảy máu, tụ máu, bỏng da, áp xe, thay đổi giọng nói, triệu chứng hạ canxi máu, suy giáp, cường giáp và các biến chứng khác nếu có. Chúng tôi ghi nhận lại trong lúc thực hiện RF và sau đó.

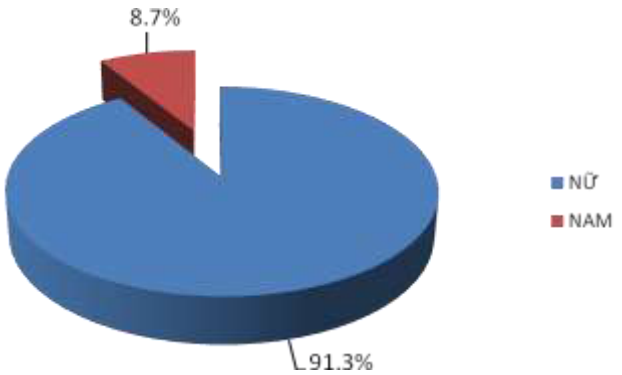
Đánh giá kết quả điều trị

Chúng tôi đánh giá hiệu quả của việc đốt phá hủy khối nhân giáp dựa trên trên siêu âm kiểm tra đánh giá thể tích vùng khối nhân giáp ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

Xử lý và phân tích số liệu

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

KẾT QUẢ



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

Nhận xét: Tỷ lệ nữ cao 91,3%, gấp 9,5 lần nam (8,7%).

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

Nhóm tuổi	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Tuổi trung bình
≤ 20	17	11,4	
21 - 40	67	45	
41 - 60	63	42,3	37,1 ± 11,8
>60	2	1,3	
Tổng cộng	**149**	**100**	

Nhận xét: tuổi trung bình 37,1 ± 11,8, lớn nhất 67 tuổi và nhỏ nhất 12 tuổi.

Bảng 3. *Kết luận siêu âm về dạng nhân giáp*

Chẩn đoán	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Dạng hỗn hợp	92	61,8
Dạng đặc	25	16,7
Dạng nang	32	21.5
Tổng	**149**	**100**

Nhận xét: Siêu âm kết luận nhân giáp dạng hỗn hợp 61,8%, dạng nang 21,5% và dạng đặc 25%.

Bảng 4. *Vị trí nhân giáp RFA*

Vị trí nhân giáp RFA	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Thùy (t)	68	45,6
Thùy (p)	81	54,4
Eo giáp	-	-
Tổng	**149**	**100**

Nhận xét: Vị trí nhân giáp RFA thùy (t) và (p) tương đương 45,6% và 54,4%. Chúng tôi không chọn nhân vùng eo giáp hay nhân 2 thùy tuyến giáp.

Bảng 5. *Thể tích bướu trước điều trị (ml)*

Thể tích bướu (ml)	≤ 5	5 - 10	11 - 15	16 - 20	21 - 25	>25	Tổng	TB
Số TH	31	52	35	18	4	9	149	11,2 ± 10,3
Tỷ lệ %	20,8	34,9	23,5	12,1	2,7	6,0	100	

Nhận xét: Thể tích nhân giáp chiếm tỷ lệ cao nhất từ 5 - 15ml (58,4%), trung bình 11,2 ± 10,3ml, lớn nhất 89,2ml (dạng nang) và nhỏ nhất 0,9ml.

Bảng 6. *Kết quả tế bào học*

FNA	1 lần	2 lần	Tổng
Lành tính (phình giáp)	110	39	149
Tỷ lệ%	73,8	26,2	100

Nhận xét: Chúng tôi lựa chọn nhân giáp lành tính qua khám lâm sàng + hình ảnh siêu âm nghĩ nhân giáp lành tính (theo ATA) và loại trừ các trường hợp FNA là: Tổn thương dạng nang. 100% FNA lành tính dạng tế bào học là phình giáp, trong đó FNA 1 lần 73,8% và 2 lần 26,2%.

RFA và Thời gian nằm viện sau thuật thủ

Thời gian RFA: Thời gian thủ thuật trung bình: 22,6 ± 9,7 phút, ngắn nhất: 6 phút và dài nhất: 65 phút.

Thời gian nằm viện: Tất cả bệnh nhân đều tự về trong ngày sau thủ thuật RFA.

Nhận xét: Thời gian làm thủ thuật RFA nhân giáp nhanh, trung bình: 22,6 ± 8,7 phút và bệnh nhân không phải nằm viện sau thủ thuật.

Bảng 8. *Đánh giá đau và bất thường trong lúc thủ thuật*

Biến chứng lúc thủ thuật	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Đau nhiều lúc thủ thuật	7	4,7
Thủng khí quản	-	-
Thủng thực quản	-	-
Đau phải ngưng thủ thuật	-	-
Khàn tiếng	-	-
Dị ứng thuốc tê	-	-
Tổng cộng	**7**	**4,7**

Nhận xét: 7 TH (4,7%) than đau nhiều và lan phía sau cổ - cột sống cổ lúc đang thủ thuật- được xử trí và tiếp tục thủ thuật.

Bảng 9. *Đánh giá tai biến và biến chứng thủ thuật*

Tai biến & biến chứng thủ thuật		Số TH	Tỷ lệ %
Trong lúc thủ thuật	Xuất huyết trong bướu	2	1,3
	Dị ứng thuốc tê, sóng RFA	-	-
	Bỏng da vị trí kim RFA	3	2
	Tổn thương tạng, mạch máu quanh TG	-	-
Biến chứng sớm	Tổn thương TK TQQN	-	-
	Suy phó giáp tạm thời	-	-
	Sưng nề, Tụ máu vùng cổ	-	-
	Áp xe vùng RFA	1	0,6
	Khàn tiếng tạm thời	2	1,3
Biến chứng muộn	Cường giáp	-	-
	Suy Giáp	-	-
	Tổn thương TK TQQN	-	-
	Sẹo vùng cổ	-	-
Tổng		**8**	**5,3**

Nhận xét: Các tai biến & biến chứng chung 5,3% nhưng không nghiêm trọng và ảnh hưởng điều trị.

Bảng10. *Đánh giá tỷ lệ giảm thể tích bướu theo thời gian sau RFA*

%V bướu giảm	%V - 1th	%V - 3th	%V - 6th	%V - 12th
Giảm nhiều nhất	99,5	99,5	100	100
Giảm ít nhất	-9,4	-4,8	21,4	30,5
Trung bình	68,5 ± 26,2	77,9 ± 21,6	82,4 ± 20,9	88,4 ± 18,3
Tổng TH	**149**	**149**	**149**	**149**

Nhận xét: Tỷ lệ giảm thể tích bướu trung bình theo thời gian 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, và 12 tháng là 68,5%, 77,9%, 82,4% và 88,4%. Như vậy, qua thời gian sau RFA thể tích bướu giảm tăng dần. Tỷ lệ giảm nhiều nhất 100%, giảm ít nhất 30,5% và tất cả các TH này đều RFA 1 lần. Có 3 TH sau RFA thể tích bướu không giảm 1 - 3 tháng đầu mà vùng đốt to hơn so trước khi can thiệp và sau 6 - 12 tháng thể tích bướu có giảm dần- Tất cả 3 TH này đều là dạng hỗn hợp.

Bảng11. *Đánh giá tỷ lệ giảm thể tích bướu theo dạng mô bướu sau RFA.*

%V bướu giảm		%V - 1th	%V - 3th	%V - 6th	%V - 12th
Dạng hỗn hợp	TB	66,5 ± 26	78,3 ± 20,7	81,7 ± 24	88,7 ± 21,8
Dạng nang	TB	86,6 ± 10,1	88,3 ± 14,2	94,7 ± 4,2	94,7 ± 10,7
Dạng đặc	TB	51,6 ± 29,4	61,7 ± 25,8	73,3 ± 16,7	83,1 ± 9,2
TB 3 dạng bướu		68,5 ± 26,2	77,9 ± 21,6	82,4 ± 20,9	88,4 ± 18,3
Tổng		**149**	**149**	**149**	**149**

Nhận xét: Tất cả các TH đều có đáp ứng điều trị. Bướu dạng hỗn hợp: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 100% và TH giảm ít nhất 30,5%. Bướu dạng nang: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 100% và TH giảm ít nhất 70,3%. Bướu dạng đặc: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 96,7% và TH giảm ít nhất 67,3%. Giảm thể tích trung bình chung 77,9% trong 3 th đầu, trong đó tỷ lệ giảm nhanh: dạng nang > dạng hỗn hợp > dạng đặc, sau 6 - 12 tháng tiếp tục đáp ứng tốt điều trị-tỷ lệ giảm thể tích không còn khác biệt nhiều ở các dạng bướu.

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 149 bệnh nhân được thực hiện điều trị bướu giáp đơn nhân lành tính bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ theo dõi đến 12 tháng.

Tỷ lệ nữ trong nghiên cứu cao 91,3%, gấp 9,5 lần nam (8,7%). Điều này có thể nói sự phù hợp bệnh lý tuyến giáp tỷ lệ mắc ở nữ cao hơn rất nhiều lần so với nam.

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 37,1 ± 11,8, trong đó có 2 nhóm tuổi mắc cao nhất là nhóm 21 - 40 tuổi và 41 - 60 tuổi với tỷ lệ lần lượt là 45% và 42,3%, lớn nhất 67 tuổi và nhỏ nhất 12 tuổi.

Trong nghiên cứu nhân giáp dạng hỗn hợp 61,8%, dạng nang 21,5% và dạng đặc 25%. Thể tích nhân giáp chiếm tỷ lệ cao nhất từ 5 - 15ml (58,4%), trung bình 11,2 ± 0,3ml, lớn nhất 89,2ml (dạng nang) và nhỏ nhất 0,9ml. Chúng tôi không chọn nhân vùng eo giáp hay nhân 2 thùy tuyến giáp.

Thời gian thủ thuật trung bình: 22,6 ± 9,7 phút, ngắn nhất: 6 phút, dài nhất: 65 phút.

Và tất cả bệnh nhân đều tự về trong ngày sau thủ thuật RFA.

Chúng tôi ghi nhận dấu hiệu đau trong lúc thực hiện RFA có 7 TH (4,7%) đau nhiều và lan phía sau cổ-cột sống cổ gây khó chịu - được xử trí và tiếp tục thủ thuật. Tuy nhiên chỉ xảy ra một số trường hợp thực hiện đầu tiên, có lẽ do kỹ thuật tê màng bao giáp chưa thực hiện tốt. Theo ghi nhận các nghiên cứu đau là than phiền thường gặp khi đốt RF, mặc dù đau giảm nhanh khi năng lượng phát ra giảm hoặc tắt. Đau thường tự giới hạn. Vài BN than phiền đau cứng vùng cổ[5].

Các tai biến & biến chứng chứng 5,3% nhưng không nghiêm trọng và ảnh hưởng điều trị. Bao gồm, trong lúc thực hiện RFA: 1,3% (2 trường hợp) xuất huyết trong bướu, 2% (3 trường hợp) bị bỏng ngoài da vị trí xuyên kim RFA. Biến chứng sớm: 1,3% (2 trường hợp) khàn tiếng tạm thời, 0,6%(1 trường hợp) bị áp xe vùng RFA.

Phân tích các trường hợp có biến chứng. Trường hợp xuất huyết (chảy máu) trong bướu lúc thực hiện RF không gây phù nề vùng cổ hay chèn ép làm BN khó chịu, chỉ gây khó khăn trong lúc thực hiện thủ thuật. Các TH bị bỏng da vị trí xuyên kim do trong quá trình đốt vùng kim đốt gần với da mà chúng ta không kiểm soát tốt, tuy nhiên chỉ là vết bỏng nhỏ và không để lại sẹo. Trường hợp khàn tiếng tạm thời đều là nhân cực dưới thùy - thể tích bướu >20ml, cả 2 trường hợp đều hồi phục giọng nói sau 2 - 3 tháng. Trường hợp áp xe vùng RF xảy ra sau 2 tuần gây sưng, nóng đỏ, đau vùng cổ, chúng tôi phải can thiệp kháng sinh và rạch áp xe sau đó bệnh ổn định. Theo các nghiên cứu cũng có nhiều biến chứng có thể xảy ra trong lúc đốt RF, do đó, hiểu rõ những biến chứng và làm đúng kỹ thuật sẽ rất quan trọng giúp điều trị an toàn và hiệu quả[4]. Khàn giọng được xem là một biến chứng nặng của đốt RF, có thể do tổn thương TK quặt ngược thanh quản. Tổn thương TK do nhiệt có thể phòng tránh bằng kỹ thuật đốt di chuyển và chừa phần mô gần kề TK (tránh tam giác nguy hiểm)[2,3,5,8]. Bỏng da thường gặp ở vị trí da đâm xuyên điện cực, nhất là trong trường hợp bướu lớn và phồng ra da. Thay đổi màu sắc da thường phục hồi trong vòng 1 tuần và không để lại di chứng[4,6].

Sau RFA chúng tôi đánh giá lại chức năng tuyến giáp từ 2 - 3 tháng và không ghi nhận có trường hợp nào bị suy giáp hay cường giáp sau thủ thuật, cũng không trường hợp nào có triệu chứng suy phó giáp tạm thời. Chúng tôi tiếp tục theo dõi các trường hợp và ghi nhận 1 trường hợp có triệu chứng LS và CLS cường giáp sau RFA 24 tháng (TH này bn nữ, 35 tuổi, nhân giáp dạng hỗn hợp, XN hiện tại cường giáp, siêu âm tuyến giáp hình ảnh nhân độc giáp). Chúng tôi chưa thấy có mối liên quan cường giáp với thủ thuật RFA trên bệnh nhân này và tiếp tục theo dõi, ghi nhận thêm nhóm nghiên cứu. Chức năng tuyến giáp chỉ ảnh hưởng ít sau đốt RF, mặc dù có một số trường suy giáp được báo cáo với tình trạng tăng kháng thể kháng giáp. Nguyên nhân suy giáp có thể do quá trình viêm giáp tự miễn liên quan với kháng thể đã sẵn có[3,4]. Các nghiên cứu khác cũng không thấy có ghi nhận nào về suy giáp, suy cận giáp, cường giáp sau RFA.

Tỷ lệ giảm thể tích bướu trung bình theo thời gian 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, và 12 tháng là 68,5%, 77,9%, 82,4% và 88,4%. Như vậy, qua thời gian sau RFA thể tích bướu giảm tăng dần. Tỷ lệ giảm nhiều nhất 100%, giảm ít nhất 30,5% và tất cả các TH này đều RFA 1 lần. Chúng tôi ghi nhận có 3 TH sau RFA thể tích bướu không giảm 1 - 3 tháng đầu mà vùng đốt to hơn so trước khi can thiệp và sau 6 - 12 tháng thể tích bướu có giảm dần, tất cả 3 TH này đều là dạng hỗn hợp. Nhìn chung tất cả các TH đều có đáp ứng điều trị.

Đánh giá tỷ lệ giảm thể tích bướu theo dạng mô bướu. Bướu dạng hỗn hợp: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 100% và TH giảm ít nhất 30,5%. Bướu dạng nang: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 100% và TH giảm ít nhất 70,3%. Bướu dạng đặc: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 96,7% và TH giảm ít nhất 67,3%. Trong 3 tháng đầu tỷ lệ giảm nhanh: dạng nang > dạng hỗn hợp > dạng đặc, sau 6 - 12 tháng tiếp tục đáp ứng tốt điều trị - tỷ lệ giảm thể tích không còn khác biệt nhiều ở các dạng bướu. Chúng tôi ghi nhận trong 3 loại bướu giáp với thành phần ưu thế là nang giáp, nhân hỗn hợp hoặc nhân đặc, thể tích bướu giảm sau đốt RF nhiều nhất ở dạng nang trong tháng đầu tiên. Tuy nhiên, theo dõi sau 6 tháng không thấy có sự khác biệt về giảm thể tích ở 3 loại bướu trên.

Nghiên cứu tiền cứu có nhóm chứng của Baek và CS đã xác định phương pháp điều trị RF làm giảm thể tích nhân giáp và giảm triệu chứng do nhân giáp gây ra[2]. Nhiều nghiên cứu xác định phương pháp này giảm thể tích nhân giáp 33 - 58% sau 1 tháng, 51 - 85% sau 6 tháng[2,3,9]. Sau đốt RF, thể tích bướu thường giảm nhiều nhất trong tháng đầu. Thể tích bướu tiếp tục giảm từ từ sau đó. Gần đây, một nghiên cứu trên 111 BN với 126 nhân giáp đã báo cáo thể tích bướu giảm trung bình sau điều trị RF 4 năm là 93.4%[7].

KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng nhân giáp lành tính điều trị bằng sóng cao tần trong nhóm nghiên cứu. Nữ 91,3%, tuổi trung bình 37,1 ± 1,8, Thể tích bướu trung bình 11,2 ± 10,3ml. Thời gian thủ thuật trung bình: 22,6 ± 9,7 phút. Tai biến & biến chứng chung thủ thuật 5,3% không nghiêm trọng và có thể kiểm soát được: bỏng da vị trí kim RF 2%, chảy máu trong bướu 1,3%, khàn tiếng tạm thời 1,3%, áp xe vị trí bướu 0,6%. Sau RF, thể tích bướu giảm nhiều nhất trong 3 tháng đầu và tiếp tục giảm từ từ sau đó. Thể tích bướu giảm trung bình sau 12 tháng 88,4 ± 18,3%.

Điều trị nhân giáp lành tính bằng sóng cao tần là kỹ thuật ít xâm lấn, an toàn và hiệu quả, có thể là 1 giải pháp lựa chọn điều trị bệnh lý tuyến giáp. Chỉ cần gây tê, thời gian điều trị và hồi phục nhanh chóng, bệnh nhân về ngay sau khi điều trị và không để lại sẹo. Để tránh được biến chứng mà vẫn bảo đảm kết quả tốt, Phẫu thuật viên cần có sự bao quát, nắm vững cấu trúc giải phẫu và nguyên lý của kỹ thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. H. Baek, H. J. Jeong, Y. S. Kim, M. S. Kwak, and D. Lee, “Radiofrequency ablation for an autonomously functioning thyroid nodule,” Thyroid, vol. 18, no. 6, pp. 675–676, 2008.
2. J.H. Baek, Y. S. Kim, D. Lee, J. Y. Huh, and J. H. Lee, “Benign predominantly solid thyroid nodules: prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition,” American Journal of Roentgenology, vol. 194, no. 4, pp. 1137 - 1142, 2010.
3. J. H. Baek, W. J. Moon, Y. S. Kim, J. H. Lee, and D. Lee, “Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules,” World Journal of Surgery, vol. 33, no. 9, pp. 1971 - 1977, 2009.
4. J. H. Baek, J. H. Lee, J. Y. Sung et al., “Complications encountered in the treatment of benign thyroid noduleswith us-guided radiofrequency ablation: a multicenter study,” Radiology, vol. 262, no. 1, pp. 335–342, 2012
5. W. K. Jeong, J. H. Baek, H. Rhim et al., “Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging followup in 236 patients,” European Radiology, vol. 18, no. 6, pp.1244 - 1250, 2008.
6. Y. S. Kim, H. Rhim, K. Tae, D. W. Park, and S. T. Kim, “Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience,” Thyroid, vol. 16, no. 4, pp. 361–367, 2006.
7. H. K. Lim, J. H. Lee, E. J. Ha, J. Y. Sung, J. K. Kim, and J. H. Baek, “Radiofrequency ablation of benign nonfunctioning thyroid nodules: 4-year follow-up results in 111 patients,” European Radiology. In press.
8. J. H. Lee, Y. S. Kim, D. Lee, H. Choi, H. Yoo, and J. H. Baek, “Radiofrequency ablation (RFA) of benign thyroid nodules in patients with incompletely resolved clinical problems after ethanol ablation (EA),” World Journal of Surgery, vol. 34, no. 7, pp. 1488 - 1493, 2010.
9. S. Spiezia, R. Garberoglio, F. Milone et al., “Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation,” Thyroid, vol. 19, no. 3, pp. 219 - 225, 2009.
10. J. Y. Sung, Y. S. Kim, H. Choi, J. H. Lee, and J. H. Baek, “Optimum first-line treatment technique for benign cystic thyroid nodules: ethanol ablation or radiofrequency ablation?” American Journal of Roentgenology, vol. 196, no. 2, pp. W210 - W214, 2011.

PHỔI - LỒNG NGỰC

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ SỚM PHÁC ĐỒ PACLITAXEL - CARBOPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO KHÔNG NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB - IV TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

NGUYỄN THÀNH VINH[1], LÊ VĂN THẮNG[2], TRẦN THANH TRÀ[2]

TÓM TẮT

***Mục tiêu**: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sớm phác đồ Paclitaxel - Carboplatin trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV tại Bệnh viện Thanh Nhàn.*

***Phương pháp nghiên cứu**: Mô tả hồi cứu cắt ngang 78 bệnh nhân được chẩn đoán là UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV từ tháng 3/2016 đến 9/2019.*

***Kết quả**: Tỉ lệ nam/nữ: 6,8/1, tuổi trung bình 57, BN giai đoạn IV là 33,3%, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần là 30,8%, tác dụng phụ có thể chấp nhận được.*

***Kết luận**: Phác đồ Paclitaxel - Carboplatin cho kết quả đáp ứng khá tốt và độc tính chấp nhận được với các BN UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV.*

***Từ khóa**: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, phác đồ Paclitaxel - Carboplatin.*

ABSTRACT

Clinical and paraclinical features; early results of Paclitaxel - carboplatin chemotherapy in treatment the stage IIIB - IV non small cell lung cancer at Thanh Nhan Hospital

***Aim:** To describe a variety of clinical features, paraclinical and early results of Paclitaxel - carboplatin chemotherapy in treatment the stage IIIB - IV non small cell lung cancer at Thanh Nhan Hospital*

***Methods:** Retrospective description study a total of thirty nine patients diagnosed stage IIIB - IV, non small cell lung cancer treated with Paclitaxel - carboplatin*

***Result:** The proportion of male/female was: 6.8/1, the average age was 57, 33.3% patients with stage IV. No patients had a complete response, partial response rate reached 46%, acceptable toxicity with all patients*

***Conclusion:** Paclitaxel - carboplatin chemotherapy is an effective and very safe for patients with stage IIIB - IV NSCLC*

***Key words:** Non small cell lung cancer.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại bệnh ác tính phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư hàng đầu trên phạm vi toàn cầu. Theo thống kê của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC), năm 2012, thế giới có khoảng 1,82 triệu người mới mắc và 1,59 triệu trường hợp chết vì căn bệnh này và ở Việt Nam, số liệu theo thứ tự tương ứng là 21,87 nghìn và 19,56 nghìn người. Trong đó 80 - 85% các trường hợp là UTP không tế bào nhỏ.

[1] ThS. Phó Giám đốc Bệnh viện - Trưởng Khoa Ung Bướu
[2] Bác sĩ Khoa Ung Bướu Bệnh viện Thanh Nhàn

Triệu chứng sớm của ung thư phổi rất nghèo nàn và ít đặc hiệu nên thường bị bỏ qua, đa số bệnh nhân đến viện khi bệnh ở giai đoạn muộn vì vậy hiệu quả điều trị còn thấp và tiền lượng xấu. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính khi bệnh còn ở giai đoạn sớm. Đối với giai đoạn muộn thì liệu pháp hóa chất vẫn được lựa chọn để chăm sóc giảm nhẹ và kéo dài thời gian sống thêm. Các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam đều đã chứng minh phác đồ kết hợp nhóm Platinum và Taxan mang lại hiểu quả tốt cho bệnh nhân giai đoạn muộn, trong đó Paclitaxel kết hợp với Carboplatin được lựa chọn ưu tiên và phổ biến. Mỗi năm tại bệnh viện Thanh Nhàn chúng tôi đã điều trị trung bình khoảng 100 bệnh nhân ung thư phổi, chiếm phần lớn là giai đoạn IIIB và IV, tuy nhiên chưa có một đánh giá và tổng kết hiệu quả phác đồ Pacltaxel - Carboplatin.Vì vậy, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu paclitaxel - Carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV với mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sớm phác đồ paclitaxel - Carboplatin trong ung thư phổi tế bào không nhỏ giai đoạn IIIB - IV.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

78 bệnh nhân được chẩn đoán là UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 3/2016 đến 9/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTP không tế bào nhỏ bằng mô bệnh học.

Giai đoạn bệnh là IIIB – IV.

PS 0 – 1.

Bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu, chưa điều trị trước đó.

Không mắc ung thư thứ hai.

Không có chống chỉ định truyền hóa chất.

Điều trị ít nhất 3 đợt hóa chất.

Có hồ sư lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Giải phẫu bệnh là ung thư tế bào nhỏ.

Có di căn não.

Đã được điều trị trước đó.

Không theo dõi được.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu, cắt ngang.

Phương pháp thu nhập số liệu

Thu thập thông tin dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu.

Trực tiếp khám bệnh nhân.

Gửi thư liên hệ, hẹn khám lại, đánh giá giá kết quả hoặc trao đổi với bệnh nhân và người nhà qua điện thoại.

Đánh giá sau 3 và 6 đợt hóa chất hoặc khi bệnh tiến triển.

Phương pháp tiến hành

Các thông tin chung

Tuổi, giới, ngày vào, ngày ra…

Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng cơ năng, toàn thân, thực thể trước và sau điều trị.

Đặc điểm cận lâm sàng

Chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh, xét nghiệm máu.

Đánh giá giai đoạn bệnh

Theo phân loại của UICC 2010.

Phác đồ điều trị

Paclitaxel 175mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1.

Carboplatin AUC = 6 truyền tĩnh ngày 1.

Đánh giá hiệu quả sau 3 và 6 đợt điều trị

Đánh giá tác dụng phụ

Trên hệ tạo huyết, ngoài hệ tạo huyết.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân nhóm nghiên cứu

Bảng 1. *Đặc điểm bệnh nhân nhóm nghiên cứu*

Đặc điểm BN	Số lượng BN	Tỉ lệ %
Tổng BN	**78**	**100**
Tuổi (năm)		
Trung bình	57	
Khoảng	33 - 77	
Giới		
Nữ	10	12,8
Nam	68	87,2
PS		
0	36	46,2

1	42	53,8
Mô bệnh học		
Biểu mô tuyến	48	61,5
Biểu mô vảy	28	35,9
Tế bào lớn	2	2,6
Giai đoạn		
IIIB	52	66,7
IV	26	33,3
CEA		
< 5ng/ml	22	28,2
>5ng/ml	56	71.8

Nhận xét: Tuổi trung bình là 57 (từ 33 đến 77 tuổi), tỉ lệ nam/nữ 6,8/1, giai đoạn IV là 33,3%.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp

Bảng 2. *Triệu chứng lâm sàng thường gặp*

Triệu chứng	Số BN (n=)	Tỉ lệ %
Ho kéo dài	34	43,5
Ho ra máu	16	20,5
Hạch cổ	16	20,5
Đau ngực	62	79,5
Khó thở	26	33,3
Sút cân	42	53,4
Sốt	6	7.7

Nhận xét: Đau ngực là triệu chứng hay gặp và lý do bệnh nhân đi khám chiếm 62 (79,5%).

Đánh giá kết quả điều trị

Đáp ứng thực thể

Bảng 3. *Đáp ứng thực thể*

Tình trạng đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng 1 phần	24	30,8
Bệnh giữ nguyên	40	51,3
Bệnh tiến triển	14	17,9
Tổng	**78**	**100**

Nhận xét: đáp ứng hoàn toàn 0 bệnh nhân, đáp ứng một phần 30,8% 24 bệnh nhân.

Đáp ứng theo giai đoạn bệnh

Bảng 4. *Đáp ứng theo giai đoạn bệnh*

Giai đoạn / Đáp ứng	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng
	Số BN	Tỉ lệ	Số BN	Tỉ lệ	
IIIB	20	38,5	32	651,5	52 (100%)
IV	4	15,4	22	84,6	26 (100%)
Tổng	**24**	**30,8**	**54**	**69,2**	**78 (100%)**

Nhận xét: Đáp ứng theo giai đoạn IIIB, IV tương ứng là 38,5% và 15,4%, không đáp ứng tương ứng là 61,5% và 84,6%.

Đáp ứng theo giải phẫu bệnh

Bảng 5. *Đáp ứng theo giải phẫu bệnh*

Giai đoạn / Đáp ứng	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng
	Số BN	Tỉ lệ	Số BN	Tỉ lệ	
Biểu mô tuyến	14	53,8	12	46,2	26 (100%)
Biểu mô vảy	12	24	38	76	26 (100%)
Tế bào lớn	2	100	0	0	2 (100%)
Tổng	**24**	**30,8**	**54**	**69,2**	**78 (100%)**

Nhận xét: Đáp ứng ở UTBM tuyến cao hơn UTBM vảy (53,8% so 24%), đáp ứng ở giai đoạn IIIB cao hơn IV (62,5% so 12,4%).

Tác dụng phụ trên huyết học

Bảng 6. *Tác dụng phụ trên huyết học*

	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n		n	%
Giảm bạch cầu	68	87,1	0	0	2	2,6	8	10,3	0	0
Giảm bạch cầu hạt	68	87,1	0	0	2	2,6	8	10,3	0	0
Giảm huyết sắc tố	64	82,1	4	5,1	0	0	10	12,8	0	0
Giảm tiểu cầu	78		0	0	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Số bệnh nhân bị hạ bạch cầu hạt độ 3 là 8 (10.3%) bệnh nhân. Độ 4 có 0 bệnh nhân. Giảm huyết sắc tố độ 3 có 10 (12.8%) bệnh nhân, độ 4 không có bệnh nhân, chưa thấy có bệnh nhân bị giảm tiểu cầu trong quá trình điều trị.

Tác dụng phụ ngoài huyết học

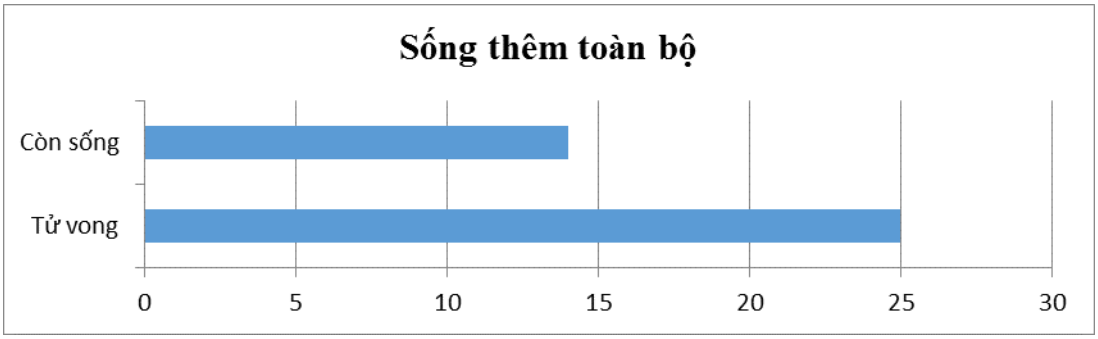
Bảng 7. *Tác dụng phụ ngoài huyết học*

	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n		n	%
Ure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Creatinin	74	100	2	2,6	2	2,6	0	0	0	0
SGPT	68	87,2	6	7,7	4	5,1	0	0	0	0
SGOT	70	100	4	5,1	4	5,1	0	0	0	0

Nhận xét: Độc tính trên gan gặp 10 trường hợp, trên thận là 4 trường hợp.

Tỉ lệ sống thêm thêm toàn bộ

Bảng 8. *Tỉ lệ sống thêm thêm toàn bộ*



Nhận xét: Trong số 78 trường hợp nghiên cứu có 28 trường hợp còn sống (35,9%), 50 trường hợp đã tử vong (64,1%).

BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân

78 bệnh nhân trong đó có 68 nam và 10 nữ từ tháng 3 năm 2016 đến tháng 9 năm 2019. Tuổi trung binh là 57 (từ 33 đến 77 tuổi) tương đương với các nghiên cứu trong nước như Lê Thu Hà. Một số tác giả nước ngoài tuổi trung bình 64 của Belani 2005, Rosell 2002 là 58. PS 0 là 36 bệnh nhân (46,2%) và PS 1 là 42 bệnh nhân (53,8%). 52 bệnh nhân (66.7%) là giai đoạn IIIB. 26 bệnh nhân (33,3%) là giai đoạn IV. Giải phẫu bệnh: UTBM vảy 28 bệnh nhận (35,9%), UTBM tế bào lớn có 2 bệnh nhân (2.6%), UTBM tuyến 48 bệnh nhân (61.5%), cao hơn so với nghiên cứu về UTBM tế bào tuyến của Lê Quang Huy là 46.7%, và Lê Thu Hà 42.2%.

Triệu chứng lâm sàng

Đau ngực là triệu chứng hay gặp và lý do bệnh nhân đi khám chiếm 62 (79.5%) phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Minh Phương (2010) 82.5%, Vũ Văn Vũ (2002) 82.5%. Ngoài ra ho kéo dài cũng phổ biến chiếm 43.5%.

Đáp ứng điều trị

Trong nghiên cứu có 78 bệnh nhân, đáp ứng hoàn toàn 0 bệnh nhân, đáp ứng một phần 30.8% 24 bệnh nhân, bệnh giữ nguyên 51.3% 40 bệnh nhân, và bệnh tiến triển là 17.9% 14 bệnh nhân. Đáp ứng theo giai đoạn IIIB, IV tương ứng là 62.5% và 15.4%, không đáp ứng tương ứng là 37.5% và 84.6%. Những bệnh nhân bệnh tiến triển sẽ ngừng điều trị và đổi phác đồ khác.

Tác dụng phụ trong điều trị

Như trong bảng 7, 8 đã nêu, số bệnh nhân bị hạ bạch cầu hạt độ 3 là 8 (10.3%) bệnh nhân. Độ 4 có 0 bệnh nhân. Giảm huyết sắc tố độ 3 có 10 (12.8%) bệnh nhân, độ 4 không có bệnh nhân, chưa thấy có bệnh nhân bị giảm tiểu cầu trong quá trình điều trị. Tác dụng phụ ngoài huyết học gặp chủ yếu ở gan và thận với mức độ nhẹ. Hầu hết các tác dụng phụ chấp nhận được và không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì tác dụng phụ.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 78 bệnh nhân được chẩn đoán là UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 3/2016 đến 9/2019 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Đáp ứng ở UTBM tuyến cao hơn UTBM vảy (53.8% so 24%), đáp ứng ở giai đoạn IIIB cao hơn IV (62.5% so 12.4%).

Tác dụng phụ gặp ở hạ bạch cầu hạt và giảm huyết sắc tố độ 6 thấp (10.3% và 12.8%), độ 4 không có. Tác dụng phụ ngoài huyết học gặp chủ yếu ở gan và thận với mức độ nhẹ. Hầu hết các tác dụng phụ chấp nhận được và không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì tác dụng phụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, và cộng sự (2010), “Ung thư phổi”, trong điều trị nội khoa bệnh Ung thư, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 81 - 98.
2. Lê Thu Hà (2010), “Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel và Carboplatin trong điều trị ung thử phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV tại bệnh viện ung bướu Hà Nội”, tạp chí ung thư học 2010. Hội phòng chống ung thư Việt Nam, tr 268 - 275.
3. Ngô Quý Châu (2008). Ung thư phổi. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 28 - 288.
4. Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Chân (2008). Bệnh ung thư phổi. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 7 – 491.
5. World Health Organization (2014). Globocan (2012): Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, <globocan.iarc.fr/pages/online.aspx>, xem 9/4/2014.
6. National Comprehensive Cancer Network (2017). Non Small Cell Lung Cancer. Clinical practice guidelines in oncology, V2.2017.
7. Sheng J, Yang YP, Yang BJ,”Efficacy ò addition to Taxanes combined chemotherapy in Advanced Non small cell lung cancer: A meta - Analysis systemic Review”, Medicine 94(31),pp.e1282.

KỸ THUẬT ĐỐT KHỐI U PHỔI BẰNG SÓNG CAO TẦN DƯỚI TRỢ GIÚP CỦA CT SCANNER VÀ CÁNH TAY ROBOT MAXIO

PHẠM TIẾN CHUNG[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Mô tả quy trình kỹ thuật, và kết quả loạt ca lâm sàng được áp dụng kỹ thuật đốt khối u phổi bằng sóng cao tần dưới sự trợ giúp của CT scanner và cánh tay robot MAXIO.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Người bệnh được áp dụng kỹ thuật đốt khối u phổi bằng sóng cao tần dưới sự trợ giúp của CT scanner và cánh tay robot MAXIO tại Trung tâm Ung Bướu bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ, phương pháp mô tả loạt ca lâm sàng.*

Kết quả: *Số ca đã thực hiện: 09, số ca thành công: 09, số ca xảy ra tai biến: 01 (tràn khí màng phổi số lượng ít không cần can thiệp), số ca thất bại: 0, tình trạng hiện tại: 100% bệnh nhân còn sống bệnh không tiến triển.*

Kết luận: *Kỹ thuật an toàn, ít gây tai biến, biến chứng, giảm sự đau đớn cho người bệnh, thời gian điều trị ngắn, đáp ứng điều trị tốt.*

Từ khóa: *Ung thư, Phú Thọ, u phổi, đốt sóng cao tần, robot MAXIO.*

ABSTRACTS

Purpose: *Describe the technical process, and the results of clinical series applied radio frequency ablation (RFA) technique to treat lung tumors with the help of CTscanner and robot arm MAXIO.*

Patients and methods: *Lung cancer patients were treated by RFA technique under the help of CTscanner and robot MAXIO arm at Phu Tho Cancer Center, method described series of clinical cases.*

Results: *Number of cases performed: 09, number of cases of complications: 01 (pneumothorax with small amount without intervention), number of failures: 0, number of successful cases: 09, current situation at: 100% of surviving patients are not progressing.*

Conclusion: *The technique is safe, little complications, reduces pain for patients, short treatment time, good treatment response.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong 3 ung thư phổ biến nhất ở cả 2 giới là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở phạm vi toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2018 ung thư phổi đứng thứ 2 sau ung thư gan ở Việt Nam, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở cả 2 giới là 21,7, ở nam là 35,4, nữ 11,1. Tỷ lệ mắc và tử vong còn cao, mỗi năm có khoảng 23 000 trường hợp mới mắc, gần 21000 bệnh nhân tử vong[2]. Mặc dù vậy với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, điều trị ung thư phổi hiện nay đã có những tiến bộ đáng kể. Điều trị ung thư nói chung và phổi nói riêng hiện nay là điều trị đa mô thức và cá thể hóa với sự phối hợp của nhiều phương pháp. Phương pháp điều trị chủ đạo hiện nay vẫn là phẫu thuật khi còn chỉ định, xạ phẫu định vị những khối u kích thước nhỏ, xạ trị gia tốc khi khối u kích thước lớn không còn các chỉ định điều trị trên hoặc phối hợp sau khi thực hiện các điều trị trên, điều trị hóa trị khi bệnh ở giai đoạn lan tràn, điều trị bổ trợ sau khi đã thực hiện các biện pháp điều trị trên, hoặc điều trị phối hợp với các biện pháp trên tùy trường hợp cụ thể. Thuốc điều trị nhắm trúng đích khi bệnh nhân có đột biến gen EGFR... Trên thế giới đã áp dụng kỹ thuật đốt u bằng sóng cao tần khi khối u còn nhỏ, có chống chỉ định phẫu thuật, hoặc người bệnh từ chối phẫu thuật[1,3,4,5]. Tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ hiện nay chúng tôi đã đang áp dụng tất các phương pháp: Phẫu thuật, Xạ trị, hóa trị, nhắm trúng đích sinh học. Để không ngừng phát triển chuyên môn kỹ thuật bệnh viện đã trang bị cho Đơn vị Xạ trị & YHHN-Trung tâm Ung Bướu hệ thống cánh tay robot MAXIO và máy đốt khối u bằng sóng cao tần Cooltip.

[1] TS.BS. Phó Giám đốc Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

Qua một quá trình được đào tạo, chuẩn bị đơn vị đã thực hiện thành công kỹ thuật: "*Đốt khối u phổi bằng sóng cao tần dưới sự trợ giúp của CTscaner và cánh tay robot MAXIO".*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được áp dụng kỹ thuật đốt khối u phổi bằng sóng cao tần dưới sự trợ giúp của CTscaner và cánh tay robot MAXIO tại Trung tâm Ung Bướu bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: phương pháp mô tả loạt ca lâm sàng và quy trình kỹ thuật đốt khối u phổi bằng sóng cao tần dưới sự trợ giúp của CTscaner và cánh tay robot MAXIO.

Giới thiệu sơ lược về thiết bị

Cánh tay robot MAXIO

Đây là một hệ thống tự động được kết nối với máy CTscanner. Hệ thống này được chế tạo gồm các bộ phận cơ khí và phần mềm lập trình cho phép sử dụng những hình ảnh CT để nhận biết, mô phỏng, định vị khối u trong cơ thể từ đó tính toán được đường đi, hướng đi, khoảng cách an toàn từ mặt da đến khối u để dẫn đường đưa các thiết bị như kim sinh thiết, kim đốt nhiệt, sóng cao tần, vi sóng vào các khối u để thực hiện thủ thuật cần thực hiện.

Máy đốt khối u bằng sóng cao tần Cooltip

Là hệ thống máy được chế tạo để cùng với hệ thống kim đốt phát ra các sóng cao tần truyền vào tổ chức mô u, khi vào mô u các sóng cao tần này gây ra các dao động của môi trường vật chất trong mô u và sinh ra nhiệt lượng từ 45 đến 80^{o}C hủy hoại tế bào trong mô u.

Các chỉ định của kỹ thuật

Ung thư phổi nguyên phát và thứ phát đường kính u < 3cm số lượng dưới 3 u.

Chỉ định mở rộng có thể đốt khối u đến 5cm[1].

U ở vị trí khó phẫu thuật, có chống chỉ định phẫu thuật, người bệnh không đồng ý phẫu thuật, bênh nhân > 70 tuổi...

Chỉ định đốt u đơn thuần khi bệnh giai đoạn sớm u nhỏ không có hạch trung thất.

Điều trị phối hợp với các phương pháp khác như: Xạ trị, hóa trị, nhắm trúng đích sinh học, khi bệnh ở giai đoạn muộn hơn.

QUY TRÌNH KỸ THUẬT

Chuẩn bị

Chuẩn bị người bệnh

Bệnh nhân được khám lâm sàng làm đầy đủ cận lâm sàng để chẩn đoán xác định và đảm bảo an toàn khi làm thủ thuật. Bác sỹ giải thích bệnh và phương pháp điều trị cho gia đình người bệnh ký cam kết trước khi làm thủ thuật. Bệnh nhân nhịn ăn uống trước khi làm thủ thuật.

Chuẩn bị phương tiện dụng cụ

Cánh tay robot MAXIO.

Máy CT 2 rẫy.

Máy đốt u bằng song cao tần Cooltip.

Kim đốt các cỡ phù hợp với kích thước u.

Chuẩn bị nhân viên y tế

Bác sỹ làm thủ thuật: Rửa tay, mặc áo vô trùng, đeo khẩu trang găng tay vô trùng.

Bác sỹ gây mê: Rửa tay, mặc áo vô trùng, đeo khẩu trang găng tay vô trùng, nhiệm vụ tiềm mê cho người bệnh.

Điều dưỡng phụ giúp bác sỹ: Rửa tay, mặc áo vô trùng, đeo khẩu trang găng tay vô trùng.

Kỹ thuật viên vận hành hệ thống máy.

Thuốc và vật tư y tế

Thuốc tiền mê.

Thuốc giảm đau toàn thân.

Thuốc mê tĩnh mạch.

Thuốc gây tê tại chỗ.

Nước cất làm lạnh tác dụng làm nguội đầu đốt.

Thực hiện kỹ thuật

Người bệnh được đưa lên bàn cố định, chụp CT mô phỏng độ dày lát cắt 1mm.

Hình ảnh mô phỏng chuyển sang MAXIO. Bác sỹ thao tác trên phần mềm của MAXIO nhập các dữ liệu cần thiết vào MAXIO. MAXIO sẽ xác định hướng đi khoảng cách phù hợp để cắm kim đốt, báo động nếu đi qua các vùng nguy hiểm.

Sau khi đã hoàn tất được việc chọn đường đi hướng đi khoảng cách an toàn MAXIO sẽ đánh dấu trên da người bệnh bằng ánh sáng laser.

Thực hiện kỹ thuật

Bệnh nhân được sát khuẩn vùng đánh dấu, phủ xăng vô khuẩn có lỗ, tiền mê, giảm đau toàn thân, gây tê tại chỗ và dọc đường đi của kim đốt. Bác sỹ

rạch da tại vị trí đánh dấu, cắm kim đốt vào vị trí của cánh tay robot MAXIO đã chờ sẵn vào khối u. Chụp kiểm tra sau khi cắm kim đảm bảo kim đã vào đúng vị trí khối u theo đúng yêu cầu.

Bác sỹ gây mê tiến hành gây mê tĩnh mạch cho bệnh nhân.

Bác sỹ làm thủ thuật kết nối kim đốt vào máy Cooltip kiểm tra lưu thông nước làm nguội đầu kim đảm bảo đã hoạt động tốt. Cài thời gian đốt phù hợp với loại kim đốt và kích thước u. Sau khi thời gian đốt u kết thúc bác sỹ sẽ rút kim đốt.

Bệnh nhân được chụp CT lại để đánh giá, và tầm soát các tai biến có thể xảy ra.

Tổng thời gian làm thủ thuật khoảng 1 giờ. Thời gian đốt dao động từ 8 đến 15 phút tùy vào kích thước u cỡ kim đốt. Sau rút kim đốt người bệnh nghỉ 10-15 phút tại chỗ sau đó được đưa về giường chăm sóc theo dõi sát.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU

Số ca đã thực hiện: 09 trong đó 7 ca ung thư phổi nguyên phát, 2 ca ung thư phổi thứ phát do di căn của ung thư đại tràng và ung thư cổ tử cung.

Số ca xảy ra tai biến: 01 (tràn khí màng phổi số lượng ít không cần can thiệp).

Số ca thất bại: 0.

Số ca thành công: 09.

Tình trạng hiện tại: 100% bệnh nhân còn sống bệnh không tiến triển.

Ca lâm sàng 1

Họ tên: TRIỆU V L 63 tuổi SHS: 10426. Vào viện: 14/1/2019.

Đ/C: Khu 1, Xã Nga Hoàng, Huyện Yên Lập, Phú Thọ.

Tiền sử: K đại tràng đã điều trị.

Bệnh sử: Đau ngực ho kéo dai 3 tuần, khám định kì phát hiện u phổi vào viện.

Lâm sàng: Phổi T có H/C 3 giảm, không sờ thấy hạch ngoại vi, gan không to, bụng mềm, các cơ quan khác trong giới hạn bình thường.

Cận lâm sàng: CT u phổi trái 1,5 x 2cm, không có hạch trung thất. GPB: Ung thư biểu, mô tuyến đại tràng di căn phổi.

Chẩn đoán xác định: K đại tràng tái phát di căn phổi.

Điều trị: Đã được truyền 12 chu kỳ hóa trị phác đồ FOLFOX IV. Tổn thương không thay đổi.

Đốt u phổi bằng sóng cao tần dưới hướng dẫn của CTscanner và cánh tay robot MAXIO.

Ngày thực hiện thủ thuật: 11/1/2019.

Sau thủ thuật bệnh nhân ổ định, không xảy ra tai biến gì. Ngày 1: đau nhẹ vùng đốt u. Ngày 2: Hết đau, gai sốt nhiệt độ cao nhất 38^{o}C. Ngày 3: Bệnh nhân ổn định. Các chỉ số xét nghiệm: trong giới hạn bình thường. Ngày 6: Xuất viện. Bệnh nhân sẽ được nghỉ 4 tuần sau đó sẽ chụp lại CT để đánh giá đáp ứng điều trị. Bệnh nhân được theo dõi định kỳ 1 tháng/1 lần trong 3 tháng đầu sau đó 4 tháng/1 lần, hiện tại bệnh không tiến triển hoặc, tái phát.

Ca lâm sàng 2

NGUYỄN THỊ CH 77 tuổi SHS 224471. Vào viện: 9/1/2019.

Đ/C: đội 10, Phường Dữu Lâu, Thành Phố Việt Trì, Phú Thọ.

Tiền sử: K vú đã điều trị ổn định 5 năm.

Bệnh sử: Lần này đau ngực, ho kéo dài 2 tuần, đi khám định kì theo hẹn, phat hiện u phổi.

Lâm sàng: Hội chứng 3 giảm phổi (T), hạch ngoại vi không sờ thấy. Các cơ quan khác trong giới hạn bình thường.

Cận lâm sàng: CT: U thùy giữa phổi trái kích thước 1,2 x1,5cm, không có hạch trung thất. GPB: Ung thư biểu mô tuyến của phổi thể Lepidic. Các XN khác trong giới hạn BT.

Chẩn đoán xác định: Ung thư phổi T1 N0 M0/ K vú đã điều trị ổn định.

Điều trị: Đốt u phổi bằng sóng cao tần dưới hướng dẫn của CT scanner và robot MAXIO.

Ngày thực hiện thủ thuật: 21/1/2019.

Sau thủ thuật bệnh nhân ổn định, không xảy ra tai biến gì. Ngày 1-3: đau nhẹ vùng đốt u, ho húng hắng, không sốt. Ngày thứ 7 xuất viện. Bệnh nhân sẽ được nghỉ 4 tuần sau đó sẽ chụp lại CT để đánh giá đáp ứng điều trị. Bệnh nhân được theo dõi định kỳ 1 tháng/ 1 lần trong 3 tháng đầu sau đó 4 tháng/ 1 lần, hiện tại bệnh không tiến triển, tái phát.

BÀN LUẬN

Ung thư phổi là một trong những căn bệnh ung thư có lịch sử được nghiên cứu chẩn đoán điều trị từ rất sớm. Đã có rất nhiều phương pháp đã được áp dụng trong điều trị ung thư phổi như: phẫu thuật, xạ phẫu định vị, xạ trị gia tốc, điều trị hóa trị, thuốc điều trị nhắm trúng đích khi bệnh nhân có đột biến gen EGFR, liệu pháp miễn dịch.v.v...

Trên thế giới đã áp dụng kỹ thuật đốt u bằng sóng cao tần hoặc vi sóng khi khối u còn nhỏ, có chống chỉ định phẫu thuật, hoặc người bệnh từ chối phẫu thuật[1,3,4,5]. Có thể nhắc đến một số nghiên cứu điển hình gần đây nhất như nghiên cứu của Aufranc V và cộng sự (2019) nghiên cứu này so sánh hồi cứu giữa đốt u bằng vi sóng (MWA) và đốt u bằng sóng cao tần (RFA) trong điều trị qua da các khối u phổi nguyên phát và thứ phát. Tổng cộng có 115 bệnh nhân với tổng số 160 khối u phổi trong đó nguyên phát là 41; thứ phát là 119 được đưa vào hồi cứu. Có 56 nam và 59 nữ với tuổi trung bình 67,8 ± 12,7. Có 61 bệnh nhân với 79 khối u đã đã được áp dụng vi sóng và 54 bệnh nhân; 81 khối u được áp dụng RFA. Kết quả: Đường kính khối u trung bình ở nhóm RFA nhỏ hơn (13,1 ± 5,1mm; phạm vi: 4-27mm) so với nhóm MWA (17,1 ± 8,3mm; phạm vi: 5-36mm) (P < 0,001). Trong thời gian theo dõi trung bình là 488 ± 407 ngày (khoảng: 30 - 1508 ngày), 9/160 khối u (5,6%) đã phát triển tái phát tại chỗ trong đó 6/79 khối u (7,6%) trong nhóm RFA và 3/81 khối u (3,7%) trong nhóm MWA (P = 0,32). Tràn khí màng phổi thường gặp hơn ở nhóm RFA 32/79 khối u (40,5%) so với nhóm MWA 20/81khối u (24,7%) (P=0,049). Thời gian nằm viện trung bình nhóm RFA là 4,5 ± 3,7 ngày (từ 1-25 ngày), nhóm MWA là 4,7 ± 4,6 ngày (từ 2-25 ngày) P=0,76. Nghiên cứu này kết luận MWA ưu thế hơn RFA và có thể được coi là một kỹ thuật hiệu quả và an toàn cho các khối u phổi, đặc biệt là trong các tình huống RFA có hiệu quả hạn chế[1].

Trong báo cáo của chúng tôi, tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ lần đầu tiên áp dụng đốt khối u phổi bằng sóng cao tần dưới sự trợ giúp của CTscanner và cánh tay robot MAXIO. Do mới thực hiện nên chúng tôi mới thực hiện được tổng số 09 ca trong đó 07 ung thư phổi nguyên phát, 02 ung thư phổi thứ phát do di căn ung thư trực tràng và ung thư cổ tử cung. Số khối u là 09 kích thước khối u giao động từ 10mm - 30mm tương tự nghiên cứu trên, số ca xảy ra tai biến: 01 (tràn khí màng phổi số lượng ít không cần can thiệp), số ca thất bại: 0, số ca thành công: 09, thời gian nằm viện sau đốt 5 - 7 ngày tương tự nghiên cứu trên. Tình trạng hiện tại: 100% bệnh nhân còn sống bệnh không tiến triển. Đến nay có thể nói chúng tôi đã hoàn toàn làm chủ được kỹ thuật đốt khối u phổi bằng sóng cao tần dưới sự trợ giúp của CT scanner và cánh tay robot MAXIO. Kỹ thuật của chúng tôi có điểm mới là thiết bị dẫn đường là hệ thống CTscanner kết hợp với cánh tay robot MAXIO giúp định vị dẫn đường đưa kim đốt vào khối u cực kỳ chính xác nhanh chóng, đảm bảo diện đốt triệt để tiêu diệt gọn khối u. Thiết bị này đã được trang bị tại một số bệnh viện tại Việt Nam nhưng đến thời điểm chúng tôt thực hiện kỹ thuật chưa có bệnh viện nào thực hiện. Dựa vào các kết quả khả quan bước đầu, chúng tôi sẽ tiếp tục mở rộng triển khai trong thời gian tới và sẽ thực hiện một nghiên cứu sâu hơn đầy đủ hơn để khẳng hiệu quả của kỹ thuật.

KẾT LUẬN

Đốt u phổi bằng sóng cao tần dưới hướng dẫn của CT scanner và cánh tay robot MAXIO là một kỹ thuật mới lần đầu tiên áp dụng tại Việt Nam cũng như tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ. Đây là kỹ thuật xâm lấn tối thiểu, cho kết quả tốt khi u còn nhỏ, ở vị trí khó phẫu thuật, hoặc người bệnh chống chỉ định phẫu thuật, từ chối PT. Kỹ thuật an toàn, ít gây tai biến, biến chứng, giảm sự đau đớn cho người bệnh, thời gian điều trị ngắn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Aufranc V, Farouil G, Abdel-Rehim M, Smadja P, Tardieu M, Aptel S, Guibal A. Percutaneous thermal ablation of primary and secondary lung tumors: Comparison between microwave and radiofrequency ablation. Diagn Interv Imaging. 2019 Aug 8. pii: S2211-5684(19)30174-3. doi: 10.1016/j.diii.2019.07.008.
2. Nguyễn Thị Thái Hòa (2019): ung thư phổi không tế bào nhỏ. Trong : Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng (chủ biên), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp, Trang 92 – 104, Nhà xuất bản Y Học Hà Nội.
3. Tsakok MT, Jones D, MacNeill A, Gleeson FV.Is microwave ablation more effective than radiofrequency ablation in achieving local control for primary pulmonary malignancy? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019 Mar 30. pii: ivz044. doi: 10.1093/icvts/ivz044.
4. Vogl TJ, Eckert R, Naguib NN, Beeres M, Gruber-Rouh T, Nour-Eldin NA. Thermal Ablation of Colorectal Lung Metastases: Retrospective Comparison Among Laser-Induced Thermotherapy, Radiofrequency Ablation, and Microwave Ablation. AJR Am J Roentgenol. 2016 Dec; 207 (6):1340-1349. Epub 2016 Sep 28.
5. Yuan Z, Wang Y, Zhang J, Zheng J, Li W. A Meta-Analysis of Clinical Outcomes After Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation for Lung Cancer and Pulmonary Metastases. J Am Coll Radiol. 2019 Mar; 16 (3): 302-314. doi: 10.1016/j.jacr.2018.10.012. Epub 2019 Jan 12.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI NGỰC PHẢI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

NGUYỄN QUANG TRUNG[1], NGUYỄN ĐÌNH HIẾU[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Phẫu thuật điều trị ung thư thực quản có tỉ lệ biến chứng cao ngay cả ở những trung tâm chuyên sâu. Với sự tiến bộ của phẫu thuật nội soi, phẫu thuật nội soi đã và đang được áp dụng thành công trong điều trị ung thư thực quản.*

Mục tiêu: *Đánh giá tính khả thi, kết quả phẫu thuật nội soi ngực phải điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Trong thời gian từ 1/2015 tới tháng 5/2019, tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An chúng tôi đã thực hiện cắt thực quản nội soi ngực phải cho 31 trường hợp ung thư thực quản 2/3 dưới. Tuổi bệnh nhân trung bình là 53,4 (từ 40 tới 73). Vị trí ung thư 1/3 giữa: 18 ca, 1/3 dưới: 13 ca. Chúng tôi thực hiện qua nội soi đường ngực và qua đường bụng: 4 ca. Thực quản và dạ dày được lấy qua một đường rạch nhỏ mũi ức. Dạ dày được tạo hình đưa qua trung thất sau lên cổ và nối với thực quản đoạn cổ. Dẫn lưu khoang màng phổi phải và mở thông hỗng tràng nuôi ăn được thực hiện ở tất cả các trường hợp.*

Kết quả: *18 trường hợp u nằm 1/3 giữa (58,1%), 13 u ở 1/3 dưới (41,9%). Thời gian mổ trung bình 246,9 phút. Không có trường hợp nào tử vong. Biến chứng 6 trường hợp: 1 trường hợp chảy máu sau mổ được phẫu thuật lại, 1 trường hợp áp xe phổi sau mổ, 3 trường hợp rò miệng nối thực quản dạ dày ở cổ được điều trị bảo tồn, 1 trường hợp hẹp miệng nối điều trị bằng nong. Số ngày nằm viện trung bình 9,6 ngày.*

Kết luận: *Cắt thực quản nội soi ngực phải là kỹ thuật tương đối an toàn, hiệu quả và có thể sử dụng thường qui trong điều trị ung thư thực quản.*

Từ khóa: *Cắt thực quản nội soi ngực phải, ung thư thực quản.*

ABSTRACT

The endoscopic surgery results of right thoracoscopy in esophageal cancer treatment at Nghe An Oncology Hospital

Objective: *To evaluate the ability and the endoscopic surgery results of right thoracospy in esophageal cancer treatment at Nghe An Oncology Hospital.*

Methods: *From 1/2015 to 5/2019, we have performed 31 cases of eosophagectomy right thoracoscopy and laparoscopy for treatment of the middle and lower third esophageal cancer in Nghe An Oncology Hospital. Average patient ages was 53,4 (range, 40 to 73). Tumors located in the middle third of esophagus 18 cases, lower third 13 cases. The esophagus was mobilized via right thorax thoracoscopy and mediastinal lymph nodes dissection was done. The esophageal reconstruction by gastric tube and dissection of lymph nodes around cardia were done by laparoscopy. The gastric tube was then introduced through the posterior mediastinum to the cervical level to anastomose with the cervical eosophage. Jejunostomy and right chest tube was done in all cases.*

Results: *Tumors located in the mid third in 18 cases (58,1%), lower third in 13 cases (41,9%). Mean operative time was 246,9 minutes. Complications occurred in 6 cases: 1 pneumonia, 3 cervical anastomotic leak which had been managed conservatively, 1 anastomotic stenosis required dilation. Mean hospital stay was 9.6 days.*

Conclusions: *Right thoracoscopic esophagectomy appears to be a safe, effective option and could be used routinely in management of esophageal cancer.*

Keywords: *Right thoracoscopic esophagectomy, esophageal cancer.*

[1] TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

[2] ThS.BS. Trưởng Khoa Ngoại Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là bệnh lý ác tính thường gặp của hệ tiêu hóa, chẩn đoán UTTQ không khó nhưng đa số bệnh được phát hiện thường ở giai đoạn muộn, vì vậy việc phát hiện bệnh sớm để điều trị triệt căn là rất quan trọng[1]. Điều trị UTTQ là một vấn đề khó khăn, phức tạp, phải điều trị đa mô thức với sự phối hợp đồng bộ của nhiều chuyên khoa, trong đó phẫu thuật là lựa chọn được ưu tiên hàng đầu[2].

Hiện nay, UTTQ vẫn là bệnh lý có tiên lượng kém và bệnh nhân thường đến muộn nên khả năng cắt bỏ triệt căn khối u chưa đến 1/3 các trường hợp. Phẫu thuật cắt bỏ thực quản là một phương pháp can thiệp ngoại khoa nặng nề, có tỷ lệ biến chứng và tử vong cao (6-7%)[3,4]. Do đó, sự phát triển phẫu thuật nội soi dường như mang đến một giải pháp hợp lý nhằm khắc phục những nhược điểm của phẫu thuật mở kinh điển. Ngoài những ưu điểm không thể phủ nhận được của phẫu thuật nội soi như tính thẩm mỹ, hồi phục nhanh, ít đau, giảm thiểu biến chứng... thì các vấn đề rất được quan tâm đối với UTTQ là khả năng cắt bỏ triệt căn tổn thương và nạo vét hạch. Bởi vì nhiều nghiên cứu cho thấy đây là hai yếu tố có ý nghĩa giúp cải thiện thời gian sống thêm sau mổ[3,4,5].

Một số nghiên cứu đã thông báo cắt thực quản nội soi ngực phải có thể cải thiện được thời gian mổ, giảm biến chứng hô hấp, bộc lộ tổn thương tốt hơn và cho phép thao tác phẫu thuật thuận lợi hơn[3,5,6]. Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, phẫu thuật cắt thực quản nội soi ngực phải đã được áp dụng điều trị cho 31 bệnh nhân UTTQ.

Mục tiêu đề tài

- Đánh giá tai biến, biến chứng sớm của phẫu thuật cắt thực quản nội soi ngực phải.

- Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt thực quản nội soi ngực phải điều trị bệnh lý UTTQ.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp mô tả, cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu

31 bệnh nhân nam UTTQ được phẫu thuật cắt thực quản nội soi ngực phải tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ 1/2015 - 5/2019, độ tuổi trung bình 56,8 (40 - 73 tuổi). Thu thập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân UTTQ được phẫu thuật nội soi cắt thực quản đường ngực phải.

U ở giai đoạn T1- T3, không có di căn xa. Có kết quả GPB trước mổ là carcinoma tế bào vảy hoặc carcinoma tuyến.

Tiêu chuẩn loại trừ

U giai đoạn T4, có di căn xa.

Có tiền sử điều trị dày dính màng phổi phải, phẫu thuật mở vùng ngực phải.

Kỹ thuật mổ nội soi ngực phải

Vô cảm: Bệnh nhân được gây mê NKQ với ống Carlène thông khí một phổi trái.

Thì ngực:

+ Bệnh nhân nằm sấp, nghiêng trái.

+ Vị trí trocar: Chúng tối thường sử dụng 3 trocar: trocar 10mm đầu tiên đặt ở KLS 4 - 5 đường nách giữa để đưa camera, 1 trocar 10mm thứ 2 đặt ở KLS 7 - 8 đường nách giữa, 1 trocar 5mm đặt KLS 8-9 đường nách sau để đưa dụng cụ vào thao tác (hình 1).

Hình 1. *Tư thế bệnh nhân thì ngực*

+ Đưa camera vào quan sát đánh giá toàn bộ khoang lồng ngực phải, đánh giá vị trí, kích thước khối u và sự xâm lấn của khối u đối với các tạng lân cận. Phẫu tích toàn bộ thực quản bắt đầu từ màng phổi trung thất che phủ thực quản, cắt dây chằng phổi dưới (nếu có), quai tĩnh mạch đơn (quai tĩnh mạch Azygos), nạo vét hạch trung thất thành một khối, đặt 1 dẫn lưu khoang màng phổi phải và nở phổi phải.

Thì bụng: Trước đây, chúng tôi thường phẫu thuật mở để giải phóng, tạo hình dạ dày, nạo vét hạch bụng, tuy nhiên thời gian gần đây chúng tôi chuyển sang phẫu thuật nội soi hoàn toàn thì bụng :

+ Bệnh nhân nằm ngửa, hai chân dạng, đặt lại ống nội khí quản thường.

+ Vị trí và số lượng trocar: 2 trocar 10mm đặt ở rốn (camera) và ngang rốn trên đường giữa đòn phải (phẫu tích), 2 trocar 5mm đặt lần lượt ở dưới sườn phải trên đường giữa đoàn phải (cầm nắm) và dưới ức (vén gan) (hình 2).

Hình 2. *Tư thế bệnh nhân nội soi thì bụng*

+ Tạo hình ống dạ dày: Bắt đầu từ giải phóng bờ cong lớn bảo tồn vòng mạch bờ cong lớn, thắt và cắt động mạch vị trái cùng nạo hạch từ tâm vị, bờ cong nhỏ dạ dày, nhóm động mạch gan, vị trái, động mạch lách qua nội soi bụng. Mở nhỏ mũi ức 4 - 5cm, tạo hình ống dạ dày ngoài ổ bụng. Mở thông hỗng tràng nuôi ăn.

Thì cổ: Bộc lộ thực quản cổ qua đường mở cổ trái bờ trước cơ ức đòn chũm, đưa ống dạ dày lên qua trung thất sau nối với thực quản cổ.

Đánh giá kết quả với các thông số: thời gian mổ, lượng máu mất - truyền trong mổ, số hạch nạo được trong mổ, tai biến trong mổ, biến chứng sau mổ, thời gian nằm viện sau mổ.

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới…

Một số chỉ tiêu về lâm sàng và cận lâm sàng.

Đặc điểm tổn thương GPB: vị trí u, giai đoạn khối u, type mô bệnh học.

Kết quả phẫu thuật: thời gian mổ, tai biến trong mổ, biến chứng sau mổ…

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong giai đoạn từ 1/2015 đến 5/2019 chúng tôi đã thực hiện 31 trường hợp nam giới cắt thực quản nội soi ngực phải, trong đó có 26 trường hợp đầu tiên thực hiện mở bụng ngay từ đầu, từ trường hợp thứ 27 chúng tôi thực hiện nội soi 2 thì ngực- bụng từ đầu.

Tuổi trung bình là 53,4 ± 7,6, thấp nhất là 40 tuổi, cao nhất 73 tuổi. Ung thư biểu mô vảy chiếm đa số với 22/31 (70,9%), ung thư biểu mô tuyến 9/31 (29,1%).

Bảng 1. *Triệu chứng lâm sàng*

Nuốt nghẹn	31	100
Sút cân	14	41,1
Đau sau xương ức	4	12,9
Nôn ra máu	0	0

Bảng 2. *Hình ảnh nội soi*

U sùi	18	58,1
Loét thâm nhiễm	9	29,1
Chít hẹp	4	12,8

Bảng 3. *Đặc điểm khối U*

K thực quản 1/3 giữa	18	58,1
K thực quản 1/3 dưới	13	41,9
T1	2	6,4
T2	7	22,5
T3	18	58,1
T4	4	13
N0	17	54,8
N1	6	19,4
N2	8	25,8

Bảng 4. *Phẫu thuật*

Hạch trung thất	3,7
Hạch bụng	5,2
Lượng máu mất trung bình	46ml
Thời gian mổ trung bình (phút)	246,9

Bảng 5. *Tai biến - biến chứng*

Tổn thương ống ngực	1	3,2
Chảy máu sau mổ	1	3,2
Áp xe phổi sau mổ	1	3,2
Xì miệng nối ở cổ	3	9,6
Khàn tiếng	3	9,6
Hẹp miệng nối cổ sau mổ	1	3,2
Tổn thương khí phế quản	0	0
Tử vong	0	0

Thời gian nằm viện trung bình: 9,6 ± 4,3 (7- 26 ngày).

Mổ lại: 02 trường hợp (6,4%).

Tử vong: 0 trường hợp.

BÀN LUẬN

Trong thời gian 1/2015 - 5/2019 chúng tôi thực hiện 31 ca mổ cắt thực quản nội soi ngực phải.

Phẫu thuật xâm hại tối thiểu cắt thực quản đã bắt đầu được thực hiện từ năm 1992[7], kể từ đó, phẫu thuật này không ngừng phát triển và đã được sử dụng ở hầu hết các trung tâm phẫu thuật lớn trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Phẫu thuật cắt bỏ thực quản với 3 đường mổ (cổ, ngực và bụng) điều trị UTTQ nhìn chung được chấp nhận là triệt để, nhưng là một can thiệp ngoại khoa nặng nề với tỷ lệ biến chứng và tử vong khá cao. Đặc biệt cắt thực quản mở ngực với các biến chứng hô hấp, đau, hạn chế hô hấp do cắt rạch lớn cơ thành ngực hay khó khăn thao tác do phẫu trường hạn chế… là những vấn đề được quan tâm và đây chính là lí do mà phẫu thuật nội soi ngực - bụng cắt thực quản được lựa chọn thay thế ưu việt hơn, cho phép khắc phục được những nhược điểm trên[1,3,6]. Hiện tại chúng tôi đang triển khai phẫu thuật cắt thực quản nội soi 2 thì ngực và thì bụng, lúc đó, việc phẫu tích giải phóng, tạo hình dạ dày kèm nạo vét hạch ổ bụng sẽ được thực hiện hoàn toàn qua nội soi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi

Thời gian mổ: Thời gian mổ trung bình của chúng tôi 246,9 ± 15 phút, nhanh nhất 168 phút, chậm nhất 285 phút. Ở những ca đầu tiên tự triển khai phẫu thuật còn nhiều bỡ ngỡ nên mất nhiều thời gian, càng về sau khi đã thực hiện kỹ thuật được hoàn thiện, các thao tác được nhanh gọn hơn nên thời gian phẫu thuật được rút ngắn đáng kể, kết quả này gần tương đồng với một số tác giả: Triệu Triều Dương là 210 phút[8], Phạm Đức Huấn 227 phút[9].

Trong mổ, chúng tôi gặp 1 trường hợp tổn thương ống ngực được phát hiện trong mổ nhờ kiểm tra lại ống ngực sau khi nạo vét hạch xung quanh thực quản và được xử lý bằng kẹp clip qua nội soi, sau mổ trường hợp này không có rò dưỡng chấp, không có trường hợp nào tổn thương khí phế quản, chảy máu trong mổ hay phải chuyển mổ mở.

Biến chứng sau mổ: Tỷ lệ biến chứng chung sau mổ 32,2%, trong đó:

+ Chảy máu sau mổ: Có 1 trường hợp chảy máu sau mổ 10 tiếng, đây là bệnh nhân thứ 8 trong 31 bệnh nhân. Sau mổ bệnh nhân có máu không đông chảy qua dẫn lưu nhỏ ổ bụng, số lượng tăng dần, xét nghiệm lại công thức máu cấp cứu sau ml: Số lượng hồng cầu giảm 3,2T/L, hyết sắc tố 88G/L, bệnh nhân được chuyền 500ml khối hồng cầu, theo dõi dẫn lưu ổ bụng thì lượng máu giảm dần. Tuy nhiên sau đó bệnh nhân có tụt huyết áp, kiểm tra lại dẫn lưu ổ bụng thì dẫn lưu bị tắc do máu cục. Bệnh nhân được mở bụng kiểm tra có 1 nhánh động mạch phía bờ cong nhỏ dạ dày đang chảy máu thành tia, nguyên nhân được xác định là do dùng stapler tạo hình dạ dày không cầm được mạch máu, mặc dù bệnh nhân này đã được khâu tăng cường bằng chỉ vincryl 4.0. Bệnh nhân được cầm máu và ổn định, ra viện ngày 10 sau mổ.

+ Áp xe màng phổi phải: Đây là bệnh nhân thứ 27 (bệnh nhân đầu tiên được thực hiện nội soi 2 thì ngực- bụng, sau mổ 4 ngày có xuất hiện sốt cao 39ºC, khó thở, vùng cổ phải sưng nề, tách mép vết mổ vùng cổ có mùi hôi thối, chụp CLVT ngực thì toàn bộ nhu mô phổi phải bị xẹp hoàn toàn, khoang màng phổi chứa các ổ hốc dịch có nhiều vách ngăn dày. Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi lồng ngực phải cấp cứu, khi nội soi toàn bộ khoang màng phổi chứa đầy dịch mủ đặc, có nhiều hốc, giả mạc bám dày vào màng phổi, dẫn lưu màng phổi bị tắc, xử trí: bơm rửa làm sạch khoang màng phổi, lấy hết giả mạc, đặt thêm 01 dẫn lưu màng phổi để bơm rửa hàng ngày. Nguyên nhân được xác định do đặt 2 dẫn lưu vùng cổ quá sâu xuống trung thất, làm dịch vùng cổ chảy xuống màng phổi phải gây áp xe, đây cũng là bệnh nhân nằm viện sau mổ dài ngày nhất 26 ngày.

+ Khàn tiếng sau mổ: Có 3 trường hợp, trong đó có 1 trường hợp khàn nặng sau mổ, được hướng dẫn tập nói trước khi ra viện, sau 02 tuần hẹn tái khám chỉ còn khàn nhẹ, 2 trường hợp khàn nhẹ và nói lại được bình thường khi ra viện.

+ Xì miệng nối thực quản cổ: Đây cũng là biến chứng thường gặp, tỉ lệ dao động 10%. Tỷ lệ rò miệng nối thực quản cổ của các tác giả khác từ 2,3 - 11%[2,3,9]. Theo Luketich[9], nguyên nhân làm tăng tỉ lệ xì thực quản cổ: ống dạ dày không đủ dài gây căng miệng nối, miệng nối thực hiện ở phần dạ dày thiếu máu nuôi, phẫu thuật bầm dập và tụ máu dạ dày, kinh nghiệm khâu nối…, chúng tôi gặp 3 trường hợp xì miệng nối là các bệnh nhân bước đầu thực hiện phẫu thuật, khi chưa có nhiều kinh nghiệm tạo hình dạ dày và khâu nối, từ bệnh nhân thức 12 về sau khi có kinh nghiệm trong tạo hình ống dạ dày, khâu nối thì không còn xì rò thực quản cổ. 3 trường hợp này được điều trị nội khoa bảo tồn bằng hút liên tục và nuôi dưỡng qua thông hỗng tràng, không phải phẫu thuật lại.

+ Hẹp miệng nối thực quản cổ: đây cũng là biến chứng thường gặp, giao động 25% theo y văn,

chúng tôi gặp 1 trường hợp hẹp miệng nối sau mổ 1 tháng, được nong miệng nối qua nội soi ổn định.

Kết quả điều trị phẫu thuật của chúng tôi ban đầu có thể chấp nhận được so với những nghiên cứu đã được tổng hợp trong y văn.

Tác giả	Số BN	Thời gian mổ (giờ)	Ngày nằm viện	Rò dưỡng chấp	Rò miệng nối	Viêm phổi	Tử vong
Smithers (2001)	153	299	12	2,4	4	-	8
Nguyen NT (2003)	46	350	8	-	4,3	23,9	4,3
Luketich (2003)	222	330	7	3,9	11,7	7,7	1,4
Puntambekar (2010)	112	185	7,6	0	2,7	7,1	2,7
P.Đ.Huấn (2006)	152	327	11,8	4,6	2,3	14,8	0,7
Chúng tôi	31	246,9	9,6	0	9,6	0	0

KẾT LUẬN

Phẫu thuật cắt thực quản là một phẫu thuật lớn, phức tạp nhưng nếu cơ sở điều trị có đội ngũ phẫu thuật viên có kinh nghiệm về phẫu thuật tiêu hóa, kỹ năng phẫu thuật nội soi, được trang bị đầy đủ các thiết bị phẫu thuật nội soi, kết hợp việc chuẩn bị bệnh nhân tốt thì vẫn có thể tiến hành thực hiện phẫu thuật cắt thực quản nội soi tại các bệnh viện tuyến tỉnh với tỷ lệ tai biến, biến chứng có thể chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ermanno Ancona Volker Budach, Gemma Gatta et al (2009), Esophageal cancer, Start Oncology in Europe,7th Edition,pp1 - 2.
2. Lâm Việt Trung, Nguyễn Minh Hải, Võ Tấn Long và cộng sự (2012), Đánh giá tính khả thi, an toàn và kết quả ngắn hạn trong phẫu thuật nội soi điều trị UTTQ, Phẫu thuật nội soi, tập 2, số 1, tr. 48 - 52.
3. Mehran RJ (2008): "Minimally Invasive Surgical Treatment of Esophageal Carcinoma", Gastrointest Cancer Res, 2: 283 - 286.
4. Scheepers JJG (2007): "Thoracoscopic resection for esophageal cancer: A review of literature", J Minim Access Surg, 3(4): 149 - 160.
5. Akiyama H (1994): "Radical Lymph Node Dissection for Cancer of the Thoracic Esophagus", Annals of Surg, 220 (3): 364 - 373.
6. Herbella FA (2010): "Minimally invasive esophagectomy", World J Gastroenterol,16 (30): 3811 - 3815.
7. Nguyen NT (2003): "Thoracoscopic and Laparoscopic Esophagectomy for Benign and Malignant Disease: Lessons Learned from 46 Consecutive Procedures". J Am Coll Surg, 197(6): 902 - 913.
8. Triệu Triều Dương (2008), Nghiên cứu phẫu thuật nội soi điều trị bệnh UTTQ tại Bệnh viện 108, Y học TP. Hồ Chí Minh, 12, tr. 200 - 2003.
9. Phạm Đức Huấn, Đỗ Mai Lâm, Nguyễn Anh Tuấn (2006), Cắt thực quản nội soi ngực phải trong điều trị UTTQ, Y học Việt Nam, tập 319, tr. 70 - 75.
10. James D. Luketich MD, Miguel AR et al (2003), Minimally invasive Esophagectomy Ann Surg, 238 (4): PP 486 - 495.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ IRINOTECAN - CISPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN LAN TRÀN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

TRẦN TUẤN SƠN[1], NGUYỄN THỊ HẢO[2]

TÓM TẮT

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính thường gặp nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn thế giới.

Mục tiêu nghiên cứu: *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá hiệu quả đáp ứng, một số tác dụng không mong muốn của phác đồ Irinotecan-Cisplatin trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.*

Đối tượng nghiên cứu: *60 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ, giai đoạn lan tràn được điều trị bằng hóa chất phác đồ Irinotecan-Cisplatin tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 1/2013 đến tháng 7/2017.*

Kết quả nghiên cứu: *83% bệnh nhân nằm trong nhóm 50 - 69 tuổi. Lý do vào viện phổ biến là ho kéo dài (33,3%), đau ngực (31,7%). Đáp ứng cơ năng trên 83,3% số bệnh nhân (trong đó 8,3% đáp ứng hoàn toàn, 43,3% thuyên giảm, 31,7% không thay đổi, 16,7% nặng hơn). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trong đáp ứng thực thể là 56,7%, tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 28,3% và bệnh tiến triển 15%. Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết: hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3, 4 là 15%, tác dụng phụ tiêu chảy độ 3, 4 chiếm tỷ lệ 18,4% và tác dụng phụ buồn nôn và nôn độ 3, chiếm tỷ lệ 31,7%.*

SUMMARY

Evaluate the effectiveness of irinotecan-cisplatin regimen in the treatment of invasive staging small cell lung cancer at Hanoi Oncology Hospital

Lung cancer is the most common type of cancer, which is the leading cause of cancer death all over the world.

Objective: *Review clinical and subclinical characteristics and evaluate the effectiveness of the response and undesirable side effect of Irinotecan-Cisplatin regimen in patients with invasive staging small cell lung cancer at Hanoi Oncology Hospital.*

Subjects: *60 patients with invasive staging of small cell lung cancer, who were treated by Irinotecan-Cisplatin regimen in Hanoi Oncology Hospital from January, 2013 to July, 2017.*

Results: *83% of patients in the age group of 50-69. The common reasons for hospital admission are persistent cough (33%), chest pain (31.7%). The clinical response occupied over 83.3% patients (proportion of complete response was 8.3%, remission response was in 43.3% patients, unchanged condition was in 31.7% of them and 16.7% patients have condition worsened). Complete response rate in subclinical response is 56.7% while 28.3% patients have disease unchanged and 15% have disease developed. Side effects on the hematopoietic system: 15% patients have neutrophil reduction level 3 and 4; 18.4% have diarrhea level 3 and 4; 31.7% have nausea and vomiting level 3.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính thường gặp nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn thế giới[1]. Theo Globocan 2012, trên thế giới có khoảng 1,8 triệu người mới mắc UTP (12,9% tổng số ung thư) và 1,59 triệu người tử vong do UTP

[1] Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

[2] ThS.BS. Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

(chiếm 19,4% tổng số ca tử vong) và tại Việt Nam, có 19.559 người chết vì UTP chiếm 20,6% tổng số ca tử vong do ung thư[2].

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, UTP được chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ, trong đó UTPKTBN chiếm 80 - 85%. Ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm khoảng 16%[3]. UTPTBN được chia ra giai đoạn khu trú và giai đoạn lan tràn, nhạy cảm cao với điều trị ban đầu bằng hóa chất và xạ trị. Đối bệnh nhân giai đoạn khu trú mục đích của hóa trị và xạ trị lồng ngực là triệt căn. Nhưng ở bệnh nhân giai đoạn lan tràn thì hóa chất đơn thuần có thể giúp cải thiện triệu chứng và kéo dài sự sống trên nhiều bệnh nhân. Ngoài phác đồ chuẩn sử dụng Etoposide - Cisplatin, các phác đồ hóa trị mới như Irinotecan - Cisplatine, Irinotecan - Carboplatine, Topotecan... luôn được đặc biệt quan tâm trong niềm hy vọng cải thiện hơn nữa tiên lượng của các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Trong thực tế lâm sàng tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, sự lựa chọn phác đồ điều trị mới Irinotecan - Cisplatin với căn bệnh ung thư này có xu hướng tăng dần, tuy nhiên hiệu quả của liệu pháp này cho đến nay vẫn chưa rõ. Chính vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Đánh giá hiệu quả đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ Irinotecan - Cisplatin trên nhóm bệnh nhân này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

60 bệnh nhân chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ, giai đoạn lan tràn được điều trị bằng hóa chất phác đồ Irinotecan - Cisplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 1/2013 đến tháng 7/2017.

Trước đó bệnh nhân chưa được điều trị hóa chất, phẫu thuật, xạ trị.

Có tổn thương đích đánh giá được đáp ứng theo các tiêu chuẩn RECIST.

Tất cả các bệnh nhân được lựa chọn cần có chức năng gan, thận huyết học ổn định.

Bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn có thể trạng PS = 0 - 2.

Được điều trị hóa chất phác đồ Irrinotecan-Cisplatin ít nhất 3 chu kỳ.

Có hồ sơ lưu trữ ghi nhận thông tin nghiên cứu đầy đủ.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Phác đồ điều trị: Phác đồ Irinotecan - Cisplatin chu kỳ 21 ngày.

Irinotecan 65mg/m^2, truyền TM trong 60 phút vào ngày 1,8.

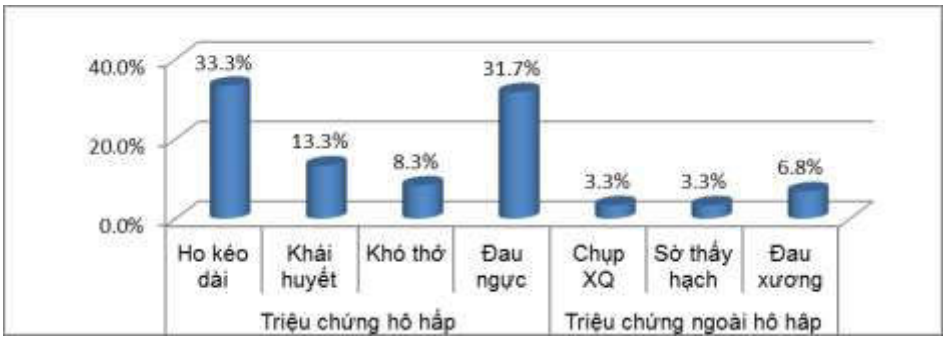
Cisplatin 60mg/m^2, truyền TM trong 1 - 3 giờ vào ngày 1.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. *Đặc điểm về tuổi, giới*

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân		Tỷ lệ %
	Nam	Nữ	
<49	3	0	5
50 - 59	29	1	50
60 - 69	17	3	33
>70	7	0	12
Tổng số	**56**	**4**	**100**

Nhận xét: Tuổi trung vị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 58. Bệnh nhân lớn tuổi nhất là 75, ít tuổi nhất là 41. Nhóm tuổi 50 - 69, chiếm 83%; nhóm ≥70 tuổi chiếm 12%.



Biểu đồ 1. *Lý do vào viện*

Nhận xét: Bệnh nhân trong nghiên cứu đến bệnh viện vì lý do ho kéo dài (33,3%) hoặc đau ngực (31,7%).

Bảng 2. *Tình trạng bệnh nhân theo chỉ số ECOG*

Thang điểm	Số BN	Tỉ lệ %
PS 0	5	8,3
PS 1	46	76,7
PS 2	9	15
Tổng	**60**	**100**

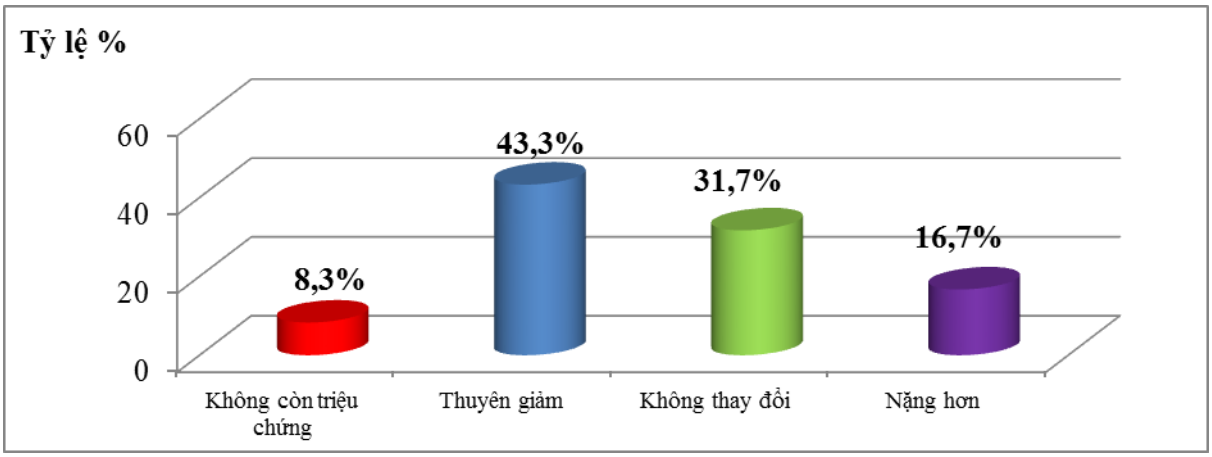
Nhận xét: Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu có chỉ số PS = 1 chiếm 76,6%, bệnh nhân có chỉ số PS = 2 chiếm 15% và PS = 0 chiếm 8,3%.

Bảng 3. *Tình trạng di căn*

Tình trạng di căn		Số BN	Tỷ lệ %
Số lượng di căn	1 vị trí	25	41,7
	≥ 2 vị trí	26	43,3
	Không di căn	9	15

Nhận xét: Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu có di căn xa (95%).

Kết quả điều trị



Biểu đồ 2. *Đáp ứng cơ năng*

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị 51,6%; tuy nhiên 16,7% có tình trạng lâm sàng xấu.

Bảng 4. *Đáp ứng thực thể*

Đáp ứng	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	3	5,0
Đáp ứng một phần	31	51,7
Bệnh giữ nguyên	17	28,3
Tiến triển	9	15,0
Tổng	**60**	**100**

Nhận xét: Trong nghiên cứu có 5% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 56,7%; tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 28,3%; tỷ lệ bệnh tiến triển là 15%.

Bảng 5. *Đáp ứng theo liều điều trị*

Liều điều trị	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		Tổng n (%)	P
	ĐƯ	Không ĐƯ		
≥ 85%	31 (63,3)	18 (36,7)	49 (100)	
80 - 85%	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (100)	0,006
Tổng	**34 (56,7)**	**26 (43,3)**	**60 (100)**	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân được điều trị liều ≥ 85% là 63,3%, cao hơn so với tỷ lệ đáp ứng 27,3% ở nhóm bệnh nhân điều trị liều 80 - 85%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,006.

Bảng 6. *Đáp ứng theo chỉ số PS*

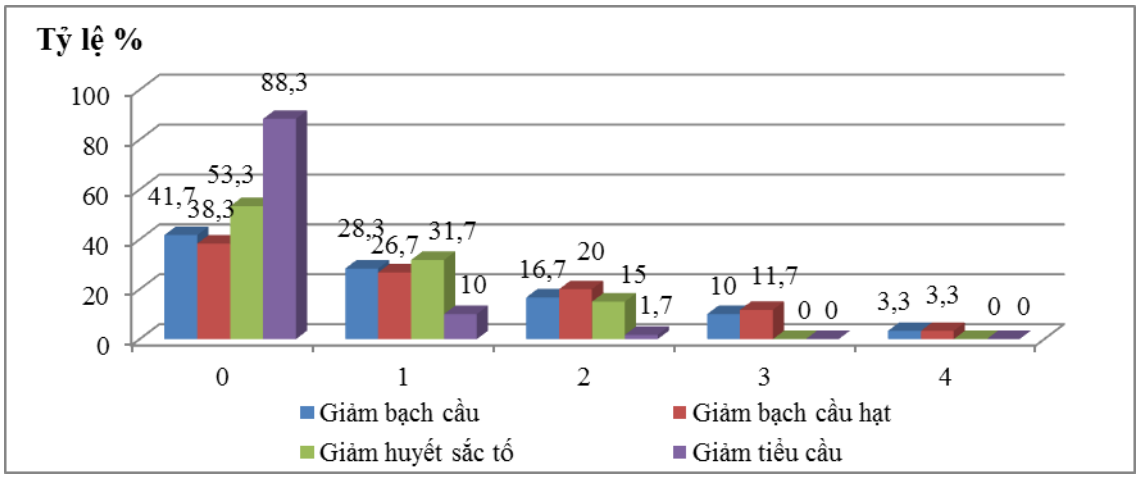
PS	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		Tổng n (%)	P
	ĐƯ	Không ĐƯ		
PS = 0-1	31 (60,8)	20 (39,2)	51 (100)	0,482
PS=2	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100)	
Tổng	**34 (56,7)**	**26 (43,3)**	**60 (100)**	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số PS = 0-1 là 60,8%, cao hơn so với 33,3% ở nhóm có chỉ số PS = 2. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,482.

Bảng 7. *Đáp ứng theo số vị trí di căn xa*

Số vị trí di căn	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		Tổng n (%)	P
	ĐƯ	Không ĐƯ		
Không di căn	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (100)	0,001
Một vị trí	16 (64)	9 (36)	25 (100)	
≥ Hai vị trí	11 (42,3)	15 (57,7)	26 (100)	
Tổng	**34 (56,7)**	**26 (43,3)**	**60 (100)**	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân không di căn là 77,8%, cao hơn so với nhóm di căn một vị trí (64%) và nhóm di căn ≥ hai vị trí (42,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa 3 nhóm này (p = 0,001).



Biểu đồ 3. *Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết*

Nhận xét: Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1, 2. BCĐNTT độ 3-4 chiếm tỷ lệ 15%.

Bảng 8. *Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết*

Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết	Độ độc tính									
	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng AST, ALT	49	81,7	8	13,3	3	5	0	0	0	0
Tăng creatinine máu	57	96,7	2	3,3	0	0	0	0	0	0
Nôn, buồn nôn	0	0	16	26,7	25	41,7	19	31,7	0	0
Tiêu chảy	19	31.7	14	23,3	16	26,6	10	16,7	1	1,7

Nhận xét: Tác dụng phụ tiêu chảy gặp ở 68,3% các trường hợp, trong đó 18,4% tiêu chảy độ 3 - 4.

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi và giới

Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tuổi bệnh nhân dao động từ 41 đến 75 tuổi, độ tuổi 50 - 70 tuổi là độ tuổi hay gặp nhất chiếm 83,3%, nhóm trên 70 tuổi chỉ chiếm 12%. Kết quả này phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu về bệnh nhân UTP cao tuổi trước đó: Nguyễn Công Tín (2016)[4], Trương Kiều Oanh (2017)[5].

Lý do vào viện

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy lý do vào viện chủ yếu mà bệnh nhân ho kéo dài 33,3% hoặc đau ngực 31,7%. Một số triệu chứng khác ít gặp hơn là ho máu 13,3%, khó thở 8,3%. Ngoài ra có 13,4% vào viện vì lý do khác bao gồm 4 bệnh nhân đau vị trí di căn (gan, xương), 2 bệnh nhân tình cờ đi khám chụp XQ phát hiện u, 2 bệnh nhân sờ thấy hạch thượng đòn. Kết quả này phù hợp với kết quả của Lê Thu Hà (2009), khác biệt Hoàng Thị Hương (2013) khi nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư phổi cao tuổi lý do vào viện hay gặp nhất là đau ngực 46,2%, tiếp theo là ho 45,1%. Kết quả này cũng khác biệt với kết quả của Trương Kiều Oanh (2017) lý do vào viện chủ yếu mà bệnh nhân đưa ra là đau ngực 34,9% và ho kéo dài 25,4%. Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu khác nhau.

Tình trạng bệnh nhân theo chỉ số ECOG

PS là chỉ số đánh giá toàn trạng của bệnh nhân trước điều trị cũng như để theo dõi tình trạng sức khỏe của bệnh nhân tốt lên hay xấu đi trong quá trình điều trị bệnh. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh chỉ những bệnh nhân có PS ≤ 2 mới nhận được lợi ích từ hóa trị. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu có chỉ số PS = 1 chiếm 76,7%, chỉ có 5 bệnh nhân 8,3% có chỉ số PS = 0 và 9 bệnh nhân 15% có chỉ số PS = 2.

Kết quả điều trị

Đáp ứng cơ năng

Một trong những mục đích chính của điều trị hóa chất ở bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn là cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân. Trong nhiều 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. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đáp ứng cơ năng trên 83,3% số bệnh nhân, trong đó 8,3% đáp ứng hoàn toàn, 43,3% thuyên giảm, 31,7% không thay đổi, ngược lại có 16,7% nặng hơn. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Bệnh viện K (2014) đánh giá hiệu quả của phác đồ IP trên 47 bệnh nhân với đáp ứng cơ năng trên 83% số bệnh nhân, trong đó 10,6% đáp ứng hoàn toàn, 38,3% thuyên giảm, 34,1% không thay đổi và có 17% nặng hơn[6].

Đáp ứng thực thể

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 3 bệnh nhân 5% đạt đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 56,7%, bệnh giữ nguyên 28,3%, bệnh tiến triển 15%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của chúng tôi tương tự so với nghiên cứu của một số tác giả khác trên thế giới Lara PN Jr là 60%[7], Hana là 48%[8] và cao hơn Zaloukai P 39,1%, điều này có thể do sự khác biệt khi chọn lựa bệnh nhân nghiên cứu, thể lực con người bệnh.

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của chúng tôi khi sử dụng phác đồ IP trong điều trị UTPTBN giai đoạn lan tràn cũng cho tỷ lệ đáp ứng tương tự so với nghiên cứu của các phác đồ hóa chất khác như Gemcitabin - Carboplatin (58%) và Topotecan - Cisplatin (63%) điều này hứa hẹn có nhiều phương pháp có thể lựa chọn để khống chế bệnh.

Hồi cứu kết quả của các nghiên cứu sử dụng đơn hóa chất để điều trị UTPTBN giai đoạn lan tràn đã thất bại sau điều trị hóa chất bước 1 ta thu được kết quả của Dovore Le Chevalier đã điều trị bước 1 UTPTBN bằng Irinotecan đơn thuần và đạt được tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 16%, Smyth đã sử dụng Docetaxel đơn thuần ghi nhận tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 25%, trong đó Masters.GA (2003) công bố tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 11,9% sử dụng Gemcitabine đơn thuần. Như vậy phác đồ Irinotecan kết hợp Cisplatin mà chúng tôi thực hiện có kết quả phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới cũng sử dụng phác đồ này. Hơn nữa phác đồ kết hợp 2 thuốc này đem lại tỷ lệ đáp ứng cao hơn các phác đồ sử dụng đơn hóa trị.

Mối liên quan giữa đáp ứng thực thể với một số yếu tố

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân được điều trị liều ≥ 85% là 63,3%, cao hơn so với tỷ lệ đáp ứng 27,3% ở nhóm bệnh nhân điều trị liều 80-85%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,006. Với liều ≥ 85%, được áp dụng cho bệnh nhân có thể trạng tốt hơn, do đó hiệu quả đáp ứng cũng tốt hơn.

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số PS = 0-1 là 60,8%, cao hơn so với 33,3% ở nhóm có chỉ số PS = 2. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,482.

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân không di căn là 77,8%, cao hơn so với nhóm di căn 1 vị trí chiếm 64% và nhóm di căn ≥ 2 vị trí là 42,3%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa 3 nhóm này (p=0,001). Có lẽ khi bệnh nhân di căn càng nhiều thì thể trạng càng yếu, khả năng dung thuốc hạn chế, hiệu quả điều trị cũng thấp.

Độc tính trên hệ tạo huyết

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ giảm bạch cầu là 58,3%, giảm bạch cầu hạt là 61,7%; trong đó hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3, độ 4 chiếm tỷ lệ 15% giảm huyết sắc tố 46,7%, chỉ có 15% thiếu máu độ 2, không có trường hợp nào ghi nhận thiếu máu độ 3,4. Tỷ lệ hạ giảm tiểu cầu 11,7% không có trường hợp nào ghi nhận giảm tiểu cầu độ 3,4. Phần lớn độc tính ở mức độ 1 và 2. Hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3, độ 4 ảnh hưởng lớn đến khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Bệnh nhân tham gia nghiên của chúng tôi có độc tính trên hệ tạo huyết ít hơn so nghiên cứu của nhóm tác giả Trần Văn Thuấn và cs (2014)[6]. Có lẽ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn nghiên cứu ít tuổi hơn, tuổi trung bình là 58 so với 63, thể trạng trung tốt hơn và phác đồ IP là bước 1 nên chức năng tạo huyết của tủy xương tốt hơn.

Bệnh nhân tham gia nghiên của chúng tôi cũng có độc tính trên hệ tạo huyết thấp hơn so với kết quả trong các nghiên cứu của thế giới áp dụng phác đồ Irinotecan - Cisplatin trong điều trị UTPTBN, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3 độ 4 là 15% thấp hơn so với Zatloukal (2010) Lara PN (2009) và Hanna Naser (2006) lần lượt là 38,1%, 33% và 36,2%. Có lẽ do bệnh nhân được lựa chọn nghiên cứu trẻ hơn, tuổi trung bình là 58 so với 63,62,63 thể trạng trung tốt hơn.

Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa rất phổ biến khi điều trị trên điều trị phác đồ Irinotecan - Cisplatin với tỷ lệ 100% bệnh nhân được điều trị phác đồ Irinotecan-Cisplatin có nôn và hoặc buồn nôn, trong đó 31,7% gặp tác dụng phụ nôn, buồn nôn độ 3. Tác dụng phụ tiêu chảy gặp ở 68,3% các trường hợp, trong đó 18,4% tiêu chảy độ 3 độ 4 kết quả này tương đương với nghiên cứu của Trần Văn Thuấn (2014)[6]. Theo ghi nhận của Noda Kazumasa (2002) Zatloukal (2010) và Lara PN (2009) tác dụng phụ của tiêu chảy độ 3, độ 4 gặp ở 16%, 15,4% và 19% theo thứ tự. Tỷ lệ tiêu chảy trên các bệnh nhân trong nghiên cứu này nhiều hơn cao hơn các nghiên cứu thực hiện ở Châu Âu, Mỹ, Nhật Bản có thể liên quan đến sự khác biệt trong tập quán sinh hoạt.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 60 bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn được điều trị bằng phác đồ Irinotecan-Cisplatin tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2013 đến 08/2017, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

Độ tuổi thường gặp nhất: 50 - 69 tuổi chiếm 83%; Đau ngực là triệu chứng hay gặp nhất 53,3%, nhóm triệu chứng hô hấp chiếm 78,4%; tỷ lệ kiểm soát được các triệu chứng cơ năng là 83,3%, trong đó 8,3% bệnh nhân hết các triệu chứng và 43,3% bệnh nhân giảm triệu chứng; Theo tiêu chuẩn RECIST, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 56,7% trong đó 5% đáp ứng hoàn toàn và 51,7% đáp ứng một phần, bệnh ổn định chiếm tỷ lệ 28,3%. Tỷ lệ kiểm soát được bệnh đạt 85%; Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết: Hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3, 4 là 15%; Tác dụng phụ tiêu chảy độ 3,4 chiếm tỷ lệ 18,4% và tác dụng phụ buồn nôn và nôn độ 3, chiếm tỷ lệ 31,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA(2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med,* 32 (4), 605-644.
2. IARC GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012, truy cập ngày 22/06/2016.
3. Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al (2015), WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC press, Lyon, France.
4. Nguyễn Công Tín (2016), Đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư phổi không tế bào nhỏ ở người cao tuổi tại Bệnh viện K, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Trương Kiều Oanh (2017), Đánh giá đáp ứng hóa chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV trên 60 tuổi, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
6. Trần Văn Thuấn và cs (2014) Đánh giá hiệu quả hóa chất phác đồ Irinotecan-Cisplatin trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn.*Tạp chí Y học Việt nam tháng 4-số* 2/2014
7. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, et al (2009). Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*; 27: 2530 - 2535.
8. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C, et al(2006). Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer 10.1200/JCO.2005.04.8595. *J Clin Oncol*; 24: 2038 - 2043.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU SINH THIẾT XUYÊN THÀNH PHẾ QUẢN QUA NỘI SOI ỐNG CHẨN ĐOÁN U PHỔI NGOẠI VI TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ HỢI[1]

Mục đích: *Nhận xét kết quả bước đầu sinh thiết xuyên thành phế quản qua nội soi ống mềm trong chẩn đoán u phổi ngoại vi tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.*

Phương pháp: *Nghiên cứu tiến cứu được tiến hành trong 10 tháng với 35 bệnh nhân có khối u phổi ngoại vi với kích thước từ 2cm tới 7cm đạt được kết quả:*

+ Tỉ lệ chẩn đoán dương tính: 62.86% trong đó 4,55% là lao; 95,45% là ung thư phổi.

+ Màu sắc bệnh phẩm không liên quan tới kết quả giải phẫu bệnh.

+ U có kích thước càng lớn tỉ lệ chẩn đoán dương tính càng cao.

+ Biến chứng gặp với tỉ lệ 17,72% thường gặp là chảy máu - chảy máu mức độ nhẹ có thể tự cầm hoặc cầm qua cơ học: dí đầu ống soi tại chỗ, bơm adrenalin tại chỗ; không có ca nào chảy máu nặng. 1 ca tràn khí màng phổi 2.86% - tràn khí mức độ nhẹ không cần can thiệp.

The result of transbronchial lung biopsy through bronchoscopy in the diagnosis of peripheral pulmonary tumors at Hanoi Oncology Hospital

Objective: *Comment on the first results transbronchial lung biopsy in the diagnosis of peripheral lung tumor in Ha Noi Oncology Hospital.*

Method: *Prospective study was carried out on 35 patients with peripheral lung tumor that had measure from 2cm - 7cm in 10 months. All of them were underwent bronchoscopy with TBLB.*

The result:

+ The rate of positive diagnosis is 62.86% include 4,55% is tuberculosis and 95.45% is lung cancer.

+ The colour of specimen is not relative with result of histopathology.

+ The bigger tumour the higher positive diagnosis.

+ The complications of transbronchial lung biopsy in the study is 17,72%. Hemorrhage is the most complication but it's usually midle, because it can stop bleeding by itself, use the peripheral tube endoscopy or use adrenalin directly at where is bleeding. 1 cases of pneumothorax (2.86%), but no need treatment.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh phổ biến trên thế giới và ở Việt Nam, bệnh có tiên lượng xấu bởi tiến triển nhanh, di căn sớm, phát hiện bệnh thường ở giai đoạn muộn.

Do đó việc chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học có ý nghĩa quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp, nâng cao hiệu quả điều trị.

Hai phương pháp lấy bệnh phẩm thường áp dụng với u phổi ngoại vi: sinh thiết xuyên thành ngực và sinh thiết xuyên thành phế quản. Kỹ thuật sinh thiết xuyên thành phế quản (STXTPQ) thường được áp dụng, nhiều nghiên cứu cho thấy là kỹ thuật an toàn, hiệu quả chẩn đoán cao, chi phí thấp. Khoa nội soi chúng tôi bước đầu thực hiện kỹ thuật STXTPQ tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào để tổng hợp kết quả đạt được cũng như những hạn chế của phương pháp lấy bệnh phẩm này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Kết quả bước đầu sinh thiết xuyên thành phế quản qua nội soi ống mềm trong chẩn đoán u phổi ngoại vi tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội" với mục tiêu: Nhận xét kết quả bước đầu STXTPQ

[1] ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Nội soi - Thăm dò chức năng - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

qua nội soi ống mềm chẩn đoán các khối u phổi ngoại vi tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Gồm 35 bệnh nhân có u phổi ngoại vi với kích thước từ 1,5cm - 7cm được STXTPQ và điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 1/2018 - 10/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân có u phổi ngoại vi kích thước ≥1,5cm.

Không có chống chỉ định nội soi và nội soi sinh thiết.

Bệnh nhân có kết quả STXTPQ nghi ngờ được tiến hành sinh thiết xuyên thành ngực.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không thu thập đủ chỉ tiêu nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang, thu thập số liệu dựa trên bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn.

Các đặc điểm lâm sàng: Tuổi, nghề nghiệp, địa chỉ, tiền sử, lý do vào viện, các triệu chứng cơ năng, thực thể.

Đặc điểm cận lâm sàng

XQ và CT: Kích thước u, vị trí u.

Các đặc điểm nội soi và STXTPQ: có dấu hiệu gợi ý trên soi hay không, màu sắc bệnh phẩm.

Các biến chứng sinh thiết xuyên thành phế quản:

+ Chảy máu.

+ Đau tức ngực.

+ Tràn khí màng phổi.

Kết quả mô bệnh học sinh thiết xuyên thành phế quản và xuyên thành ngực (nếu có).

Tiến hành

Thiết bị và dụng cụ nghiên cứu gồm ống soi phế quản mềm hiệu Pentax dài 550mm, kìm sinh thiết. Nguồn sáng lạnh, hệ thống camera, màn hình, hệ thống máy vi tính để ghi và chụp ảnh đường hô hấp, máy hút. Monitor theo dõi huyết áp và SpO2 liên tục. Thuốc và phương tiện cấp cứu gồm adrenalin 0,1%, atropin 0,25mg, lidocain 2% và 10%, xylocain gel 5%, ventolin spray, diazepam ống 10 mg, glucose 5% và 10%, ôxy, ống nội khí quản, bóng ambu.

Kỹ thuật STPXPQ

Xác định được vị trí STPXPQ qua phim XQ và CT ngực.

Ống soi được đưa ra ngoại vi càng gần tổn thương càng tốt, lặp lại tê tại chỗ để ức chế ho. Giữ ống soi ấn chặt vào vị trí phế quản có tổn thương, trong khi đưa kìm sinh thiết hướng về tổn thương. Lúc này, yêu cầu bệnh nhân hít sâu. Sau đó, yêu cầu bệnh nhân thở ra hết và khép kìm lại ở cuối thì thở ra. Hỏi bệnh nhân có cảm giác đau không. Nếu bệnh nhân ra hiệu có đau, mở và rút kìm ra, rồi thực hiện lại ở vị trí lỗ phế quản khác. Ngược lại, nếu bệnh nhân không đau, giữ kìm trong khoảng 6 - 8 giây rồi rút kìm nhẹ nhàng nhưng dứt khoát. Trong lúc rút kìm, đầu xa ống soi vẫn đặt ở vị trí ấn chặt.

Theo dõi bệnh nhân sau nội soi sinh thiết: Sau thủ thuật, bệnh nhân cần được theo dõi tại phòng lưu. Nếu tình trạng ổn định sau 30 phút, bệnh nhân được đưa về khoa và nhịn ăn uống ít nhất 2 giờ để tránh sặc thức ăn vào đường thở. Trường hợp nghi ngờ chảy máu hay tràn khí màng phổi, cần phải theo dõi mạch, huyết áp, nhịp thở, SpO2 và X quang kiểm tra nếu có triệu chứng. Thực hiện phẫu thuật dẫn lưu khí khoang màng phổi nếu có biến chứng tràn khí màng phổi nặng hoặc phẫu thuật cầm máu khi có chỉ định[7,8,9,10].

Xử lý mẫu sinh thiết: Mẫu mô được ngâm vào dung dịch formol 10% và gửi đến khoa Giải phẫu bệnh.

KẾT QUẢ

Đặc điểm dân số nghiên cứu

Trong nghiên cứu các đối tượng nghiên cứu nam chiếm 79,1%, với tuổi trung bình là 61,96 thấp nhất là 28 và cao nhất là 87 tuổi.

Kết quả mô bệnh học sinh thiết xuyên thành phế quản

Bảng 1. *Kết quả mô bệnh học STXTPQ u phổi ngoại vi*

	Lành tính		Ung thư phế quản	
Phân loại	**n**	**%**	**n**	**%**
Viêm mạn tính	13	37.14	21	60
Lao	1	2.86		

Kết quả sinh thiết theo đường kính tổn thương

Bảng 2. *Kết quả STXTPQ chẩn đoán u phổi ngoại vi theo đường kính*

U phổi ngoại vi		Kích thước u (cm)				Tổng
		Không XĐ	< 2	2 - 4	>4	
STXTPQ	K	5 (23.8%)	1 (4.8%)	6 (28.6%)	9 (42,9%)	21 (100%)
	Viêm	2	1	4	6	13
	Viêm đh	0	0	0	1	1

Trong nhóm chẩn đoán dương tính qua STXTPQ thì nhóm có kích thước u >4cm có tỉ lệ cao nhất 42.9%, thấp nhất là nhóm có kích thước < 2m chiếm 4,8%.

Bảng 3. *Kết quả sinh thiết xuyên thành ngực (STXTN) theo kích thước tổn thương*

U phổi ngoại vi		Kích thước u (cm)				Tổng
		Không XĐ	< 2	2 - 4	>4	
STXTN	Không ST	5	1	6	10	22
	K	1 (10%)	0 (0%)	4 (40%)	5 (50%)	10 (100%)
	Viêm	1	0	0	1	2
	Viêm đh	0	1	0	0	1

Có 13 bệnh nhân được STXTN trong đó có 10 bệnh nhân ung thư và 2 bệnh nhân viêm mạn và 1 bệnh nhân viêm đặc hiệu (lao).

Từ bảng 2 và bảng 3 có

Bảng 4. *Kết quả STXTPQ chẩn đoán ung thư phổi ngoại vi theo kích thước tổn thương*

U phổi ngoại vi	Đường kính tổn thương(cm)								Tổng
	< 2		2< u < 4		>4		Không xđ		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
UTPQ	1	**3.23**	10	**32.26**	14	**45.16**	6	**19.35**	31
Lành tính	1	**25**	0	0	2	50	1	25	4
Sinh thiết (+)	1	3.23	6	19.35	9	**29.03**	5	16.13	21
Sinh thiết (-)	0	0	4	12.9	5	16.13	1	3.23	10

Trong tổng số 31 ca được chẩn đoán ung thư phổi qua 2 phương pháp STXTPQ và STXTN thì nhóm u nào càng có kích thước lớn thì tỉ lệ dương tính càng cao. Cũng tương tự khi xét riêng kết quả STXTPQ.

Màu sắc bệnh phẩm STXTPQ

U phổi ngoại vi		Màu sắc bệnh phẩm			
		Đen	Hồng	Đen + hồng	Không XĐ
STXTPQ	K	**4**	**4**	**8**	**5**
	Viêm	1	1	7	4
	Viêm đặc hiệu	0	1	0	0

Bệnh phẩm sinh thiết có thể gặp các màu sắc khác nhau: Đen, hồng, hoặc đen hồng. Tuy nhiên chẩn đoán dương tính xuất hiện có ở tất cả các nhóm màu sắc bệnh phẩm, và không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa màu sắc bệnh phẩm với kết quả chẩn đoán qua sinh thiết xuyên thành phế quản.

Tai biến STXTPQ

Tai biến	n	%	Xử trí
Không	29	82.28	
Chảy máu	5	14.86	Cầm máu cơ học + bơm 2ml adrenalin0,01%
Tràn khí	1	2.86	Nghỉ ngơi

Tai biến chảy máu chiếm tỉ lệ 14.28 %, tràn khí chiếm 2.86%, cũng phù hợp với y văn tỉ lệ tràn khí có thể gặp 5 - 5,5%. Các trường hợp đều không cần can thiệp bằng phẫu thuật hoặc đặt ống dẫn lưu.

BÀN LUẬN

Sinh thiết xuyên thành phế quản qua nội soi phế quản ống mềm là một phương pháp lấy bệnh phẩm u phổi ngoại vi cho hiệu quả chẩn đoán cao, an toàn, rẻ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 35 bệnh nhân cho hiệu quả chẩn đoán dương tính 62.86% trong đó ung thư phổi 60%, lao phổi 2.86%. Kết quả của chúng tôi cao tương đương của các tác giả Vũ Thị Dịu (2016) 56,7%[5] trong đó lao chiếm 30%, ung thư 10%, tổn thương phổi kẽ 13,3%, xơ phổi 1 Bn là 3,3%. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Hồng (2008) thì cho kết quả chẩn đoán là 42,31%[10] kết quả của chúng tôi cao hơn, tuy nhiên cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ, cần phải tiến hành với cỡ mẫu lớn hơn ở một nghiên cứu khác để tính được độ nhạy độ đặc hiệu của phương pháp này.

Hiệu quả chẩn đoán đạt được tỉ lệ thuận với kích thước khối u, khối u có kích thước càng lớn khả năng sinh thiết đúng u càng cao.

Màu sắc bệnh phẩm có thể gặp: màu đen, màu hồng, hoặc hỗn hợp màu sắc, nhưng không ảnh hưởng tới kết quả chẩn đoán bệnh.

Chúng tôi nhận thấy kỹ thuật sinh thiết xuyên thành phế quản cho hiệu quả chẩn đoán cao mà tỉ lệ tai biến thấp. Trong nghiên cứu gặp 6 trường hợp tai biến chiếm 17.72.%, tuy nhiên chỉ là tai biến nhẹ (tràn khí số lượng ít và ra máu ít < 10ml/24 giờ, không phải can thiệp gì nhiều. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Hồng (2008) là 17,31%[10]. Và cao hơn nghiên cứu của Vũ Thị Dịu và cs (2007) là 10%[5].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ung thư phổi (2016) Ung thư học – Nhà xuất bản Y học- Bộ môn Ung thư Đại học Y Hà Nội.
2. Nguyễn Chi Lăng (1990), Nghiên cứu soi phế quản ống mềm tại bệnh viện Lao Phổi trung ương, Luận án Tiến sỹ Y khoa, Trường đại học Y Hà Nội.
3. Trần Văn Ngọc (1999), Sinh thiết phế quản và xuyên thành phế quản mù qua soi phế quản ống mềm trong chẩn đoán bệnh lý hô hấp, Luận án tiến sỹ, Cơ sở dữ liệu toàn văn [luanan.nlv.gov/luanan].
4. Ngô Thế Hoàng và cộng sự (2008), Nghiên cứu vai trò sinh thiết xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của X quang trong chẩn đoán u phổi ngoại biên, Hội hô hấp Thành phố Hồ Chí Minh 15/9/2015 [hoihohaptphcm.org/chuyên đề/bệnh – phổi/ 191].
5. Vũ Thị Dịu (2016), Sinh thiết xuyên thành phế quản qua nội soi phế quản ống mềm trong chẩn đoán một số bệnh ở phổi.
6. Sevim và Cs (2016), Transbronchial biopsy: Our experience in 5 years [journalagent.com].
7. Prasoon Jain, Mehta (2013) Transbronchial Lung Biopsy, Interventional Bronchoscopy: A Clinical Guide, Respiratory Medicine 10, Business Media New York.
8. Yong Huang và Cs (2014) Transbronchial lung biopsy and pneumothorax, *Journal of thoracic disease V6* (Suppl 4) [ncbi.nlm.nih.gov].
9. S. Panchabhai and C. Mehta (2015) Historical Perspective of Bronchoscopy, *Annals of the American thoracic Society* vol.12, No. 5.
10. Nguyễn Thị Diệu Hồng (2008) Giá trị của sinh thiết xuyên thành phế quản trong chẩn đoán một số bệnh phổi, Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
11. PGS. TS Ngô Quý Châu và cộng sự (2007) Nội soi phế quản, nhà xuất bản Y học.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ VINORELBINE - CISPLATIN TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IB - IIIA

TRẦN ĐÌNH ANH[1], NGUYỄN THỊ HƯƠNG GIANG[2], NGUYỄN THỊ BÍCH PHƯỢNG[3], TRẦN VĂN THUẤN[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Vinorelbine - Cisplatin trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IB - IIIA.*

Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng bao gồm 66 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB - IIIA được điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Vinorelbine - Cisplatin sau phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2019.*

Kết quả: *Tuổi trung bình là 56,94, tỷ lệ nam: nữ = 2,67:1. Có 22 (33,3%) bệnh nhân giai đoạn IB; 35 (53,0%) bệnh nhân giai đoạn II; và 9 (13,6%) bệnh nhân giai đoạn III. Thể mô bệnh học chiếm tỷ lệ cao nhất là ung thư biểu mô tuyến (76,3%).Trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) 33,40 ± 2,87 tháng. Giai đoạn bệnh (p = 0,008) và chỉ số toàn trạng ECOG (p = 0,045) là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với DFS. Độc tính trên hệ huyết học gặp ở 66,67% trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu chiếm 61,2% (hạ BC trung tính độ 3,4 chiếm 28,8 %). Các độc tính ngoài hệ huyết học bao gồm: mệt mỏi (90,9%); nôn,buồn nôn (79,1%); tiêu chảy (4,5%); tăng AST/ALT (18,2 %); tăng creatinin (1,5%), độc tính thần kinh (3%).*

Từ khóa: *Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), vinorelbine, cisplatin, hóa chất bổ trợ ung thư phổi không tế bào nhỏ.*

ABSTRACT

Objectives: *Evaluating the result of adjuvant chemotherapy vinorelbine plus cisplatin in completed resected NSCLC IB - IIIA.*

Patients and Methods: *Descriptive study of 66 patients with stage IB - IIIA resesected non – small - cell lung cancer were received adjuvant vinorelbine plus cisplatin chemotherapy from K hospital, 01/2016 to 6/2019.*

Results: *The mean age of 56,94 years old, ratio male : female = 2,67:1. 22 (33,3%) patients had stage IB disease, 35 (53,0%) had stage II, and 9 (13,6%) had stage IIIA disease. The major histological type was adenocarcinoma (76,3%). Mean of disease free survival was 33,40 ± 2,87 months. Stage (p=0,008) and the ECOG performance status (p = 0,045) are independent prognostic factors. Chemotherapy caused hematologic toxic effects in 66,67% of patients including neutropenia in 61,2% and grade 3,4 neutropenia in 28,8%. Nonhematologic toxic effects of chemotherapy were fatigue (90,9%); nausea, vomiting (79,1%); diarrhea (4,5%); AST/ALT elevation (18,2%); creatinine elevation (1,5%); neurotoxic (3%).*

Keywords: *Non-small-cell lung cancer (NSCLC), vinorelbine, cisplatin, adjuvant chemotherapy NSCLC.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong 3 ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phạm vi toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2018, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 chỉ sau ung thư gan với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở cả hai giới là 21,7. Ước tính khoảng 23.000 trường hợp mới mắc và 21.000 ca tử vong mỗi năm[1].

Ung thư phổi được chia thành 2 nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ (chiếm khoảng 10 - 15%) và

[1] ThS.BSNT. Đại học Y Hà Nội
[2] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Nội 2 - Bệnh viện K
[3] ThS.BS. Khoa Nội 1 - Bệnh viện K
[4] GS.TS. Giám đốc - Bệnh viện K

ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN, chiếm khoảng 85%)[1].

Điều trị UTPKTBN bao gồm các phương pháp chính: phẫu thuật, hóa chất và xạ trị. Hóa trị bổ trợ được chỉ định cho các bệnh nhân giai đoạn IB - IIIA sau phẫu thuật triệt căn. Qua các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh phác đồ Vinorelbine kết hợp Cisplatin với các phác đồ trước đó như Cisplatin đơn chất hoặc Cisplatin kết hợp với Etoposide hoặc với một Vinca ancaloid khác, phác đồ hai thuốc Vinorelbine – Cisplatin vượt trội hơn. Các thử nghiệm pha III đã chứng minh những ưu thế của phác đồ kết hợp Vinorelbine với Cisplatin trong điều trị bổ trợ ở các bệnh nhân UTPKTBN cho kết quả thấy kéo dài thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ[2].

Chính vì vậy, phác đồ Vinorelbine – Cisplatin đã trở thành phác đồ được chấp nhận trên thế giới trong điều trị bổ trợ UTPKTBN. Tại Việt Nam, phác đồ đã được đưa vào áp dụng điều trị trong thực hành lâm sàng từ những năm gần đây. Tuy nhiên, cho tới nay ít có báo cáo nào tại nước ta về hiệu quả cũng như độ an toàn của phác đồ. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài "Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ vinorelbine-cisplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB - IIIA" với hai mục tiêu:

Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Vinorelbine - Cisplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB - IIIA.

Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ đối với nhóm bệnh nhân trên.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

66 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB - IIIA được điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Vinorelbine - Cisplatin sau phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện K từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán UTP giai đoạn IB - IIIA theo phân loại AJCC lần thứ 7 năm 2010.

Chẩn đoán mô bệnh học là UTPKTBN theo phân loại WHO 2015.

Bệnh nhân toàn trạng tốt PS 0 – 2.

Không mắc bệnh ung thư khác.

Không có chống chỉ định điều trị hóa chất.

BN đã được PT triệt căn.

Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Vinorelbine - Cisplatin.

Chấp nhận, tham gia nghiên cứu, có hồ sơ lưu trữ thông tin đầy đủ.

Từ 01/2016 đến tháng 12/2018 chúng tôi lựa chọn được 66 bệnh nhân theo các tiêu chuẩn trên.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp chống chỉ định điều trị với thuốc như suy gan, suy thận, hoặc dị ứng với các thành phần của thuốc.

Phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú.

BN mắc ung thư thứ 2.

Có các bệnh cấp tính và mạn tính trầm trọng khác.

Bệnh nhân từ chối hợp tác, không theo dõi được.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.

Các bước tiến hành

Bước 1*:* Lựa chọn đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn.

Bước 2: Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Vinorelbine - Cisplatin:

- Vinorelbine 25 - 30mg/m^2 TM ngày 1 và 8.
- Cisplatin 80mg/m^2 TM ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. Vinorelbine đường uống có thể thay thế vinorelbine đường tĩnh mạch với liều tương đương 60 - 80mg/m^2

Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

- Đánh giá thời gian sống thêm: Thời gian sống thêm không bệnh (DFS).
- Đánh giá các độc tính của thuốc theo tiêu chuẩn CTCAE 4.0.

Thu thập và xử lý số liệu

Nhập số liệu, làm sạch, mã hóa số liệu: Dùng phần mềm SPSS 16.0.

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh trung bình: Test ANOVA ($p < 0,05$). So sánh tỷ lệ: Test Chi square ($p<0,05$). Phương pháp ước lượng tỷ lệ sống thêm: Kaplan-Meier. So sánh đường cong sống thêm: Kiểm định Log rank ($p<0,05$). Phân tích đa biến: phương pháp Cox.

KẾT QUẢ

Chúng tôi thu thập được 66 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn theo đầy đủ liệu trình và đánh giá được. Kết quả thu được như sau:

Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng*

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	20	23,6
Nữ	1	3,6
Tuổi		
< 40	1	1,5
40 - 49	7	10,6
50 - 59	36	54,5
≥ 60	22	33,3
Mô bệnh học		
UTBM tuyến	55	76,3
UTBM vảy	6	9,1
UTBM TB lớn	3	4,5
Khác	2	3,0
Giai đoạn bệnh		
IIB	12	18,2
IIIA	9	13,6
Tổng	**66**	**100**

Nhận xét:

Bệnh nhân nam chiếm chủ yếu với 72,7% (48/66). Tỷ lệ nam: nữ là 2,67:1.

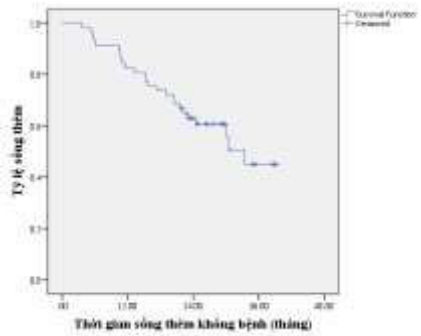
Trong các nhóm mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (76.3%). Ngoài 3 thể mô bệnh học chính trên, nghiên cứu ghi nhận 1 trường hợp UTBM hỗn hợp tuyến vẩy và 1 trường hợp UTBM típ ruột của phổi.

Bệnh nhân giai đoạn IB chiếm tỷ lệ 33.3%, giai đoạn II chiếm 53%, giai đoạn IIIA chiếm 13.6%.

Kết quả điều trị

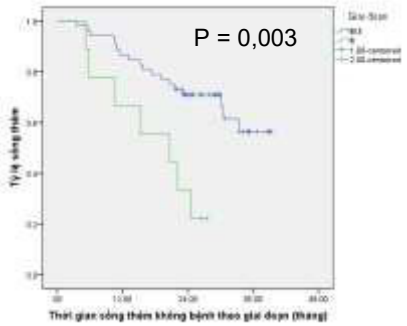
Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm không bệnh



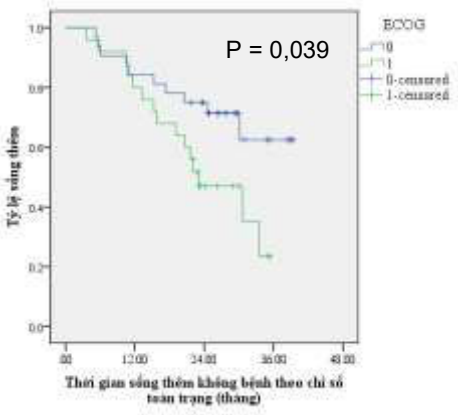
Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) trung bình là 29,10 ± 1,63 tháng.

Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn



Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA thấp hơn so với nhóm giai đoạn IB, II. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

Thời gian sống thêm không bệnh theo chỉ số toàn trạng



Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm có di căn hạch thấp hơn so với nhóm không có di căn hạch. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng sống thêm

Bảng 2. *Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm*

	Phân tích đa biến	
	HR (95% CI)	**p**
ECOG		
0 vs 1	0,42 (0,18 - 0,98)	0,045
Kích thước u		
< 3cm vs ≥ 3cm	0,79 (0,25 - 2,43)	0,676
Tình trạng di căn hạch		
N0 vs N1,2	0,87 (0,33 - 2,30)	0,784

Thể mô bệnh học		
UTBM tuyến vs Khác	1,19 (0,39 - 3,65)	0,765
Giai đoạn bệnh		
IB vs II vs IIIA	0,38 (0,19 - 0,77)	0,008

Nhận xét: Giai đoạn bệnh (p=0,008) và chỉ số toàn trạng ECOG (p=0,45) là các yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm không bệnh.

Tác dụng không mong muốn

Bảng 2. *Tác dụng không mong muốn*

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	N	%	N	%	n	%	N	%	N	%
Ngoài huyết học										
Nôn, buồn nôn	14	20,9	20	29,9	17	25,4	11	16,4	4	6,0
Tiêu chảy	63	94	1	1.5	2	3	0	0,0	0	0,0
Dị ứng	66	100	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tăng men gan	54	80,6	5	7,5	4	6,0	2	3,0	1	1,5
Tăng creatinine	63	94,0	1	1,5	0	0,0	2	3,0	0	0,0
Thần kinh ngoại vi	64	97	2	3,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Huyết học										
Hạ HST	43	64,2	22	32,8	1	1,5	0	0,0	0	0,0
Hạ BC	36	53,7	17	25,4	11	16,4	1	1,5	1	1,5
Hạ BCH	26	38,8	9	13,4	12	17,9	12	17,9	7	10,4
Hạ TC	66	100	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Nhận xét:

Các độc tính của phác đồ hay gặp nhất là hạ bạch cầu hạt với 61,2%. Nôn, buồn nôn 79,1% và hạ HST 45,8%. Hạ bạch cầu hạt độ III, IV chiếm 28,1%. Các tác dụng phụ lên gan, thận, thần kinh ít gặp, chủ yếu độ I và II. Có 1 bệnh nhân có độc tính tăng men gan độ IV.

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Nhóm tuổi hay gặp nhất ở cả 2 giới là 50 - 59 tuổi chiếm 34.5%. Tuổi trung bình là 56.94 tuổi, nhỏ nhất là 36 tuổi, lớn nhất là 69 tuổi. Bệnh nhân nam chiếm chủ yếu với 72.7% (48/66), bệnh nhân nữ chiếm 27.3% (18/66). Tỷ lệ nam: nữ là 2.67:1. đặc điểm quần thể nghiên cứu khá tương đồng với các nghiên cứu tương tự khác trên thế giới như thử nghiệm JBR.10, ANITA, IALT hay nghiên cứu phân tích gộp LACE[2,3,4,5].

Đặc điểm mô bệnh học, UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (76,3%), tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Shukuya và Winton[6,7]. Ngược lại, trong thử nghiệm ANITA và phân tích gộp LACE, thể mô bệnh học chiếm tỷ lệ cao nhất là UTBM vảy (58% và 49%)[2,4]. Bệnh nhân giai đoạn IB chiếm tỷ lệ 33.3%, giai đoạn II chiếm 53%, giai đoạn IIIA chiếm 13.6%. Nhóm bệnh nhân ở giai đoạn IIIA cũng chiếm tỷ lệ thấp nhất như nghiên cứu của Shukuya[6].

Kết quả điều trị

Đánh giá thời gian sống thêm: Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) trung bình là 33,40 ± 2,67 tháng. Kết quả này thấp hơn so với thử nghiệm ANITA, thời gian sống thêm không bệnh trong thử nghiệm ANITA ở nhóm điều trị hóa chất bổ trợ đạt 36.3 tháng (đối với nhóm chứng là 20.7 tháng)[4]. Thử nghiệm JBR.10 kết luận: hóa chất bổ trợ kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tái phát đáng kể so với không điều trị. Trung vị sống thêm bệnh không tái phát của nhóm chỉ theo dõi sau phẫu thuật đạt 46,7 tháng; đối với nhóm điều trị hóa chất bổ trợ, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu chưa đạt được trung vị sống thêm. Như vậy, thời gian sống thêm không bệnh của bệnh nhân điều trị Vinorelbine - Cisplatin trong thử nghiệm JBR.10 cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Có thể lý giải một phần sự khác biệt này do bệnh nhân được lựa chọn vào thử nghiệm JBR.10 chỉ ở giai đoạn I và II, khác với thử nghiệm ANITA và nghiên cứu của chúng tôi[4,7]. Theo phân tích gộp LACE, điều trợ bổ trợ Vinorelbine - Cisplatin giúp kéo dài thời gian sống thêm không bệnh (DFS) đáng kể đối với các bệnh

nhân ung thư phổi giai đoạn II, III; tuy nghiên nó không mang lại lợi ích có ý nghĩa thống kê đối với giai đoạn I. Cũng trong nhánh khác của thử nghiệm LACE đối với các phác đồ bổ trợ khác (LACE-other), có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về DFS ở các bệnh nhân giai đoạn IB ở nhóm được điều trị hóa chất bổ trợ so với chỉ theo dõi sau mổ[2].

Chúng tôi cũng tiến hành phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh và một số yếu tố khác như: giai đoạn bệnh, tình trạng di căn hạch, kích thước u… Kết quả cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không bệnh (DFS) theo giai đoạn bệnh, với p = 0.003, cụ thể: thời gian sống thêm không bệnh của nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA thấp hơn đáng kể so với nhóm giai đoạn IB, II. Kết quả này tương đồng với thử nghiệm ANITA, trong đó, nhóm bệnh nhân giai đoạn I,II có thời gian sống thêm không bệnh cao hơn so với nhóm bệnh nhân giai đoạn III, với p = 0,001[4]. Thời gian sống thêm không bệnh thấp hơn ở các nhóm bệnh nhân có kích thước u ≥ 3cm, có di căn hạch về giá trị tuyệt đối. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Một số tác dụng phụ của phác đồ

Các độc tính của phác đồ hay gặp nhất là hạ bạch cầu hạt với 61,2%, nôn, buồn nôn 79,1% và hạ HST 45,8%. Hạ bạch cầu hạt độ III, IV chiếm 28,1%. Tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ hạ bạch cầu lên tới 80%, dữ liệu lấy từ phân tích gộp LACE[2].

Các tác dụng phụ lên gan, thận, thần kinh ít gặp, chủ yếu độ I và II. Có 1 bệnh nhân có độc tính tăng men gan độ IV.

Tổng hợp từ các nghiên cứu khác về phác đồ Vinorelbine - Cisplatin, tác dụng phụ đáng ngại nhất của phác đồ này là hạ bạch cầu, tỷ lệ hạ bạch cầu cao hơn đáng kể so với các phác đồ bổ trợ khác[2]. Tuy nghiên, các nghiên cứu cũng đưa ra kết luận rằng độc tính của phác đồ này là có thể chấp nhận được.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 66 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB - IIIA được điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Vinorelbine - Cisplatin sau phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện K từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2019, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng: Tuổi trung bình 6,94 tuổi (36 - 69 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 2,67/1. Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (76,3%), tiếp đến là ung thư biểu mô vảy (9,1%) và ung thư biểu mô tế bào lớn (4,5%). Bệnh nhân giai đoạn IB chiếm tỷ lệ 33,3%, giai đoạn II chiếm 53,0% và giai đoạn IIIA chiếm 13,6%.

- Kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn: thời gian sống thêm không bệnh (DFS) 33,4 ± 2,87 tháng. Giai đoạn bệnh (p=0,008), chỉ số toàn trạng ECOG (p=0,045) là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm không bệnh. Hạ bạch cầu trung tính (61,2%) và nôn (79,1%) là các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của phác đồ Vinorebine - Cisplatin. Hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4 chiếm 28,1%. Các độc tính khác ít gặp, thường chỉ ở mức độ nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GS.TS Trần Văn Thuấn Ung thư phổi không tế bào nhỏ. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 92 - 105.
2. Douillard J.-Y., Tribodet H., Aubert D. và cộng sự. (2010). Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. J Thorac Oncol, 5(2), 220 - 228.
3. Pepe C., Hasan B., Winton T.L. và cộng sự. (2007). Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR. 10. J Clin Oncol, 25(12), 1553 - 1561.
4. Douillard J.- Y., Rosell R., De Lena M. và cộng sự. (2006). Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB - IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 7(9), 719 - 727.
5. Le Chevalier T., Dunant A., Arriagada R. và cộng sự. (2008). Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol, 26(15 - suppl), 7507 - 7507.
6. Shukuya T., Takahashi T., Tamiya A. và cộng sự. (2009). Evaluation of the safety and compliance of 3 - week cycles of vinorelbine on days 1 and 8 and cisplatin on day 1 as adjuvant chemotherapy in Japanese patients with completely resected pathological stage IB to IIIA non-small cell lung cancer: a retrospective study. Jpn J Clin Oncol, 39(3), 158 - 162.

   Winton T., Livingston R., Johnson D. và cộng sự. (2005). Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non - small - cell lung cancer. N Engl J Med, 352(25), 2589 - 2597.

KẾT QUẢ LÂU DÀI MỔ NỘI SOI VÀ MỔ MỞ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ U TRUNG THẤT ÁC TÍNH

HUỲNH QUANG KHÁNH[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Cho đến nay đã có nhiều báo cáo điều trị thành công các u lành tính ơ trung thất bằng phẫu thuật nội soi. Với những u ác tính, việc xem xét, e ngại khả năng cắt không trọn vẹn khối u đã làm cho một số phẫu thuật viên miễn cưỡng trong việc thực hiện phẫu thuật nội soi trong điều trị. Tuy nhiên, với những lợi điểm mà nội soi mang lại cũng như những kinh nghiệm trong phẫu thuật nội soi, nói lên rằng chúng ta nên sử dụng phẫu thuật nội soi trong một số u trung thất ác tính có thể cắt trọn được với mục đích điều trị. Chúng tôi báo cáo những kinh nghiệm trong việc thực hiện phẫu thuật nội soi điều trị các u trung thất ác tính với kết quả theo dõi lâu dài.*

Phương pháp nghiên cứu: *Đây là nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu. Chúng tôi so sánh hai nhóm mổ mở và mổ nội soi cho các bệnh nhân có u ác tính trung thất. Tất cả các bệnh nhân u trung thất ác tính có chỉ định phẫu thuật được thực hiện bởi phẫu thuật nội soi hay mổ mở. Từ tháng 7/2010 - 7/2013 tại Khoa Ngoại Lồng ngực bệnh viện Chợ Rẫy có 209 bệnh nhân u trung thất được phẫu thuật, trong đó có 85 bệnh nhân có u ác tính ở trung thất được đưa vào nghiên cứu. Trong số này có 64 bệnh nhân u tuyến ức không có nhược cơ, còn lại 21 bệnh nhân là các u ác tính khác của trung thất. Theo dõi kết quả dài hạn đến tháng 3/2019.*

Kết quả: *Chúng tôi phân tích 85 bệnh nhân u ác tính trung thất được mổ điều trị. Nhóm mổ nội soi 36 trường hợp, nhóm mổ mở 45 trường hợp. Không có tử vong hay trường hợp nào phải chuyển từ mổ nội soi sang mổ mở. Kết quả sớm: Kích thước u trung bình (cm) 8,44 ± 3,01 (Mở) so với 7,47 ± 2,31 (NS), p=0,108. Thời gian mổ trung bình (phút) 124,79 ± 50,79 (Mở) so với 84,58 ± 41,23 (NS), p < 0,0001. Lượng máu mất trung bình (ml) 235,10 ± 307,72 (Mở) so với 59,58 ± 59,58 (NS), p = 0,001. Thời gian hậu phẫu (ngày) 7,95 ± 2,43 (Mở) so với 5,22 ± 1,39 (NS), p< 0.0001. Thời gian lưu ống dẫn lưu trung bình (ngày) 3,26 ± 0,93 (Mở) so với 2,08 ± 0,28 (NS), p <0.0001. Điểm đau sau mổ 5,79 ± 1,80 (Mở) so với 3,80 ± 1,61 (NS), p < 0,0001. Tỉ lệ biến chứng 10,2% (Mở) so với 0,0% (NS). Kết quả trung hạn: có 2 trường hợp u tái phát trong quá trình theo dõi trung bình 39 tháng ở nhóm mổ nội soi. Kết quả lâu dài giữa nhóm mổ nội soi và mổ mở là tương đồng. U tuyến ức có tỉ lệ sống sau 5 năm là 84,3% còn các u ác tính khác tỉ lệ sống còn sau 5 năm là 21,7%.*

Kết luận: *Kết quả ngắn hạn cho thấy phẫu thuật nội soi có khả năng cắt trọn các u trung thất. Kết quả chỉ ra rằng so với mổ mở thì phẫu thuật nội soi cắt trọn các u trung thất ác tính có nhiều lợi điểm như: thời gian mổ ngắn, ít mất máu, thời gian hậu phẫu ngắn, thời gian lưu ống dẫn lưu màng phổi ngắn, điểm đau sau mổ ít hơn. Tỉ lệ biến chứng ở nhóm mổ nội soi ít hơn. Theo dõi lâu dài giữa nhóm mổ nội soi và mổ mở là tương đồng. Các u tuyến ức có tiên lượng tốt hơn các u ác tính khác.*

Từ khóa: *Phẫu thuật nội soi lồng ngực, Phẫu thuật nội soi lồng ngực hỗ trợ, U tuyến ức U trung thất ác tính.*

ABSTRACT

Long - term oncological outcome of videothoracoscopic versus open in malignant mediastinal tumors

Background: *Many successful attempts at VTS to remove benign mediastinal tumors have been reported in the literature. With regard to malignant tumors, considering the possibility of the incomplete resection, most thoracic surgeons are reluctant to perform VTS resection. However, with the advancement in video - equipment and greater experience gained by VTS enthusiasts, it is appropriate to say that we should try to use VTS to remove some resectable malignant tumors with a curative intention. We report our experience of video thoracoscopic removal of malignant mediastinal tumors with long - term oncological out come.*

Methods: *This was a prospective cohort study. We compared patients undergoing mediastinal tumors resection for malignant tumors by either VTS or open methods. All patients with suspected mediastinal tumors*

[1] TS.BS. Khoa Ngoại lồng ngực - Bệnh viện Chợ Rẫy

suitable for operation were surveyed and informed about the procedure of video thoracoscopic surgery (VTS) and the comparison between the conventional operation and VTS. From July 2010 to July 2013 at Thoracic Surgery Department Cho Ray hospital, there were 209 patients with mediastinal tumors resection, in there 85 patients with malignant tumors were included in this study. 64 patients were included due to thymoma without myasthenia gravis, and 21 patients were included due to other malignant mediastinal tumors. Follow up long - term to Mar - 2019.

Results: *We analyzed 85 patients with malignant mediastinal tumors resection (VTS: 36, OPEN: 45). None of operative mortality observed or none of VTS was converted to open procedures. The mean tumor size (cm) was 8,44 ± 3,01 (OPEN) versus 7,47 ± 2,31 (VTS), p= 0,108. The mean operation time (min) was 124,79 ± 50,79 (OPEN) versus 84,58 ± 41,23 (VTS), p< 0,0001. The mean blood loss (ml) 235,10 ± 307,72 (OPEN) versus 59,58 ± 59,58 (VTS), p=0,001. The mean postoperation time (day) was 7,95 ± 2,43 (OPEN) versus 5,22 ± 1,39 (VTS), p< 0.0001. The mean chest tube duration (day) was 3,26 ± 0,93 (OPEN) versus 2,08 ± 0,28 (VTS), p < 0.0001. The mean pain score postoperative was 5,79 ± 1,80 (OPEN) versus 3,80 ± 1,61 (VTS), p < 0,0001. Complication rates were 10,2% (OPEN) versus 0,0% (VTS). The mid - term results: there were two cases recurences during the mean follow - up of 39 months in VTS group. The result of Long - term follow up is the same between two groups. But the 5 years survival rate of thymoma (84,3%) is better than other malignant tumors (21,7%).*

Conclusions: *The short - term results support the feasibility of VTS in managing technically resectable mediastinal tumors. The results confirm that VTS malignant mediastinal tumors resection is associated with a statistically significant shorter operation time, less blood loss, shorter post-operation time, shorter chest tube duration, less postoperative pain score than in OPEN group. Complication rates are less in VTS than in OPEN group. The long - term prognosis for the malignant lesions is the same open vs VTS. The 5 years survival rate of thymoma is better than other malignant mediastinal tumors.*

Keywords: *Video thoracoscopic surgery - VTS, Video - assisted thoracoscopic surgery - VATS, Thymoma, Malignant mediastinal tumors.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

U trung thất là một bệnh lý ở trung thất, bao gồm tất cả các khối u lành tính và ác tính, bẩm sinh và mắc phải, các khối u tiên phát và thứ phát, trong đó 60% là các u tuyến ức, u thần kinh, và các nang lành tính, 30% là u tế bào lympho, u quái trung thất.

Phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản và hiệu quả đối với hầu hết các u trung thất. Phần lớn các phẫu thuật viên thống nhất cần phải chỉ định mổ sớm các khối u lành tính và các nang ở trung thất vì tỉ lệ ung thư hóa các u nang lành tính ở trung thất khá cao tới 37 - 41%.

So với mổ mở kinh điển thì phẫu thuật nội soi lồng ngực ngày nay là một lựa chọn trong các bệnh lý lồng ngực và dần dần trở thành một phương pháp tiêu chuẩn trong điều trị tổn thương trong trung thất. Cho đến nay đã có nhiều báo cáo điều trị thành công các u lành tính ở trung thất bằng phẫu thuật nội soi. Với những u ác tính, việc xem xét, e ngại khả năng cắt không trọn vẹn khối u đã làm cho một số phẫu thuật viên miễn cưỡng trong việc thực hiện phẫu thuật nội soi trong điều trị. Tuy nhiên, với những lợi điểm mà nội soi mang lại cũng như những kinh nghiệm trong phẫu thuật nội soi, nói lên rằng chúng ta nên sử dụng phẫu thuật nội soi trong một số u trung thất ác tính có thể cắt trọn được với mục đích điều trị. Chúng tôi báo cáo sơ bộ những kinh nghiệm trong việc thực hiện phẫu thuật nội soi điều trị các u trung thất ác tính.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Chúng tôi phân tích một nghiên cứu đoàn hệ có so sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả giữa hai phương pháp mổ trong điều trị u trung thất nguyên phát.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đoàn hệ tiền cứu 209 trường hợp u trung thất được phẫu thuật điều trị bằng phẫu thuật nội soi hay mổ mở (trong đó có 85 trường hợp có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là u ác tính). Thời gian: Từ 07/2010 đến 07/2013 tại khoa Ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy. Theo dõi kết quả dài hạn đến tháng 3/2019.

Các bệnh nhân được chẩn đoán u trung thất, được hội chẩn khoa có chỉ định mổ, việc quyết định mổ nội soi hay mổ mở do hội chẩn quyết định. Chúng tôi chỉ quan sát thu thập số liệu, phân tích kết quả, không can thiệp vào quá trình điều trị của khoa.

Chỉ định mổ nội soi hay mổ mở u trung thất của khoa dựa trên một số đặc điểm chung sau: vị trí u, kích thước u, loại u, giải phẫu bệnh u, mức độ chèn ép, xâm lấn của u với cấu trúc xung quanh. Trên cơ

sở đó việc chọn mổ nội soi điều trị u trung thất cho các u chưa có xâm lấn, chèn ép các cơ quan xung quanh. Việc chọn mổ mở cho các u trung thất có các tiêu chí như trên và một số trường hợp u trung thất có chèn ép tĩnh mạch chủ trên. Tuy nhiên trong nghiên cứu này để cho hai nhóm bệnh tương đồng, chúng tôi chỉ chọn các trường hợp mổ mở u trung thất chưa có chèn ép tĩnh mạch chủ trên vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Lâm sàng: Các bệnh nhân có chẩn đoán u trung thất chưa có hội chứng trung thất trên lâm sàng, chưa có di căn hạch thượng đòn.

Trên hình ảnh CT ngực có cản quang: Có hình ảnh u trung thất chưa có xâm lấn vào các cơ quan quan trọng trong trung thất như: tim, mạch máu lớn, khí quản, phế quản, thực quản. Hoặc hình ảnh các nang trung thất.

Chúng tôi chỉ chọn các trường hợp sau mổ có kết quả giải phẫu bệnh là u tuyến ức hoặc là u ác tính đưa vào phân tích nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhược cơ.

U trung thất thứ phát do lao hoặc ung thư nơi khác di căn đến.

Bướu giáp thòng vào trung thất.

U thực quản.

U khí quản.

U trung thất có kèm theo các phẫu thuật khác như: U phổi, kén khí phổi, tràn dịch màng tim, tràn dịch màng phổi.

Phương pháp tiến hành

Các bệnh nhân được khám lâm sàng và cận lâm sàng để xác định chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh. Chẩn đoán u trung thất chủ yếu dựa trên lâm sàng và CT ngực có cản quang. Các yếu tố trước mổ cần đánh giá như: tuổi, giới, kích thước u.

Bệnh nhân mê nội khí quản 2 nòng, thông khí một phổi.

Nhóm mổ nội soi

Nội soi hoàn toàn (VTS): sử dụng 3 lỗ trocar (2 trocart 10mm, 1 trocar 5mm). Hay nội soi hỗ trợ (VATS): sử dụng 1 trocar 10mm, 1 trocar 5mm, đường mở hỗ trợ 3 - 4cm). Khi cần đưa các dụng cụ hỗ trợ như trong mổ mở vào để thao tác, cầm nắm…

Chuyển mổ mở: Mở rộng vết mổ ngực. Khi đánh giá mổ nội soi không thực hiện được (do u quá lớn không có khoảng trống thao tác, hay có biến chứng không xử trí được qua nội soi như: tổn thương mạch máu lớn, tổn thương khí phế quản, thực quản, tim…).

Bóc tách u ra khỏi tổ chức xung quanh, cắt cầm máu các mạch máu bằng dao đốt siêu âm hay clip các mạch máu lớn. Tránh tổn thương thần kinh hoành, các tổ chức xung quanh như mạch máu lớn, khí phế quản. Nếu có tổn thuơng phổi do u dính nhiều, sẽ cắt bằng stapler hay khâu phổi. Trường hợp u lớn cần dụng cụ mổ mở hỗ trợ sẽ dùng đường mổ hỗ trợ. Với u nang trung thất có thể chọc hút dịch trong u rồi bóc tách lấy trọn u. Với u đặc hay u hỗn hợp sau khi bóc tách cắt u, lấy u ra ngoài qua lỗ trocar 10, hay cắt nhỏ u cho vào bao bệnh phẩm lấy ra qua lỗ trocar 10. Dẫn lưu màng phổi sau mổ qua lỗ trocar 10.

Nhóm mổ mở

Mở ngực đường bên (tùy vị trí u ở bên nào) hoặc mở xương ức (khi u trung thất trước ở cả hai bên lồng ngực). Các bước phẫu thuật cũng tương tự nhóm mổ nội soi.

Ghi nhận các yếu tố: thời gian mổ, lượng máu mất trong mổ, thời gian hậu phẫu, thời gian lưu ống dẫn lưu màng phổi, các biến chứng, thang điểm đau sau mổ. Kết quả trung hạn và dài hạn, tỉ lệ sống còn sau 5 năm.

KẾT QUẢ

Không có tử vong hay biến chứng lớn trong cả hai nhóm, và không có trường hợp nào chuyển từ mổ nội soi sang mổ mở. Tuổi trung bình 44,30 ± 15,15 trong nhóm mổ nội soi và 43,52 ± 15,47 trong nhóm mổ mở (P=0,86). Có 50 nam/ 63 nữ trong nhóm mổ nội soi và 49 nam/47 nữ trong nhóm mổ mở (P=0,327).

Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu về kết quả giải phẫu bệnh sau mổ

Bảng 1. *Đặc điểm giải phẫu bệnh sau mổ*

Đặc điểm	Nhóm NS n = 113	Nhóm mổ mở n = 96	Tổng n = 209
Phân loại u lành-ác			
U lành tính	77 (68,1%)	47 (49,0%)	124 (59,3%)
U ác tính	36 (31,9%)	49 (51,0%)	85 (40,7%)

Phân loại Masaoka trong u tuyến ức	(n = 29)	(n = 35)	(n = 64)
Giai đoạn I	23 (79,3%)	20 (57,1%)	43 (67,2%)
Giai đoạn II	3 (10,3%)	8 (22,9%)	11 (17,2%)
Giai đoạn III	3 (10,3%)	6 (17,1%)	9 (14,1%)
Giai đoạn IV	0 (0,0%)	1 (2,9%)	1 (1,6%)

Nhận xét:

Về phân loại u lành tính, ác tính. U lành tính chiếm đa số (59,3%), u ác tính chiếm ít hơn (40,7%).

Đặc điểm giải phẫu bệnh nhóm u ác tính

Bảng 2. *Đặc điểm giải phẫu bệnh nhóm u ác tính*

Loại U	Mổ NS	Mổ mở	Tổng
U tuyến ức	29	35	64 (75,3%)
Lymphoma	5	3	8 (9,4%)
Ung thư trung thất nguyên phát	1	5	6 (7,1%)
U tế bào mầm	0	3	3 (3,5%)
U tế bào thần kinh nội tiết	0	3	3 (3,5%)
Sarcoma sụn	1	0	1 (1,2%)
Tổng	**36**	**49**	**85 (100%)**

Nhận xét:

U tuyến ức chiếm đa số (75,3%), kế đến là lymphoma (9,4%), ung thư trung thất nguyên phát (7,1%), u tế bào mầm (3,5%), u tế bào thần kinh nội tiết (3,5%), và cuối cùng là sarcoma sụn (1,2%). Tất cả các trường hợp u tuyến ức đều có khả năng xâm lấn nên phải được xem là ác tính.

So sánh các đặc điểm trong, sau mổ giữa hai nhóm

Bảng 3. *So sánh các đặc điểm trong u ác tính*

Đặc điểm	Nhóm mổ NS (n = 36)	Nhóm mổ mở (n = 49)	p*
Kích thước u			
Kích thước u trung bình	7,47 ± 2,31	8,44 ± 3,01	0,108
Các đặc điểm trong mổ			
Thời gian mổ trung bình	84,58 ± 41,23	124,79 ± 50,79	0,000
Lượng máu mất trung bình trong mổ	59,58 ± 59,58	235,10 ± 307,72	0,001
Các đặc điểm sau mổ			
Thời gian hậu phẫu trung bình	5,22 ± 1,39	7,95 ± 2,43	0,000
Thời gian lưu ống dẫn lưu trung bình	2,08 ± 0,28	3,26 ± 0,93	0,000
Thời gian chích thuốc giảm đau trung bình	3,80 ± 1,61	5,79 ± 1,80	0,000
Điểm đau trung bình	4,88 ± 1,42	6,72 ± 1,47	0,000

(*): t test

Nhận xét:

Kích thước u trung bình trong nhóm mổ nội soi có nhỏ hơn trong nhóm mổ mở, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (P lớn hơn 0,05). Các kết quả trong và sau mổ trong nhóm mổ nội soi tốt hơn trong nhóm mổ mở với khác biệt có ý nghĩa thống kê (các P nhỏ hơn 0,05).

Kích thước u giữa hai nhóm không khác biệt, tuy nhiên thời gian mổ, lượng máu mất, thời gian hậu phẫu, điểm đau sau mổ nhóm mổ nội soi tốt hơn nhóm mổ mở.

So sánh kết quả giữa hai nhóm

Bảng 4. *So sánh kết quả giữa hai nhóm trong u ác tính*

Đặc điểm	Nhóm mổ NS (n = 36)	Nhóm mổ mở (n = 49)	p*
Kết quả sớm			
Tốt	36 (100%)	44 (89,8%)	0,142
Trung bình	0 (0,0%)	4 (8,2%)	
Xấu	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
Kết quả theo dõi 6 tháng	(n = 31)	(n = 43)	
Tốt	29 (93,5%)	42 (97,7%)	0,479
Tái phát	1 (3,2%)	0 (0,0%)	
Mất theo dõi	1 (3,2%)	1 (2,3%)	
Kết quả theo dõi 12 tháng	(n = 27)	(n = 39)	
Tốt	23 (85,1%)	37 (94,9%)	0,307
Tái phát	1 (3,7%)	0 (0,0%)	
Mất theo dõi	3 (11,1%)	2 (5,1%)	
Kết quả trung hạn			
Tốt	31 (86,1%)	47 (95,9%)	0,167
Trung bình	2 (5,6%)	0 (0,0%)	
Mất theo dõi	3 (8,3%)	2 (4,1%)	

(*): Kiểm chi bình phương

Nhận xét:

Kết quả sớm trong nhóm mổ mở có 8,2% kết quả trung bình, 2% kết quả xấu tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p >0,05). Kết quả theo dõi trong nhóm mổ nội soi có 3,2% tái phát sau 6 tháng, 3,7% tái phát sau 12 tháng tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p >0,05).

Không có khác biệt về kết quả sớm và kết quả theo dõi ở hai nhóm mổ mở và mổ nội soi.

Theo dõi dài hạn đến 3/2019

Nhóm u tuyến ức: 64 trường hợp mổ u tuyến ức.

Nhóm nội soi: 29 trường hợp

Tốt: 24 trường hợp.

Tái phát: 2 trường hợp, trong đó 1 trường hợp mổ lại, mổ mở do u tái phát xâm lấn. Trường hợp này trước đó thuộc giai đoạn III. Còn 1 trường hợp tái phát, hóa trị, do giải phẫu bệnh là carcinoma tuyến ức, sau mổ bệnh nhân không hóa trị.

Mất theo dõi: 3 trường hợp (không liên lạc được).

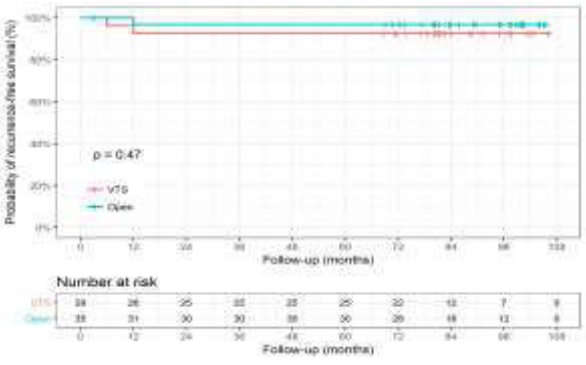
Nhóm mổ mở: 35 trường hợp

Tốt: 30 trường hợp.

Tái phát: 1 trường hợp, hội chẩn hóa trị. Trường hợp này là carcinoma tuyến ức. Do sau mổ bệnh nhân không đồng ý hóa trị. Khi tái phát mới chấp nhận hóa trị.

Mất theo dõi: 4 trường hợp (không liên lạc được).

Tỉ lệ sống còn sau 5 năm hai nhóm 54/64 (84,3%).



Biểu đồ 1. *Kaplan - Meier*

Nhóm u ác trung thất khác: 23 trường hợp mổ u ác tính khác

Nhóm nội soi: 9 trường hợp

Tốt: 2 trường hợp.

Tái phát, hóa trị lại 2 trường hợp.

Tử vong: 2 trường hợp.

Mất theo dõi: 3 trường hợp (không liên lạc được).

Nhóm mổ mở: 14 trường hợp

Tốt: 3 trường hợp.

Tái phát: 3 trường hợp, hội chẩn hóa trị lần 2.

Tử vong: 3 trường hợp.

Mất theo dõi: 5 trường hợp (không liên lạc được).

Tỉ lệ sống còn sau 5 năm hai nhóm 5/23 (21,7%).

BÀN LUẬN

Đặc điểm u ác tính trong nhóm mổ nội soi

Trong nghiên cứu này có 85 trường hợp u ác tính, trong đó mổ nội soi có 36 trường hợp, mổ mở có 49 trường hợp. Trong nhóm mổ nội soi: U tuyến ức 29 trường hợp, lymphoma 5 trường hợp, ung thư trung thất nguyên phát 1 trường hợp, sarcoma sụn 1 trường hợp. Trong đó u tuyến ức chiếm đa số.

Tất cả các trường hợp u tuyến ức đều có khả năng xâm lấn nên phải được xem là ác tính. U tuyến ức, là loại u trung thất phát triển chậm, khi được điều trị ở giai đoạn sớm bệnh nhân có nhiều cơ may sống lâu dài. Phẫu thuật, xạ trị, hóa trị đều có vai trò nhất định trong quản lý bệnh. Trong đó phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn là phương pháp chủ đạo trong điều trị u tuyến ức. Trong khi mổ, phẫu thuật viên đánh giá sự xâm lấn của u và đánh dấu các vùng nghi ngờ để chỉ dẫn cho các nhà giải phẫu bệnh kiểm tra về vi thể. Cắt bỏ toàn bộ tuyến ức mở rộng được khuyến cáo trong tất cả các trường hợp. Các bệnh nhân được cắt bỏ toàn bộ khối u có tiên lượng tốt nhất và phẫu thuật viên nên cố gắng làm điều này khi có thể[1,7,3].

Các u còn lại như: lymphoma, ung thư trung thất nguyên phát và sarcoma sụn rất nhạy với hóa trị, nên vai trò phẫu thuật là lấy tối đa khối lượng u để tránh chèn ép trung thất và gửi mô u xác định giải phẫu bệnh. Việc theo dõi và điều trị tiếp theo phối hợp với khoa ung bướu để điều trị hóa trị.

So sánh các đặc điểm trong, sau mổ giữa hai nhóm mổ nội soi và mổ mở cho thấy kích thước u hai nhóm không khác biệt, tuy nhiên thời gian mổ, lượng máu mất, thời gian hậu phẫu, điểm đau sau mổ nhóm mổ nội soi tốt hơn.

So sánh kết quả sớm

So sánh kết quả sớm giữa hai nhóm mổ nội soi và mổ mở cho thấy, kết quả sớm ở nhóm mổ nội soi tốt (100%), còn ở nhóm mổ mở tốt (89,8%), trung bình (8,2%). Kết quả này có khác biệt nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (p = 0,142).

So sánh kết quả theo dõi

Sau 1 tháng, sau 3 tháng: kết quả hai nhóm mổ mở và nội soi như nhau.

Sau 6 tháng: kết quả ở nhóm mổ nội soi có 1 trường hợp tái phát, trong khi ở nhóm mổ mở không có tái phát. Khác biệt không có ý nghĩa (p = 0,479).

Sau 12 tháng: kết quả ở nhóm mổ nội soi có 1 trường hợp tái phát, trong khi ở nhóm mổ mở không có tái phát. Khác biệt không có ý nghĩa (p = 0,307).

Như vậy trong các u ác tính trung thất, mổ nội soi có kết quả tốt hơn mổ mở về thời gian mổ, lượng máu mất, thời gian hậu phẫu, điểm đau sau mổ. Tuy nhiên kết quả sớm và theo dõi ở hai nhóm không có khác biệt.

Bàn về u tuyến ức

Liên quan u tuyến ức với kết quả giữa hai nhóm

Trong nghiên cứu này, mổ nội soi ở nhóm u ác tính chủ yếu là u tuyến ức và có 2 trường hợp tái phát trong nhóm mổ nội soi đều thuộc về u tuyến ức. Do vậy chúng tôi muốn phân tích sâu thêm về vai trò mổ nội soi trong điều trị u tuyến ức.

Trong phẫu thuật u tuyến ức, có một số nguyên tắc[2,3]:

Tránh thực hiện phẫu thuật sinh thiết nếu như việc đánh giá u tuyến ức là có thể mổ được.

Mục đích của phẫu thuật là cắt bỏ hoàn toàn các tổn thương bao gồm cắt bỏ hoàn toàn tuyến ức.

Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn có thể đòi hỏi việc cắt bỏ các cấu trúc lân cận bao gồm màng ngoài tim, các mạch máu lớn.

Trong quá trình cắt bỏ tuyến ức, nên kiểm tra bề mặt màng phổi để tìm các di căn màng phổi.

Có nhiều cách phân loại u tuyến ức như bảng phân loại Masaoka, bảng phân loại TNM và giai đoạn, bảng phân loại của tổ chức y tế thế giới năm 1999. Nhưng cho đến nay hệ thống xếp giai đoạn của Masaoka cho u tuyến ức vẫn có ý nghĩa trên lâm sàng về điều trị và tiên lượng. Đánh giá sống thêm 5 năm toàn bộ cho các giai đoạn I, II, III và IV lần lượt như sau: 90%, 90%, 60%, < 25%. Và 10 năm cho các giai đoạn I, II, III lần lượt là: 80%, 80%, 30%[1,5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu bệnh nhân ở giai đoạn I và II. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Chúng tôi so sánh với các nghiên cứu khác của J W Chung, Yu-Jen Cheng. Cũng cho thấy rằng chủ yếu bệnh nhân ở giai đoạn I và II, không có sự khác biệt giữa nhóm mổ nội soi và nhóm mổ mở[4,5].

Bảng 5. *So sánh kết quả phân loại Masaoka với tác giả khác*

Masaoka	N	Nhóm mổ NS	Nhóm mổ mở	p
J. W. Chung	70	25	45	>0,05
Giai đoạn I	48	18	30	
Giai đoạn II	15	6	9	
Giai đoạn III	5	0	5	
Giai đoạn IV	2	1	1	
Yu-Jen Cheng	22			>0,05
Giai đoạn II		12	10	
H. Q. Khánh	64	29	35	
Giai đoạn I	43	23	20	
Giai đoạn II	11	3	8	0,266
Giai đoạn III	9	3	6	
Giai đoạn IV	1	0	1	

Nghiên cứu của tác giả J W Chung, cho thấy thời gian mổ trung bình giữa hai nhóm mổ nội soi 117 ± 48 phút và mổ mở 70,0 ± 23,6 phút không khác biệt, chỉ có thời gian lưu ống dẫn lưu mổ nội soi 1,84 ± 0,94 ngày và mổ mở 3,62 ± 2,04 ngày có khác biệt (p< 0,001); thời gian nằm viện trung bình mổ nội soi 3,4 ± 1,3 ngày và mổ mở 6,4 ± 2,5 ngày có khác biệt (p< 0,001)[5].

Nghiên cứu của Tác giả Yu- Jen Cheng, lượng máu mất trung bình trong nhóm mổ nội soi 119,2 ± 70,6ml ít hơn so với nhóm mổ mở 238,5 ± 110,2ml khác biệt có ý nghĩa (p=0,006). Thời gian mổ nội soi 193,3 ± 79,6 phút tương tự với mổ mở 207,5 ± 85,8 phút không khác biệt (p=0,692). Thời gian lưu dẫn lưu khoang màng phổi trung bình nhóm mổ nội soi 4,2 ± 2,1 ngày và nhóm mổ mở 4,6 ± 2,1 ngày không khác biệt (p=0,702). Thời gian hậu phẫu trung bình nhóm mổ nội soi 6,8 ± 2,3 ngày và nhóm mổ mở 8,9 ± 4,4 ngày không khác biệt (p = 0,157)[4].

Tác giả Odaka M., nghiên cứu so sánh mổ nội soi cắt u tuyến ức với mổ mở cho 40 bệnh nhân u tuyến ức không nhược cơ ở giai đoạn I và giai đoạn II (với 22 bệnh nhân trong nhóm mổ nội soi và 18 bệnh nhân trong mổ mở). Tác giả ghi nhận: lượng máu mất trong mổ giữa hai nhóm không khác biệt với 100,6ml ở nhóm mổ nội soi và 208,1ml ở nhóm mổ mở (p = 0,0513). Tuy nhiên thời gian nằm viện trung bình ở nhóm mổ nội soi là 4,6 ngày ít hơn so với nhóm mổ mở là 11,2 ngày, khác biệt có ý nghĩa (p< 0,0001). Không có biến chứng quan trọng nào được ghi nhận trong mổ cũng như sau mổ ở cả hai nhóm[6].

Các tác giả cũng ghi nhận, trong mổ nội soi thời gian mổ, lượng máu mất có khác nhau tùy tác giả nhưng thời gian hậu phẫu ít hơn so với nhóm mổ mở.

So sánh kết quả sớm giữa hai nhóm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả sớm ghi nhận tốt 100% các trường hợp ở nhóm mổ nội soi, còn ở nhóm mổ mở tốt 97,1%, xấu 2,9%. Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa (p = 0,359).

Nghiên cứu của tác giả J W Chung, cho thấy có 3 trường hợp biến chứng ở nhóm mổ mở, không có trường hợp nào biến chứng ở nhóm mổ nội soi không khác biệt (p>0,05)[5].

Các nghiên cứu đều ghi nhận kết quả sớm ở nhóm mổ nội soi tốt hơn, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa.

Điều trị hỗ trợ sau mổ

Điều trị u tuyến ức dựa theo giai đoạn và khả năng mổ được hay không[2,,3].

Giai đoạn I: Được điều trị với mục đích triệt căn bằng phẫu thuật đơn thuần, điều trị hỗ trợ bằng xạ trị, hóa trị là không cần thiết. Theo dõi hàng năm bằng chụp cắt lớp lồng ngực.

Giai đoạn II: Điều trị triệt căn bằng phối hợp các phương pháp. Sau khi phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn. Đánh giá mô bệnh học sẽ quyết định thái độ điều trị tiếp:

Nếu diện cắt không còn tổn thương vi thể: Xạ trị tại chỗ, không hóa trị.

Nếu diện cắt có tổn thương vi thể: Xạ trị hậu phẫu cho trường hợp u tuyến ức. Xạ trị và hóa trị bổ trợ nếu là ung thư biểu mô tuyến ức.

Nếu diện cắt còn tổn thương đại thể: Xạ trị và có thể hóa trị.

Giai đoạn III: Bệnh nhân được điều trị theo từng tình huống lâm sàng. Các bệnh nhân còn mổ được có thể đưa vào phẫu thuật rồi xạ trị và hóa trị tương tự gia đoạn II. Các bệnh nhân không mổ được có thể điều trị bằng hóa trị bổ trợ trước sau đó đánh giá lại. Các trường hợp tái phát tại chỗ: nên xem xét khả năng cắt bỏ trước khi hóa trị, xạ trị.

Giai đoạn IV: Các trường hợp di căn có thể xem xét hóa trị hoặc xạ trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điều trị hỗ trợ cho các bệnh nhân giai đoạn III, giai đoạn IV còn giai đoạn I và giai đoạn II sau mổ cắt trọn u chỉ theo dõi. Ở nhóm mổ nội soi: không điều trị 27 trường hợp (93,1%), có 3 trường hợp bệnh nhân giai đoạn III sau mổ có chỉ định xạ trị, tuy nhiên chỉ có 2 trường hợp (6,9%) tham gia điều trị xạ trị. Tuy nhiên trong nhóm không điều trị, có 2 trường hợp tái phát (1 trường hợp bệnh nhân giai đoạn II được mổ lại và hóa trị, 1 trường hợp bệnh nhân giai đoạn III lúc đầu không tham gia xạ trị, khi tái phát phải hóa trị). Còn ở nhóm mổ mở: không điều trị 23 trường hợp (65,7%), có điều trị xạ trị 11 trường hợp (31,4%), hóa trị 1 trường hợp (2,8%), không có trường hợp nào mổ lại do u tái phát. Khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa (p = 0,078).

Nghiên cứu của tác giả J W Chung, cho thấy ở nhóm mổ nội soi sau mổ có 8 trường hợp (32%) xạ trị (1 trường hợp ở giai đoạn I, 6 trường hợp ở giai đoạn II, 1 trường hợp ở giai đoạn IV), không có trường hợp nào hóa trị hay mổ lại do u tái phát, còn trong nhóm mổ mở sau mổ có 20 trường hợp (44,4%) xạ trị (7 trường hợp ở giai đoạn I, 7 trường hợp ở giai đoạn II, 5 trường hợp ở giai đoạn III, 1 trường hợp ở giai đoạn IV), 2 trường hợp (4,4%) hóa trị, không có trường hợp nào phải mổ do u tái phát. Khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa (p > 0,05)[5].

Tác giả J W Chung, cho rằng phẫu thuật cắt trọn u là yếu tố cơ bản trong phẫu thuật u tuyến ức. Tuy nhiên trong nghiên cứu của ông cho thấy việc áp dụng xạ trị bổ trợ cho cả những trường hợp ở giai đoạn sớm: giai đoạn I có 8 trường hợp (1 trường hợp ở nhóm mổ nội soi, 7 trường hợp ở nhóm mổ mở), ở giai đoạn II có 13 trường hợp (6 trường hợp ở nhóm mổ nội soi, 7 trường hợp ở nhóm mổ mở). Ngoài ra ở giai đoạn III có 5 trường hợp, giai đoạn IV có 2 trường hợp cần xạ trị bổ trợ. Có 2 trường hợp điều trị hóa trị bổ trợ[5].

Nghiên cứu của Tác giả Yu- Jen Cheng điều trị 22 trường hợp u tuyến ức giai đoạn II (12 trường hợp mổ nội soi, 10 trường hợp mổ mở). Tác giả không điều trị xạ, hóa bổ trợ cho các trường hợp này[4].

Như vậy trong điều trị u tuyến ức việc sử dụng điều trị hỗ trợ ở nhóm mổ nội soi cũng tương tự như nhóm mổ mở.

So sánh kết quả theo dõi

Trong nghiên cứu về u tuyến ức ác tính, chúng tôi theo dõi đến thời điểm kết thúc nghiên cứu tháng 9/2013. Thời gian theo dõi trung bình 20,54 ± 10,62 tháng, ngắn nhất 2 tháng, lâu nhất 38 tháng. Ghi nhận kết quả, sau 3 tháng kết quả tốt ở cả 2 nhóm. Sau 6 tháng có 1 trường hợp tái phát ở nhóm mổ nội soi còn ở nhóm mổ mở không có tái phát. Sau 12 tháng có 1 trường hợp tái phát ở nhóm mổ nội soi, không có trường hợp nào tái phát ở nhóm mổ mở. Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,539 và p = 0,540). Phân tích 2 trường hợp tái phát này: 1 trường hợp u ở giai đoạn III, sau mổ bệnh nhân không tham gia điều trị xạ trị, sau 6 tháng u tái phát sau đó bệnh nhân được hóa trị và có kết quả tốt. Còn 1 trường hợp u ở giai đoạn II, sau mổ cắt trọn u theo dõi sau 12 tháng u tái phát được mổ lại và hóa trị sau đó, kết quả tốt.

Qua đó cho thấy, đối với nhóm mổ mở các u tuyến ức chưa ghi nhận tái phát ngay cả ở giai đoạn III hay giai đoạn IV, còn trong nhóm mổ nội soi có 2 trường hợp tái phát. Điều này có khác biệt, nhưng không có ý nghĩa thống kê. Cần có thời gian theo dõi lâu hơn và số lượng bệnh nhân nhiều hơn.

Tác giả Chung J.W., nghiên cứu 70 trường hợp u tuyến ức (25 trường hợp mổ nội soi, 45 trường hợp mổ mở) không ghi nhận trường hợp nào tái phát trong thời gian theo dõi từ 5,5 đến 78,6 tháng (trung bình 51,7 ± 15,8 tháng). Tỉ lệ không tái phát ước tính sau 2 năm, 5 năm, 7 năm ở nhóm mổ nội soi là 100%, 96% và 96%. Ở nhóm mổ mở tương ứng là 98%, 95% và 95%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ sống còn ước tính sau 2 năm, 5 năm, 7 năm ở nhóm mổ nội soi là 100%, 100% và 100%. Còn ở nhóm mổ mở là 98%, 87% và 77%. Khác biệt có ý nghĩa (p = 0,033)[5].

Nghiên cứu của Tác giả Yu - Jen Cheng theo dõi trung bình 33,9 ± 19,7 tháng (từ 5,2 đến 63,5 tháng) điều trị 22 trường hợp u tuyến ức giai đoạn II, không điều trị xạ, hóa bổ trợ. Ghi nhận không có trường hợp nào tái phát. Thời gian sống còn trung bình ở nhóm mổ nội soi và nhóm mổ mở là 32,3 ± 22,0 tháng và 35,8 ± 17,5 tháng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,686)[4].

Như vậy đối với các trường hợp u tuyến ức giai đoạn I và giai đoạn II. Mổ nội soi có nhiều lợi điểm về kết quả trong, sau mổ hơn so với mổ mở. Kết quả sớm và trung hạn giữa 2 nhóm không khác biệt.

Chúng tôi theo dõi đến 3/2019. Kết quả sau sống còn 5 năm giữa hai nhóm tương đồng. Tỉ lệ sống còn sau 5 năm đạt 84,3%. Như vậy với u tuyến ức, phẫu thuật mang lại hiệu quả cao, tỉ lệ sống còn sau 5 năm rất cao.

Bàn về mổ nội soi với các loại u ác tính khác

Trong nghiên cứu này, cho thấy u tuyến ức chiếm đa số. Trong đó nhóm mổ nội soi chỉ có 5 trường hợp lymphoma, 1 trường hợp ung thư trung

thất nguyên phát, 1 trường hợp sarcoma sụn. Còn nhóm mổ mở có 3 trường hợp lymphoma, 5 trường hợp ung thư trung thất nguyên phát, 3 trường hợp u tế bào mầm, 3 trường hợp u tế bào thần kinh nội tiết. Các trường hợp này u đáp ứng tốt với hóa trị nên sau mổ được hội chẩn khoa ung bướu điều trị hóa trị phối hợp. Cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, không ghi nhận trường hợp nào tái phát.

Tại cơ sở chúng tôi nghiên cứu, không thực hiện việc lấy mẫu mô bệnh học trước mổ nên phẫu thuật cũng là phương pháp lấy mô bệnh học. Như vậy, vai trò mổ nội soi và cả mổ mở là lấy trọn u làm giảm khối lượng tế bào u và lấy u xác định mô bệnh học. Việc điều trị hỗ trợ sau mổ là cần thiết.

Chúng tôi theo dõi đến 3/2019. Kết quả sau sống còn 5 năm giữa hai nhóm tương đồng. Tuy nhiên tỉ lệ số còn sau 5 năm của cả hai nhóm là 21,7% là khá thấp.

KẾT LUẬN

Kết quả ngắn hạn cho thấy phẫu thuật nội soi có khả năng cắt trọn các u trung thất. Kết quả chỉ ra rằng so với mổ mở thì phẫu thuật nội soi cắt trọn các u trung thất ác tính có nhiều lợi điểm như: thời gian mổ ngắn, ít mất máu, thời gian hậu phẫu ngắn, thời gian lưu ống dẫn lưu màng phổi ngắn, điểm đau sau mổ ít hơn. Tỉ lệ biến chứng ở nhóm mổ nội soi ít hơn. Theo dõi lâu dài giữa nhóm mổ nội soi và mổ mở là tương đồng. Tuy nhiên các u tuyến ức có tiên lượng sống còn sau 5 năm tốt hơn các u ác tính khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Công Minh (2011), "Quan điểm ung thư học trong điều trị u tuyến ức và bệnh nhược cơ". Tạp chí ung thư học Việt Nam, 3, tr. 170 - 176.
2. Nguyễn Công Minh (2011) "Quan điểm ung thư học trong điều trị u tuyến ức và bệnh nhược cơ", Những tiến bộ mới trong điều trị bệnh nhược cơ. Nhà Xuất Bản Y Học, Chi nhánh TP. Hồ Chí Minh, tr. 123 - 151.
3. Ahmad U., Detterbeck C. F. (2014) "Diagnostic Evaluation of Anterior Mediastinal Masses and Clinical and Surgical Approach to Thymic Tumors via Sternotomy", Mastery of Cardiothoracic Surgery. Lippincott Williams & Wilkin, Philadelphia, USA, pp. 124 - 133.
4. Cheng Y.J., Kao E.L., Chou S.H. (2005), "Videothoracoscopic Resection of Stage II Thymoma: Prospective Comparison of the Results between Thoracoscopy and Open Methods.". American College of Chest Physicians, 128, pp. 3010 - 3012.
5. Chung J. W., Kim H. R., Chun M. S., Kim Y. H., Park S. I., Kim S. R.,Lee D. H. (2012), "Long-term Results of Thoracoscopic Thymectomy for Thymoma without Myasthenia Gravis". The Journal of International Medical Research, 40, pp. 1973 - 1981.
6. Odaka M., Akiba T., Hiramatsu M., Matsudaira H., et al (2010 Apr), "Unilateral Thoracoscopic Subtotal Thymectomy for The Treatment of Stage I and II Thymoma". Eur J Cardiothorac Surg, 37, (4), pp. 824-826.
7. Pierre R. Theodore., David Jablons. (2010) "Thoracic Wall, Pleura, Mediastinum, & Lung. Current Diagnosis & Treatment: Surgery, Thirteenth edition". The McGraw-Hill Companies, Inc., USA.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI TRUNG THẤT SINH THIẾT Ở BỆNH NHÂN CÓ HỘI CHỨNG CHÈN ÉP TĨNH MẠCH CHỦ TRÊN

NGÔ QUỐC HƯNG[1]

TÓM TẮT

Nội soi trung thất sinh thiết từ đường cổ được Carlene báo cáo lần đầu tiên năm 1959. Cho đến ngày nay, nội soi trung thất được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bản chất các khối u vùng trung thất và được áp dụng rộng rãi. Tuy vậy, những báo cáo về kết quả và tính khả thi của nội soi trung thất sinh thiết trên bệnh nhân có hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên (TMCT) còn khá ít.

***Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu mô tả cắt ngang có nhóm chứng. Từ 10/2010 đến 02/2015, chúng tôi nghiên cứu được 81 BN được phẫu thuật nội soi trung thất sinh thiết, được chia làm 2 nhóm, Nhóm 1: 42 BN không có hội chứng chèn ép TMCT, nhóm 2: 39 có hội chứng chèn ép TMCT.*

***Kết quả:** Chúng tôi ghi nhận kết quả như sau: có sự tương đồng giới tính giữa 2 nhóm, nhóm 2 có tuổi trung bình cao hơn (51.7 ± 12.6 vs 39.7 ± 17.9, p = 0.03). Trên CTScan ngực: nhóm 2 có kích thước u lớn hơn (8.67 ± 3.0 vs 3.77 ± 2.1, p = 0.006), xâm lấn mạch máu (p = 0.001) và có giới hạn không rõ (p = 0.001) nhiều hơn nhóm 1. Về bản chất khối u, nhóm 1 chủ yếu là hạch (32/42 TH), nhóm 2 chủ yếu là u trung thất (35/39 TH). Về phẫu thuật, ghi nhận khả năng sinh thiết trọn ở nhóm 1 cao hơn (p = 0.001), có sự tường đồng giữa 2 nhóm về các yếu tố trong phẫu thuật: Thời gian phẫu thuật (p = 0.27), lượng máu mất (p = 0.71). Nhóm 2 có 1 TH chảy máu nhiều cần mở ngực cầm máu. Kết quả phẫu thuật: có sự tương đồng giữa 2 nhóm: thời gian thở máy (p = 0.21), số ngày nằm viện (p = 0.83) và tỉ lệ sinh thiết thất bại (p = 0.51).*

***Kết luận:** Nội soi trung thất sinh thiết ở BN có hội chứng chèn ép TMCT là khả thi, có độ an toàn và biến chứng thấp. Tỉ lệ sinh thiết thành công ở nhóm BN có chèn ép TMCT tương đương với các nhóm BN khác.*

***Từ khóa:** Nội soi trung thất, u trung thất, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên.*

SUMMARY

Results of mediastinoscopy in the patiet had superior vena cava syndrome

Mediastinoscopy was presented by Carlene in 1959. Thought now, mediastinoscopy was cosidered the "gold standard" to diagnosis pathology of the mediastinal mass. But, mediastinoscopy in the patien had superior vena cave syndrome (SVCS) is still a challenge.

***Method:** A retrospective study from 10/2010 to 02/2015 with compare 2 group: Group 1: 42 patients had not SVCS; Group 2: 39 patients had SVCS.*

***Results:** We found that the sex was the same in 2 group, group 2 had the mean age higher (51.7 ± 12.6 vs 39.7 ± 17.9, p = 0.03). In chest Ctscan, group 2 had size of tumor bigger (8.67 ± 3.0 vs 3.77 ± 2.1, p = 0.006), more invased strustures around (p = 0.001) and unclear margin (p = 0.001) than group 1. In the pathology, group 1 was a large of malignant and tuberculosis lymp nodes (32/42), beside that, group 2 was the most malignant thymoma (35/39). In the operation, we found that group 1 had the rate of completed biopsy more than group 2 (p = 0.001), but the time of operation (p = 0.27) and the blood loss (p = 0.71) were the same. We recognized that there was no different significantly between 2 group in: the time of mechanical ventilation support (p = 0.21), the days of hopitalized (p = 0.83) and the rate of biopsy failure (p = 0.51).*

***Conlusion:** Mediastinoscopy in the patient had SVCS were safe and efficiency. The rate of biopsy failure was the same another group.*

***Key word:** Mediastinoscopy, mediastinoma, superior vena cave syndrome.*

[1]TS.BS. Khoa Ngoại Lồng ngực - Bệnh viện Chợ Rẫy

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nội soi trung thất sinh thiết từ đường cổ được Carlene báo cáo lần đầu tiên năm 1959[1]. Cho đến ngày nay, nội soi trung thất được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bản chất các khối u vùng trung thất và được áp dụng rộng rãi[2]. Các khối u vùng trung thất thường có triệu chứng âm thầm. Người bệnh chỉ phát hiện khi u đã to và xâm lấn các cơ quan xung quanh gây các triệu chứng trên lâm sàng như: khó thở, ho ra máu… Các khối u vùng thất khi phát triển to sẽ gây chèn ép, xâm lấn các cấu trúc xung quanh, đặc biệt là tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch vô danh. Trên lâm sàng bệnh nhận sẽ có biểu hiện của hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên. Bệnh nhân sẽ xuất hiện các tuần hoàn bàng hệ, tăng tiết đàm nhớt, phù mặt… Tình trạng tuần hoàn bàng hệ này sẽ làm tăng mạch máu quanh khối u và vùng quanh khi quản. Từ đó làm tăng nguy cơ chảy máu trong nội soi trung thất sinh thiết. Ngoài ra tình trạng chèn ép tĩnh mạch chủ trên sẽ ảnh hưởng đến việc gây mê cho bệnh nhân. Theo các báo cáo, tỉ lệ biến chứng khoảng 1 - 2% và tỉ lệ thất bại khoảng 4 - 5%, độ nhạy và độ đặc hiệu cao trên 95%[3,4]. Hiện nay, nội soi trung thất sinh thiết đã được thực hiện tại các trung tâm lớn trong cả nước[5]. Tuy vậy, vẫn còn ít các báo cáo về vấn đề này và đặc biệt là việc thực hiện nội soi trung thất sinh thiết trên những bệnh nhân có tình trạng chèn ép tĩnh mạch chủ trên. Chính vì vậy chúng tôi đã thực hiện đề tài này nhằm đánh giá tính khả thi của nội soi trung thất trên những bệnh nhân có hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang có nhóm chứng từ 10/2010 đến 2/2015 tại Khoa Ngoại lồng ngực Bệnh viện Chợ Rẫy trên 81 bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật nội soi trung thất sinh thiết chẩn đoán.

Chúng tôi chỉ định nội soi trung thất sinh thiết cho bệnh nhân theo hình ảnh và tính chất khối choán chỗ trung thất.

Bệnh nhân được chẩn đoán u trung thất.

Bệnh nhân có hình ảnh CLĐT ngực u trung thất trước hay trung thất giữa xâm lấn cơ quan quan trọng trong trung thất.

Bệnh nhân có u trung thất xâm lấn kèm hạch vùng cổ hay vùng khác, đã sinh thiết nhưng vẫn chưa có chẩn đoán xác định.

Bệnh nhân được chẩn đoán u phổi có hạch trung thất vị trí hạch số 2, 4 (P, T), 7.

Bệnh nhân được chẩn đoán có hạch trung thất đơn thuần.

Bệnh nhân được chẩn đoán có hạch trung thất trên CLĐT ngực khi hạch trung thất lớn hơn 1cm và có nhiều hơn 2 hạch.

Bệnh nhân có thể có các hạch vùng khác đi kèm theo. Bệnh nhân có thể đã được sinh thiết hạch các vùng khác làm chẩn đoán nhưng chưa có kết quả giải phẫu bệnh.

Phương pháp phẫu thuật: Soi trung thất qua đường mở cổ: đưa ống soi trung thất qua vùng tam giác vô danh nằm giữa thân động mạch cánh tay đầu và động mạch cảnh trái, đi vào vùng trước khí quản và phía dưới quai động mạch chủ, các nhánh của động mạch chủ và tĩnh mạch vô danh. Đường vào này dùng để sinh thiết các u trung thất trước, u trung thất giữa, sinh thiết các hạch quanh khí quản và hạch dưới carina

Bệnh nhân được chẩn đoán có hội chứng tĩnh mạch chủ trên khi có 2 tiêu chuẩn:

Lâm sàng: Bệnh nhân có các dấu hiệu: Tuần hoàn bàng hệ trên thành ngực, phù mặt, phù 2 chi trên , tăng tiết đàm nhớt,...

CT scan: Có hình ảnh u xâm lấn, chèn ép làm tắc hoàn toàn tĩnh mạch chủ trên hoặc làm hẹp >50% lòng tĩnh mạch chủ trên.

Chúng tôi chia bệnh nhân thành 2 nhóm để phân tích:

Nhóm 1: 42 bệnh nhân không có hội chứng tĩnh mạch chủ trên.

Nhóm 2: 39 bệnh nhân có hội chứng tĩnh mạch chủ trên.

Tất cả các bệnh nhân đều được phẫu thuật bởi cùng một quy trình phẫu thuật nội soi trung thất sinh thiết và cùng một nhóm phẫu thuật viên. Các biến số thu thập bao gồm: Yếu tố nhân trắc học, biểu hiện lâm sàng, hình ảnh trên CT scan ngực có cản quang, đặc điểm phẫu thuật, thời gian thở máy sau mổ, thời gian nằm viện, biến chứng phẫu thuật và tỉ lệ sinh thiết thất bại của cả 2 nhóm bệnh nhân.

Các biến số được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các phép kiểm sử dụng là Chiquare test, Fisher test, T-test, ANOVA.

KẾT QUẢ

Từ 10/2010 đến 2/2015, chúng tôi ghi nhận 81 TH và chia làm 2 nhóm

Nhóm 1: 42 bệnh nhân không có hội chứng tĩnh mạch chủ trên.

Nhóm 2: 39 bệnh nhân có hội chứng tỉnh mạch chủ trên.

Chúng tôi nhận thấy không có khác biệt về giới tính giữa 2 nhóm. Nhóm 2 chủ yếu là u trung thất ác tính xâm lấn, nhóm 1 kết quả chủ yếu là hạch lao và hạch ác tính. Về độ tuổi, nhóm 2 có độ tuổi trung bình lớn hơn nhóm 1. Trên hình ảnh CT scan, chúng tôi thấy kích thước u lớn hơn, có tình trạng xâm lấn mạch máu nhiều hơn.

Bảng 1. *Đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm*

	Nhóm 1 (không) n = 42	Nhóm 2 n = 39	Tổng	p value
Giới tính				
Nam	32	28	60	0.652
Nữ	10	11	21	
Tuổi	39.7 ± 17.9	51.7 ± 12.6	46 ± 16.4	0.03
Lâm sàng				
Ho khan	28	19	47	0.102
Ho ra máu	1	7	8	0.019
Khó thở	5	14	19	0.011
Đau ngực	29	21	50	0.149
CT scan ngực				
Kích thước u	3.77 ± 2.1	8.67 ± 3.0	6.19 ± 3.5	0.006
Xâm lấn mạch máu	18	33	51	0.001
Chèn ép khí quản	11	35	46	0.001
Tăng quang sau bơm càn quang	40	38	78	0.308
Giới hạn không rõ	22	38	60	0.001
Giải phẫu bệnh				
U trung thất	9	35	44	0.001
Hạch ác tính	20	0	20	
Hạch lao	12	2	14	
Mô liên kết	1	2	3	

Về phẫu thuật, chúng tôi nhận thấy khả năng sinh thiết trọn mẫu mô cao hơn ở nhóm 1 (p = 0.001). Về các yếu tố khác trong phẫu thuật, chúng tôi thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về thời gian phẫu thuật, kích thước rạch da, mất máu trong mổ. Ở nhóm 2, 1 TH chảy máu nhiều khi sinh thiết do tổn thương thân động mạch cánh tay đầu bên phải cần mở xương ức cầm máu.

Bảng 2. *Đặc điểm phẫu thuật 2 nhóm*

	Nhóm 1	Nhóm 2	Tổng	p value
Khả năng sinh thiết				
Sinh thiết trọn	21	2	23	0.001
Sinh thiết 1 phần	18	40	58	
Thời gian phẫu thuật	77.3 ± 20.7	69.7 ± 19.9	73.7 ± 20.6	0.27
Kích thước rạch da	2.55 ± 0.6	2.95 ± 0.6	2.7 ± 0.7	0.57
Sinh thiết lạnh	4	9	13	0.39
Lượng máu mất	34.1 ± 9.5	39.7 ± 11.2	36.9 ± 10.7	0.71
Biến chứng				
Chảy máu		0	1	1

Tụ dịch vết mổ	1	1	2
Nhiễm trùng vết mổ	1	1	2

Kết quả phẫu thuật, chúng tôi ghi nhận có sự tương đồng giữa 2 nhóm về thời gian thở máy, thời gian nằm viện và tỉ lệ sinh thiết thất bại.

Bảng 3. *Kết quả phẫu thuật 2 nhóm*

	Nhóm 1	Nhóm 2	Tổng	p value
Thở máy sau mổ > 6h	2	5	7	0.21
Số ngày nằm viện	4.1 ± 0.4	5.2 ± 0.9	4.7 ± 0.6	0.83
Tỉ lệ sinh thiết thất bại	1	2	3	0.51

BÀN LUẬN

Nội soi trung thất từ đường cổ sinh thiết có khoảng không thao tác nhỏ vì vậy biến chứng chảy máu là thường gặp và nguy hiểm nhất. Các u vùng trung thất có tình trạng chèn ép hay xâm lấn tĩnh mạch chủ trên sẽ gây nên hội chứng tĩnh mạch chủ trên. Bệnh nhân sẽ xuất hiện những tuần hoàn bàng hệ vùng dưới da, vùng nền cổ và quanh khí quản. Điều này làm tăng nguy cơ chảy máu trong quá trình bóc tách và sinh thiết u. Tác giả Trương Thanh Thiết[6] ghi nhận biến chứng chảy máu trong mổ chiếm 5,4% trên nhưng bệnh nhân có tình trạng khối u dính vào các cấu trúc xung quanh và xâm lấn mạch máu.

Tác giả Ngô Quốc Hưng[7] báo cáo 170 TH nội soi trung thất sinh thiết cho thấy các yếu tố làm tăng nguy cơ chảy máu: Hội chứng chèn ép TMC trên (tăng gấp 16 lần), kích thước u >5cm (tăng 8,2 lần), xâm lấn cấu trúc xung quanh (tăng gấp 13 lần), tăng quang sau bơm càn quang (tăng gấp 9,2 lần) có ý nghĩa thống kê.

Chúng tôi ghi nhận ở nhóm 2, nhóm có hội chứng TMCT, có kích thước u lớn hơn (8.67 ± 3.0 vs 3.77 ± 2.1, p = 0.006), xâm lấn mạch máu (p = 0.001) và có giới hạn không rõ (p = 0.001) nhiều hơn nhóm 1. Tuy vậy, trong quá trình sinh thiết lượng máu mất của cả 2 nhóm là tương đương nhau và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (34.1 ± 9.5ml vs 39.7 ± 11.2ml, p = 0.71). Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận không có sự khác biệt thống kê giữa 2 nhóm về thời gian phẫu thuật (77.3 ± 20.7 phút vs 69.7 ± 19.9 phút, p = 0.21).

Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận có 1 TH có biến chứng chảy máu ở nhóm 2 do tổn thương thân động mạch cánh tay đầu cần mở xương ức cầm máu. Tác giả Jahangiri[8] nhận thấy người bệnh có hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên khi NSTT có biến chứng nhiều hơn, chủ yếu là chảy máu trong lúc sinh thiết. Nguyên nhân thường gặp là chảy máu do bóc tách và mốc giải phẫu bị đẩy lệch do u to chèn ép.

Tác giả Theodosios Dosios[9] nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu các bệnh nhân được nội soi trung thất sinh thiết, tác giả so sánh trên 39 trường hợp có chèn ép TMC trên với 367 bệnh nhân không có biểu hiện chèn ép TMC trên được nội soi trung thất sinh thiết ghi nhận kết quả: Ở nhóm bệnh nhân có chèn ép TMC trên, tỷ lệ biến chứng là 15,4%, trong đó biến chứng thường gặp là chảy máu chiếm 33,3%, kế đến là biến chứng tắc nghẽn khí quản chiếm 33,3%. Còn ở nhóm bệnh nhân không có tình trạng chèn ép TMC trên, tác giả ghi nhận tỷ lệ biến chứng là 1,1% với các biến chứng tương đối nhẹ là nhiễm trùng vết mổ và tổn thương dây thần kinh quặt ngược.

Trong nghiên cứu chúng tôi, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời gian thở máy sau mổ, thời gian nằm viện và tỉ lệ sinh thiết thất bại.

Tỉ lệ sinh thiết thất bại ở nhóm 2 là 2/39 TH. Điều này cũng tương tự như các nghiên cứu của Ngô Quốc Hưng[5] tỉ lệ sinh thiết thất bại là 4.7%. Tác giả Trương Thanh Thiết[6] và Porte[3] cũng ghi nhận tương tự, tỉ lệ thất bại 4%. Tác giả Hujala[11] và Ngô Quốc Hưng[7] nhận thấy khi u to xâm lấn, chèn ép mạch máu sẽ làm chảy máu trong lúc sinh thiết và làm giảm độ chính xác khi làm sinh thiết.

KẾT LUẬN

Nội soi trung thất sinh thiết ở bệnh nhân có hội chứng tĩnh mạch chủ trên là khả thi. Kết quả phẫu thuật và thời gian nằm viện là tương đồng với bệnh nhân không có hội chứng tĩnh mạch chủ trên. Nội soi trung thất ở bệnh nhân có hội chứng tĩnh mạch chủ trên an toàn, tỉ lệ thất bại thấp. Tuy nhiên, cần chú ý vấn đề chảy máu trong lúc sinh thiết ở nhữnh bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carlens E. (1959), "Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum". Dis Chest, 36, pp. 343 - 52.
2. Ahmad U., Detterbeck C.F (2014), "Diagnostic Evaluation of Anterior Mediastinal Masses and Clinical and Surgical Approach to Thymic Tumors via Sternotomy". Mastery of Cardiothoracic Surgery, Lippincott Williams & Wilkin, Philadelphia, USA, pp. 124 - 33.
3. Porte H et al (1998), "The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy". Eur J Cardiothorac Surg, 13 (2), pp. 196 - 9.
4. Lemaire A. et al (2006), "Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate". Ann Thorac Surg, 82 (4), pp. 1185 - 9.
5. Ngô Quốc Hưng, Vũ Hữu Vĩnh, Lê Nữ Thị Hòa Hiệp (2017), “Vai trò của nội soi trung thất từ đường cổ trong chẩn đoán bản chất các khối u và hạch vùng trung thất”, Tạp chí Phẫu Thuật Tim mạch và Lồng Ngực Việt Nam, (16), tr. 52 - 32.
6. Trương Thanh Thiết, Nguyễn Hoài Nam (2016), "Vai trò hiện nay của nội soi trung thất chẩn đoán bệnh lý hạch trung thất". Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 5(20), tr. 120 - 5.
7. Ngô Quốc Hưng, Vũ Hữu Vĩnh, Lê Nữ Thị Hoà Hiệp (2017) “Nội soi trung thất chẩn đoán: Các yếu tố ảnh hưởng kết quả phẫu thuật”, Tạp chí Y học Việt Nam, 1, 272 - 5.
8. Jahangiri M, Taggart DP, Goldstraw P (1993), "Role of mediastinoscopy in superior vena cava obstruction". Cancer, 71 (10), pp. 3006 - 8.
9. Dosios T. et al (2005), "Cervical Mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction". Chest, 128 (3), pp. 1551 - 6.
10. Mineo T. C., Ambrogi V., Nofroni I., Pistolese C. (1999), "Mediastinoscopy in superior vena cava obstruction: analysis of 80 consecutive patients". The Annals of Thoracic Surgery, 68 (1), pp. 223 - 6.
11. Hujala K. T., Sipilä J. I., Grénman R. (2001), "Mediastinoscopy-its role and value today in the differential diagnosis of mediastinal pathology". Acta Oncologica, 40 (1), pp. 79 - 82.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ TKI THẾ HỆ 2 (AFATINIB) UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

NGUYỄN THỊ THÁI HÒA[1], KHỔNG VĂN QUANG[2], NGUYỄN VĂN VIỆT[3], NGUYỄN THỊ HƯƠNG GIANG[4], NGUYỄN VĂN CAO[5], ĐOÀN THỊ TUYẾT[6], LÊ VĨNH GIANG[1], ĐINH KHẮC DŨNG[5], DƯƠNG KHÁNH CHI[5]

TÓM TẮT

Đột biến EGFR là đột biến thường gặp nhất trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Bệnh nhân mang đột biến thường gặp (đột biến thay thế L858R ở exon 21, đột biến mất điểm ở exon 19) có tỷ lệ đáp ứng tốt với EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs); với sống thêm không tiến triển và tỷ lệ đáp ứng khác biệt có ý nghĩa thống kê so với hóa trị bộ đôi.

***Mục tiêu:** Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và tác dụng không mong muốn của TKIs thế hệ II (Afatinib) bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR.*

***Phương pháp:** Can thiệp lâm sàng không đối chứng. 30 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIC - IV. Điều trị bước 1: Afatinib (Giotrif) liều 30 - 40mg/ngày.*

***Kết quả:** Đáp ứng hoàn toàn 3,3%; đáp ứng một phần 60%, bệnh ổn định 30%; bệnh tiến triển 6,7%. Nhóm đột biến thường gặp: Đáp ứng hoàn toàn 4,3%; đáp ứng một phần 52,2%, bệnh ổn định 39,1%; bệnh tiến triển 4,3%. Đột biến hiếm: đáp ứng một phần 6/7 bệnh nhân. Phần lớn là các tác dụng phụ trên da và niêm mạc. Thường gặp nhất là tiêu chảy (36,6%); ban da dạng mụn (33,3%). Không gặp độ 3, 4.*

***Kết luận:** Afatinib cho tỷ lệ đáp ứng cao ở cả đột biến thường gặp và đột biến hiếm. Tác dụng không mong muốn kiểm soát tốt.*

SUMMARY

***Background:** Epidermal growth factor receptor (EGFR) is the most common driver gene involved in non small cell lung cancer (NSCLC) growth.The presence of the most common among them (e.g. exon 21 L851R and exon 19 deletions) is associated to response to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which have demonstrated clear superiority over chemotherapy in terms of both progression free survival (PFS) and overall response rate (ORR).*

The aims of this prospective study were to assess the respond rates and safety data of afatinib in 30 patients with locally advanced or metastatic EGFRm + NSCLC.

***Method:** In this single arm study, we collected data from tyrosine kinase inhibitor-naive patients with EGFR mutation-positive advanced (stage IIIC–IV) NSCLC who were given 30 - 40mg/day afatinib in 1st line treatment at K Hospital, Vietnam from September 2018 to September 2019. Dose adjustment followed product information. Patients with brain metastases were permitted.*

***Results:** Of 30 patients given afatinib, 7 (23.3%) patients had uncommon EGFR mutations. For common mutations (Del19 and L858R), the complete response rate was 3.3%; the partial response rate was 60%, the stable disease rate was 30% and the progressive disease rate was 6.7%. For uncommon mutations, 6/7*

[1] TS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K
[2] Bác sỹ nội trú - Đại học Y Hà Nội
[3] BS. Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An
[4] BSCKII. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K
[5] BS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K
[6] ThS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K

patients had partial response (85.7%). Afatinib had a predictable and manageable safety profile with grade 1, 2 diarrhea and rash rates were 36.6% and 33.3%, respectively, no adverse event of grade ≥ 3.

Keywords: *Afatinib, EGFRm + NSCLC, Vietnamese patients, Real - world data.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất trên thế giới. Theo Globocan 2018, tại Việt Nam ung thư phổi là một trong những có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất[1]. Việc điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) phụ thuộc nhiều vào giai đoạn bệnh. Đối với giai đoạn sớm, điều trị bệnh với mục tiêu triệt căn, các phương pháp cơ bản thường là phẫu thuật, xạ trị. Trái lại, khi bệnh đã ở giai đoạn muộn, các phương pháp điều trị toàn thân được áp dụng với mong muốn kéo dài thời gian sống, giảm nhẹ triệu chứng, việc duy trì và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh là ưu tiên hàng đầu. Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn, việc điều trị các tác nhân ức chế tyrosine kinase (TKIs) tác động vào thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) ở những trường hợp có đột biến gen EGFR cho kết quả về sống không tiến triển bệnh cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với hóa trị liệu, với tác dụng không mong muốn giảm đáng kể[2,3,4]. Vì lý do đó, xét nghiệm đột biến gen EGFR ngày càng trở nên thường quy nhằm giúp thày thuốc có thể sớm đưa ra một phương pháp điều trị thích hợp. Từ 10 năm trở lại đây, ngày càng nhiều bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được tiếp cận các TKIs trong điều trị bước 1 và đã cho kết quả khả quan[5]. Afatinib là một TKIs thế hệ 2, với cơ chế tác dụng là ức chế một lúc nhiều vị trí trong gia đình họ thụ thể ErBB, trong các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh hiệu quả tốt trong điều trị bệnh nhân có đột biến EGFR[6,7,8]. Từ đầu năm 2019, thuốc ngày càng được chỉ định rộng rãi tại Việt Nam trong điều trị bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR. Nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc trong điều trị bước 1 đối với UTPKTBN giai đoạn tiến xa tại Việt Nam, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm hai mục tiêu:

1. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của Afatinib trong điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn tiến xa.

2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của điều trị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

30 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIC, IV (AJCC 8th, 2018), có đột biến EGFR, điều trị tại Bệnh viện K từ 9/2018 - 9/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tuổi: Từ 18 tuổi trở lên.

Giai đoạn IIIC, IV.

Được khẳng định bằng kết quả mô bệnh học.

Có đột biến EGFR thuộc loại nhạy cảm thuốc TKIs.

Điều trị lần đầu.

Chỉ số toàn trạng (Performance status-PS): 0,1.

Tiêu chuẩn loại trừ

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Suy gan, suy thận nặng.

Được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc Afatinib (Giortrif).

Có đột biến T790M, đột biến chèn đoạn ở exon 20.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Tại Bệnh viện K; từ 9/2018 – 9/2019.

Phương pháp nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Chọn mẫu thuận tiện.

Quy trình nghiên cứu

Đánh giá trước điều trị

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIC, IV sẽ được đánh giá trước điều trị như sau:

- Hỏi, thăm khám lâm sàng: các triệu chứng của bệnh, đánh giá đau bằng thang điểm 1 - 10, hội chứng cận u, đánh giá hạch thượng đòn.

- Đánh giá chỉ số toàn trạng (PS), ghi nhận về các bệnh phối hợp.

- Chụp cắt lớp ngực đánh giá kích thước, mức độ xâm lấn của khối u, xếp giai đoạn T; kích thước, vị trí hạch, đánh giá N.

- Siêu âm hoặc chụp cắt lớp ổ bụng, xạ hình xương toàn thân, chụp CTscan hoặc MRI sọ não: đánh giá mức độ di căn xa.

- Marker ung thư: CEA, Cifra 21.1.

- Mẫu bệnh phẩm đã được sinh thiết và có kết quả mô bệnh học được gửi làm xét nghiệm đột biến gen EGFR. Nhóm nghiên cứu ghi nhận kết quả.

Tiến hành điều trị

Những bệnh nhân có đột biến EGFR dạng nhạy cảm TKIs sẽ được lựa chọn để đưa vào nhóm nghiên cứu.

Điều trị thuốc ức chế Tyrosin Kinase thế hệ 2: **Giotrif 30 - 40mg uống hàng ngày.**

Liều khởi trị tùy theo thể trạng bệnh nhân.

Giảm liều và ngừng thuốc: Theo hướng dẫn sử dụng thuốc.

Xử trí tác dụng phụ: Theo hướng dẫn sử dụng thuốc.

Đánh giá kết quả

Đánh giá đáp ứng

Các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng thuyên giảm hoặc ổn định được làm các xét nghiệm đánh giá sau 8-12 tuần. Những trường hợp bệnh tiến triển trên lâm sàng được làm các xét nghiệm đánh giá ngay vào thời điểm đó.

Đánh giá đáp ứng dựa trên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng u đặc phiên bản 1.1 (RECIST 1.1).

Đánh giá tác dụng không mong muốn: Theo tiêu chuẩn CTCEA 3.0.

Bộ công cụ nghiên cứu và kĩ thuật thu thập số liệu

Thông tin được thu thập theo bộ câu hỏi đã được thiết kế sẵn.

Phân tích và xử lý số liệu: Theo SPSS 16.0.

Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu

Afatinib là một EGFR TKIs thế hệ 2, đã được chứng minh hiệu quả điều trị và dung nạp thuốc qua các thử nghiệm lâm sàng pha 3. Thuốc đã được nhiều nước trên thế giới và Việt Nam chấp thuận cho điều trị bước 1 UTPKTBN có đột biến EGFR. Các bệnh nhân trong nghiên cứu được giải thích rõ về hiệu quả, độc tính của thuốc và chấp nhận điều trị. Các bệnh nhân được theo dõi, đánh giá và xử lý độc tính theo đúng hướng dẫn điều trị.

KẾT QUẢ

Đặc điểm bệnh nhân

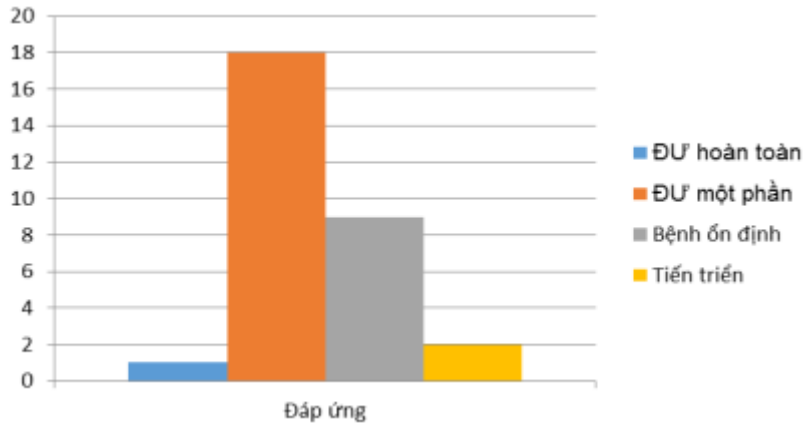
Bảng 1. *Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu*

Đặc điểm		Số Bn	Tỷ lệ %
Giới	Nam	17	56,7
	Nữ	13	43,3
Hút thuốc	Có	18	40
	Không	12	60
Bệnh phối hợp	Có	9	30
	Không	21	70
Loại ĐB	Del 19	16	53,3
	L858R	7	23,3
	Hiếm - kép	7	23,3

Tuổi: 32 - 76, tuổi trung bình: 57.

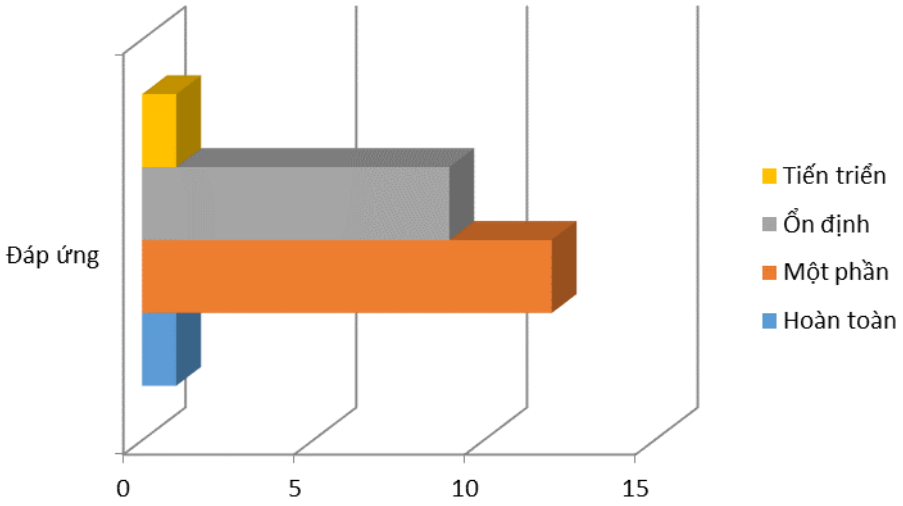
Liều khởi trị: Phần lớn dùng liều 30mg/ngày.

Tỷ lệ đáp ứng



Biểu đồ 1. *Tỷ lệ đáp ứng*

Nhận xét: Đáp ứng hoàn toàn 3,3%; đáp ứng một phần 60%, bệnh ổn định 30%; bệnh tiến triển 6,7%.



Biểu đồ 2. *Đáp ứng ở nhóm đột biến thường gặp*

Nhận xét: Đáp ứng hoàn toàn 4,3%; đáp ứng một phần 52,2%, bệnh ổn định 39,1%; bệnh tiến triển 4,3%.

Đột biến hiếm: Đáp ứng một phần 6/7 bệnh nhân (85,7%), tiến triển 1/7 bệnh nhân (14,3%).

Tác dụng không mong muốn

Bảng 2. *Tác dụng không mong muốn*

Tác dụng phụ	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3, 4
Rash	7 (23,3)	3 (10)	0
Viêm móng	5 (16,7)	1 (3,3)	0
Tiêu chảy	7 (23,3)	4 (13,3)	0
Khô da	4 (13,3)	0	0
Mệt	22(6,7)	0	0
Tăng men gan	3 (10)	0	0

Nhận xét: Phần lớn là các tác dụng phụ trên da và niêm mạc. Thường gặp nhất là tiêu chảy (36,6%); ban da dạng mụn (33,3%). Không gặp độ 3, 4.

BÀN LUẬN

Với sự nâng cao hiểu biết về con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào, các đích phân tử đã được nhắm tới trong điều trị, làm thay đổi đáng kể tiên lượng của nhiều loại ung thư, trong đó có UTPKTBN. Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn, việc điều trị các tác nhân ức chế tyrosine kinase (TKIs) tác động vào thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) ở những trường hợp có đột biến gen EGFR cho kết quả về sống không tiến triển bệnh cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với hóa trị liệu[2,3,4]. Hơn thế nữa tỷ lệ các tác dụng không mong muốn đều cũng giảm đáng kể so với hóa trị bộ đôi có platinum.

Afatinib là một TKIs thế hệ 2, với cơ chế tác dụng là ức chế một lúc nhiều vị trí trong gia đình họ thụ thể ErBB, trong các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh hiệu quả tốt trong điều trị bệnh nhân có đột biến EGFR[6,7,8]. Từ cuối 2018, thuốc đã được phê duyệt cho điều trị.

LUXLUNG 3 và 6 là các thử nghiệm lâm sàng pha III so sánh ngẫu nhiên Afatinib với hóa trị bộ đôi chuẩn về hiệu quả và độc tính. Tỷ lệ đáp ứng đạt được ở nhóm bệnh nhân có đột biến thường gặp (đột biến mất đoạn ở exon 19 và đột biến thay thế L858R ở exon 21) ở hai nghiên cứu này lần lượt là 62% và 68%; khác biệt có ý nghĩa thống kê so với hóa trị bộ đôi (22% và 23%)[6,7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù liều điều trị phần lớn là 30mg/ngày do thể trạng bệnh nhân yếu, nhưng cũng đạt được tỷ lệ đáp ứng ở nhóm này là 56,5%; đây là một kết quả bước đầu rất đáng khích lệ.

Afatinib cũng cho thấy đáp ứng tốt trên các đột biến hiếm. Trong các nghiên cứu LUXLUNG 2,3,6; tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân này là 56% cho đột biến L861Q, 78% cho đột biến G719X, 100% cho đột biến S768I[9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 7 bệnh nhân có đột biến hiếm và đột biến kép; đáp ứng một phần đạt được ở 6/7 bệnh nhân. Kết quả này bước đầu cho thấy Afatinib có hiệu quả cao ở nhóm bệnh nhân này.

Tỷ lệ đáp ứng cho cả đột biến thường gặp và đột biến hiếm đạt 63,3%. Kết quả này tương đương với các kết quả đã công bố trên thế giới[6,7,8].

Tác dụng không mong muốn chủ yếu của afatinib là trên da và niêm mạc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tác dụng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy (36,6%); ban da dạng mụn (33,3%, viêm móng (20%). Các tác dụng không mong muốn này chỉ gặp độ 1, 2 và không gặp độ 3, 4 một phần do liều điều trị phần lớn là 30mg/ngày. Như vậy, nếu với liều 30mg/ngày bệnh nhân dung nạp tốt; hoàn toàn có thể tăng liều tới liều khuyến cáo là 40mg/ngày để có thể đạt hiệu quả cao hơn.

Để có một đánh giá chính xác hơn về hiệu quả của thuốc; chúng tôi cần có một nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn, theo dõi dài hơn để có kết quả về thời gian điều trị và sống thêm.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR điều trị bước 1 với TKIs thế hệ II tại Bệnh viện K, chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Đáp ứng hoàn toàn 3,3%; đáp ứng một phần 60%, bệnh ổn định 30%; bệnh tiến triển 6,7%.

- Nhóm đột biến thường gặp: Đáp ứng hoàn toàn 4,3%; đáp ứng một phần 52,2%, bệnh ổn định 39,1%; bệnh tiến triển 4,3%.

- Đột biến hiếm: đáp ứng một phần 6/7 bệnh nhân.

- Phần lớn là các tác dụng phụ trên da và niêm mạc. Thường gặp nhất là tiêu chảy (36,6%); ban da dạng mụn (33,3%). Không gặp độ 3, 4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN 2018 (IARC) Section of Cancer Information.
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361 (10):947.
3. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation - positive non - small - cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011; 12 (8): 735.
4. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012; 13 (3): 239.
5. Nguyễn Thị Thái Hòa, Mai Thanh Huyền, Vũ Hà Thanh et al. Đánh giá kết quả điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế Tyrosin Kinase. Tạp chí ung thư học Việt Nam. 10/2016.
6. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Feb; 15 (2): 213 - 22. Epub 2014 Jan 15.
7. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013; 31 (27): 3327. Epub 2013 Jul 1.
8. Park K, Tan EH, O'Byrne K. Afatinib versus gefitinib as first - line treatment of patients with EGFR mutation - positive non - small - cell lung cancer (LUX - Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17 (5): 577. Epub 2016 Apr 12.
9. Yang JC, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non - small - cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX - Lung 2, LUX - Lung 3, and LUX-Lung 6.Lancet Oncol 2015;16 (7): 830 - 8.

ĐÁNH GIÁ TỶ LỆ ĐÁP ỨNG VỚI PHÁC ĐỒ PEMETREXED - CARBOPLATIN CỦA BỆNH NHÂN CAO TUỔI UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA PHỔI GIAI ĐOẠN IV

LÊ XUÂN HÀ[1], NGUYỄN THỊ THÁI HÒA[2]

TÓM TẮT

Tại Việt Nam, ung thư phổi (UTP) thường được chẩn đoán khi bệnh ở giai đoạn muộn (60 - 70%), hóa trị bộ đôi dựa trên Platinum đóng vai trò quan trọng ở giai đoạn này.

***Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị của phác đồ Pemetrexed - Carboplatin đối với bệnh nhân (BN) cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV.*

***Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu trên 37 BN được điều trị tại viện K từ 01/2017 đến 6/2019. Kết quả: tuổi trung bình 67 ± 4,1 (60 - 74); tỷ lệ nam/nữ = 2,7/1. Tỷ lệ hút thuốc lá 66,2%; 78% BN có bệnh lý kèm theo; 56,8% có bệnh tim mạch. Triệu chứng cơ năng hay gặp: ho kéo dài (67,6%) và đau ngực (48,6%). U gặp nhiều ở phổi phải và thùy trên 2 phổi. UTP hay di căn hạch thượng đòn, màng phổi - màng tim, phổi đối bên, xương và thượng thận. Tỷ lệ đáp ứng khách quan 35,1%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 59,5%.*

***Kết luận:** Phác đồ Pemetrexed - Carboplatin điều trị BN cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV cho tỷ lệ đáp ứng tương tự các phác đồ khác, tương tự các nhóm tuổi khác.*

***Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, biểu mô tuyến, người cao tuổi, pemetrexed, carboplatin.*

ASBTRACT

In Vietnam, lung cancer is often diagnosed at metastatic stage (60 - 70%), Platinum - based doublet chemotherapy plays an important role at this stage.

***Objectives:** Describe clinical, subclinical features and evaluate the results of treatment using Pemetrexed - Carboplatin regimen for elderly patients with adenocarcinoma at the IV stage of lung cancer.*

***Methods:** The cross - sectional description, retrospective and prospective study have been carried on 37 patients was treated at K Hospital from 01/2017 to 6/2019.*

***Results:** Mean age of 67 ± 4,1 (60 - 74); male/female ratio = 2,7/1. Smoking rate is 66,2%; 78% of patients have comorbidity; 56,8% of patients suffer from cardiovascular diseases. Common symptoms include persistent coughing (67,6%) and chest pain (48,6%). Tumors are more commonly found in the right lung and upper lobes of 2 lungs. Lung cancer often spreads to supraclavicular, pleura - pericardium, adrenal glands, both lungs and bones. ORR is 35,1%, DCR is 59,5%.*

***Conclusion:** The Pemetrexed-Carboplatin regimen treating elderly patients with stage IV lung carcinoma has the same response rate as other regimens, similar to other age groups.*

***Keywords:** Non - small cell lung cancer, adenocarcinoma, pemetrexed, carboplatin, elderly.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2018, tại Việt Nam, UTP đứng thứ hai về tỷ lệ mới mắc ở nam và thứ ba ở nữ, tỷ lệ tử vong đứng thứ hai ở nam và thứ nhất ở nữ trong các trường hợp tử vong do ung thư[1]. UTP được chia làm 2 nhóm giải phẫu bệnh chính là: ung thư phổi không tế bảo nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 80 - 85% và ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm khoảng 15 - 20%. Phần lớn UTP tại Việt Nam được chẩn đoán ở giai đoạn đã di căn xa, các điều trị cho giai đoạn này chủ yếu là điều trị toàn thân. Điều trị đích

[1] ThS. Khoa Nội A - Bệnh viện Hữu Nghị, Hà Nội

[2] TS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K

đòi hỏi phải có các đột biến gen nhạy cảm, liệu pháp miễn dịch được chỉ định hạn chế và giá thành còn rất cao nên chưa được áp dụng rộng rãi. Chính vì vậy, hóa trị vẫn đóng vai trò quan trọng ở giai đoạn bệnh này. Ở nhóm UTPKTBN dạng không tế bào vảy, phác đồ Platinum kết hợp Pemetrexed cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn, tác dụng không mong muốn ít hơn nhóm được điều trị Platinum kết hợp Gemcitabine[2,3,4].

Với BN cao tuổi, việc điều trị kết hợp 2 thuốc cần được cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ của phác đồ. Tuy nhiên, trên thế giới cũng như Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về kết quả của phác đồ Pemetrexed - Carboplatin trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn đối với nhóm BN cao tuổi. Xuất phát từ tình hình đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **"Kết quả phân tích dưới nhóm về tỷ lệ đáp ứng với phác đồ Pemetrexed - Carboplatin của bệnh nhân cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV"** với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng BN cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV.

2. Đánh giá đáp ứng của phác đồ Pemetrexed - Carboplatin với nhóm BN này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

37 BN được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 6/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

BN ≥ 60 tuổi, ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV (phân loại AJCC - 2017), điều trị tối thiểu 2 CK hóa chất Pemetrexed - Carboplatin, có đánh giá đáp ứng theo RECIST[5].

Tiêu chuẩn loại trừ

Di căn não tại thời điểm chẩn đoán, điều trị kết hợp miễn dịch.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp

Mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu.

Các bước tiến hành: Chọn mẫu thuận tiện.

+ Ghi nhận đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

+ Điều trị, đánh giá đáp ứng.

Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ có trong hướng dẫn điều trị UTP của Bộ Y tế.

BN tự nguyện tham gia nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. *Đặc điểm chung nhóm BN nghiên cứu*

Tuổi trung bình (năm)	**67 ± 4,1 (60 - 74)**
Nam, n (%)	27 (73)
Tỷ lệ nam/nữ	2,7/1
Tiền sử hút thuốc, n (%)	23 (62,2)
Bệnh kèm theo, n (%)	29 (78,4)
Tim mạch, n (%)	21 (56,8)

Bảng 2. *Đặc điểm lâm sàng*

Triệu chứng cơ năng, n (%)	
Ho kéo dài	25 (67,6)
Đau ngực	18 (48,6)
Sút cân	8 (21,6)
Khó thở	7 (18,9)
Triệu thực thể, n (%)	
Hạch ngoại vi, n (%)	13 (35,1)
Hạch thượng đòn, n (%)	11 (29,7)
Thiếu máu	13 (35,1)
Chèn ép tĩnh mạch chủ trên	1 (2,7)
Pancoast - Tobias	1 (2,7)

Bảng 3. *Đặc điểm cận lâm sàng*

Vị trí u nguyên phát, n (%)	
Phổi phải	26 (70,3)
Phổi trái	10 (27)
U ngoại vi	25 (67,6)
U trung tâm	11 (29,7)
Không xác định	1 (2,7)
Di căn xa, n (%)	
Xương	16 (43,2)
Màng phổi - màng tim	16 (43,2)
Phổi đối bên	12 (32,4)
Thượng thận	5 (13,5)
Chất chỉ điểm u, n/n (%)	
CEA >5ng/ml	23/32 (71,8)
Cyra 21 - 1 >3,3ng/ml	22/32 (68,8)

Kết quả điều trị

Bảng 4. *Đáp ứng theo RECIST*

Số chu kỳ điều trị trung bình	4,2
Đáp ứng hoàn toàn, n (%)	0 (0,0)
Đáp ứng khách quan (ORR), n (%)	13 (35,1)
Tỷ lệ kiểm xoát bệnh (DCR), n (%)	22 (59,5)

Nhận xét: Không có BN đáp ứng hoàn toàn; tỷ lệ đáp ứng khách quan là 35,1%; tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59,5%. Có 10 BN tiến triển sau 2 - 3CK đầu.

Bảng 5. *Tỷ lệ kiểm soát bệnh theo nhóm tuổi*

Nhóm tuổi	Kiểm soát bệnh n (%)	Bệnh tiến triển n (%)	Tổng n (%)
60 - 70 tuổi	17 (58,6)	12 (41,4)	29 (100)
>70 tuổi	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (100)
Tổng	**22 (59,5)**	**15 (40,5)**	**37 (100)**

Nhận xét: Đáp ứng giữa các nhóm tuổi không có sự khác biệt với p=1.

Bảng 6. *Tỷ lệ kiểm soát bệnh theo giới*

Giới	Kiểm soát bệnh n (%)	Bệnh tiến triển n (%)	Tổng n (%)
Nam	16 (59,3)	11 (40,7)	27 (100)
Nữ	6 (60)	4 (40)	10 (100)
Tổng	**22 (59,5)**	**15 (40,5)**	**37 (100)**

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh giữa 2 giới không có sự khác biệt với p=1.

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng

Theo kết quả Bảng 1, tuổi trung bình là 67 ± 4,1 (60 - 74); BN nhóm 60 - 70 tuổi chiếm gần 80%. Nhìn chung, các kết quả trong và ngoài nước đều cho thấy UTP được phát hiện ở nhóm BN cao tuổi khoảng 30 - 50%, trong đó nhóm 60 - 70 tuổi chiếm tỷ lệ khoảng 70 - 80%[2,3,4,6].

Về giới, nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ là 2,7/1. Một vài nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy tỷ lệ này dao động từ 2,5 - 4/1[2,3,4,6]. Tỷ lệ này đang có xu hướng giảm khi tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở nữ có xu hướng gia tăng.

Có đến hơn 78% BN có bệnh lý kèm theo, trên 50% mắc bệnh lý tim mạch. Theo nghiên cứu của Lê Văn Khảm (2014) về "Vấn đề người cao tuổi Việt Nam", Tăng huyết áp là bệnh phổ biến với tỷ lệ mắc lên tới 45,6%, tỷ lệ mắc bệnh mạch vành khoảng 10 - 15%[7].

Tiền sử hút thuốc lá là 62,2%, không ghi nhận nữ hút thuốc. Theo tác giả Phạm Văn Thái (2015) nghiên cứu trên 81 BN, tỷ lệ hút thuốc là 60%; theo các tác giải nước ngoài tỷ lệ này khoảng 70%[2,3,4,6].

Triệu chứng cơ năng: ho kéo dài là triệu chứng hay gặp nhất khoảng 67%, đau ngực gặp ở 48,6% số BN.

UTP giai đoạn muộn thường di căn hạch ngoại vi, tỷ lệ này dao động 20 - 40% theo các nghiên cứu[2,3,4,6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo Bảng 2 tỷ lệ di căn hạch ngoại vi là 35,1%; chủ yếu là di căn hạch thượng đòn tới 30%.

Cận lâm sàng

Theo Bảng 3, vị trí u nguyên phát gặp nhiều ở phổi phải hơn phổi trái (70,3% với 27% tương ứng), u thường ở ngoại vi hơn trung tâm (67,6% với 29,7% tương ứng). Có 1 (2,7%) BN không xác định được vị trí u nguyên phát.

Di căn xa: di căn màng phổi - màng tim, xương, phổi đối bên và thượng thận là hay gặp nhất, tần suất 43,2%; 43,2%; 32,4% và 13,5% tương ứng. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu trong và ngoài nước[2,3,4,6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 1 BN di căn Lách, đây là trường hợp hiếm gặp trên lâm sàng.

Chất chỉ điểm u trong máu: độ nhạy của CEA là 71,8% (CEA > 5ng/ml); độ nhạy của Cyfra 21-1 là 68,8% (Cyfra 21-1 > 3,3ng/ml).

Kết quả điều trị

Có khoảng 73% BN được điều trị ít nhất 4 chu kỳ, số chu kỳ trung bình trên mỗi BN là 4,2. Số chu kỳ tối thiểu là 2, tối đa là 6 chu kỳ.

Theo kết quả Bảng 4, có 13 BN đáp ứng một phần (35,1%), 9 BN ổn định bệnh (24,3%), 15 BN bệnh tiến triển (40,6%). Như vậy, tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR - Disease Control Rate) bao gồm tỷ lệ BN có đáp ứng một phần và bệnh ổn định bệnh là 59,5%. Không có BN đạt đáp ứng hoàn toàn.

Theo kết quả Bảng 5 và 6, tỷ lệ kiểm soát bệnh không có sự khác biệt giữa giới và các nhóm tuổi với p >0,05. Kết quả này cũng tương tự các kết quả trong và ngoài nước khác, tỷ lệ đáp ứng khoảng 25 - 35%, tỷ lệ kiểm soát bênh khoảng 50 - 70% tùy theo các nghiên cứu, tỷ lệ này không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi và giới[2,3,4,6].

KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi trung bình là 67 ± 4,1 (60 - 74).

Tỷ lệ nam/nữ: 2,7/1.

Có hơn 78% BN có bệnh lý kèm theo, trên 50% mắc bệnh tim mạch.

Triệu chứng UTP giai đoạn muộn của người cao tuổi rất đa dạng và phong phú.

Kết quả điều trị phác đồ Pemetrexed - Carboplatin

Tỷ lệ đáp ứng 35,1%, không có đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 59,5%.

Tỷ lệ kiểm soát bệnh không có sự khác biệt giữa giới và các nhóm tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J. et al (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2018 Nov, 68(6), 394 - 424.
2. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al (2008). Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non - small - cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 26 (21), 3543 - 3551.
3. Grønberg B.H., Bremnes R.M., Fløtten Ø. et al (2009). Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First - Line Chemotherapy in Advanced Non - Small-Cell Lung Cancer. JCO, 27(19), 3217 - 3224.
4. Ito M. et al (2019). Carboplatin plus pemetrexed for the elderly incurable chemo-naive nonsquamous non-small cell lung cancer: Meta-analysis. Asia Pac J Clin Oncol, 15(2), e3 - e10.
5. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 45(2), 228 - 247.
6. Phạm Văn Thái (2015). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng hoá chất phác đồ PC kết hợp xạ phẫu dao gamma quay, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Lê Văn Khảm (2014). Vấn đề người cao tuổi hiện nay. Tạp trí khoa học xã hội Việt Nam, 7, 80.

KẾT QUẢ SỐNG THÊM CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN LAN TRÀN ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ ETOPOSIDE - CARBOPLATIN TẠI BỆNH VIỆN K

NGUYỄN THỊ THÁI HÒA[1], ĐOÀN THỊ TUYẾT[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá sống thêm của bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn được điều trị bằng phác đồ hóa trị bộ đôi etoposide và carboplatin.*

Đối tượng và phương pháp: *54 bệnh nhân được điều trị hóa trị carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1 phối hợp etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 - 3; chu kỳ 21 ngày, tối đa 6 chu kỳ. Bệnh nhân được đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), thời gian sống thêm toàn bộ (OS).*

Kết quả: *Đặc điểm bệnh nhân: tuổi trung bình 61,4 tuổi, 53 nam, ECOG PS 0 - 1 chiếm 92,7%, PS = 2 chiếm 9,3%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình đạt 6,5 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 11 tháng.*

ABSTRACT

Objectives: *The study was aimed at assessing the efficacy of etoposide/carboplatin doublet chemotherapy regimens on overall survival of advanced NSCLC.*

Patients and methods: *Patients were treated with carboplatin (AUC 5) via intravenous Infusion on day 1 and etoposide 100mg/m^2 via intravenous Infusion on days 1 - 3 for every 3 weeks for 6 cycles. The primary endpoint was progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).*

Results: *A total of 54 patients, including 53 males, were enrolled with average age of 61.4 years. On performance status, ECOG PS 0 - 1 and ECOG PS 2 accounted for 92.7% and 9.3%, respectively. Median progression - free survival (PFS) and median overall survival (OS) was 6.5 and 11 months, respectively.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại bệnh ác tính hay gặp và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư hàng đầu ở Việt Nam và trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc UTP rất khác biệt giữa các nước. Theo thống kê Globocan 2018 số ca mới mắc UTP trên thế giới là 2,093,876 (11,6% số ca ung thư mới) và có đến 1,761,007 ca tử vong (chiếm 18,4% số bệnh nhân ung thư tử vong)[1]. Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm 14% tổng số UTP trên toàn cầu[2].

UTPTBN giai đoạn lan tràn nhạy cảm điều trị hóa trị, tuy nhiên thời gian đáp ứng ngắn, tỷ lệ di căn cao nên tiên lượng xấu[3,4]. Điều trị cơ bản giai đoạn này là hóa trị có chứa platinum.

Từ những năm 1970 các nghiên cứu đã thấy điều trị phối hợp hóa chất tốt hơn điều trị đơn chất. Đến thập niên 80, phác đồ phối hợp etoposide - cisplatin đã được điều trị trên bệnh nhân UTPTBN. Etoposide và cisplatin trở thành khuyến cáo điều trị bước đầu cho bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn, với tỷ lệ đáp ứng đạt 65% - 85%, đáp ứng hoàn toàn đạt 10% - 20%, thời gian sống trung vị từ 8 đến 10 tháng. Trong một phân tích gộp gần đây, bao gồm 4 thử nghiệm lâm sàng so sánh cisplatin - etoposide và carboplatin - etoposide nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống toàn bộ[5]. Tại bệnh viện K hiện nay, phác đồ etoposide - carboplatin đã trở thành điều trị bước 1 cho phần lớn bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn, nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả của điều trị này. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu:

Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ của điều trị.

[1] TS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K

[2] ThS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán là ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn và được điều trị hóa chất phác đồ Etoposide - Carboplatin tại bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Các BN được chẩn đoán xác định là UTPtế bào nhỏ có kết quả mô bệnh học.

Được chẩn đoán giai đoạn lan tràn.

Chỉ số toàn trạng PS (Perfomance Status): 0 - 2.

Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép truyền hóa chất.

Không có các bệnh cấp tính và mạn tính trầm trọng.

BN mới điều trị lần đầu.

BN có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

BN được điều trị phác đồ Etoposide - carboplatin ít nhất 3 chu kỳ.

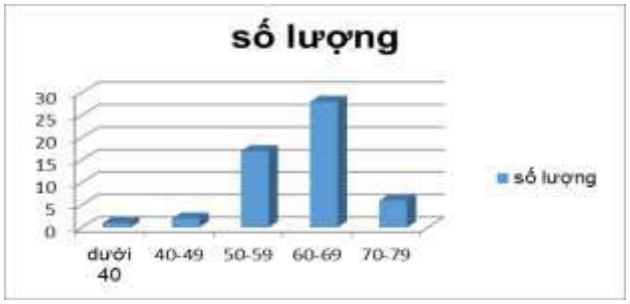
BN trên 18 tuổi.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu. Bệnh nhân được, ghi nhận thông tin đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, thời gian sống bệnh không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân



Biểu đồ 1. *Phân bố tuổi của bệnh nhân nghiên cứu*

Nhận xét:

Tuổi trung bình của NB nghiên cứu là 61,4 ± 7,1. Tuổi cao nhất là 74 và thấp nhất là 38 tuổi.

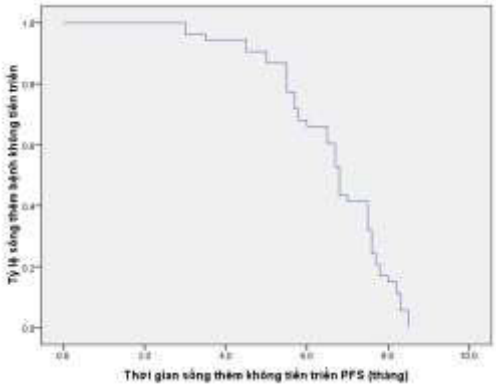
Nam chiếm 98,1% số bệnh nhân.

PS 0,1: 90,7%; PS2: 9,3%.

Bảng 1. *Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân*

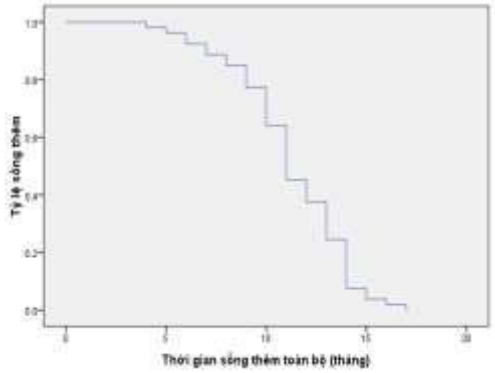
Đặc điểm	Tỷ lệ
Kích thước u	
≤ 3cm	5,9
3 - ≤ 7cm	82,4
>7cm	11,7
Kích thước hạch	
≤ 2cm	7,4
2 - ≤ 5cm	70,4
5 - 7cm	22,2
Di căn	
1 vị trí	44,4
Nhiều vị trí	55,6

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 2. *Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển*

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 6,5 tháng.

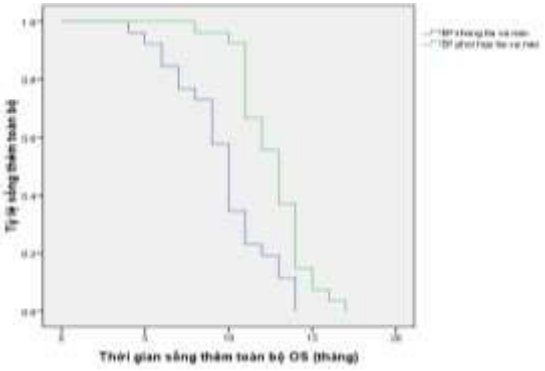


Biểu đồ 3. *Thời gian sống thêm toàn bộ*

Bảng 2. *Bảng thời gian sống thêm toàn bộ*

Thời gian sống thêm toàn bộ OS						
Trung vị (tháng)	**Min (tháng)**	**Max (tháng)**	**4 - 6 tháng (%)**	**7 - 9 tháng (%)**	**10 - 12 tháng (%)**	**>12 tháng (%)**
11	4	17	5 (9,3)	8 (14,8)	21 (38,9)	20 (37,0)

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị đạt 11 tháng.



Biểu đồ 4. *Thời gian sống thêm toàn bộ theo điều trị phối hợp tia xạ dự phòng não*

Nhóm BN điều trị EC phối hợp tia xạ não có trung vị thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn nhóm BN không xạ não, hơn 13 tháng so với 10 tháng (p<0.000).

BÀN LUẬN

Đa phần khối u có kích thước > 3 - 7cm (chiếm 82,4%), u có kích thước trên 7cm chiếm 11,7%, khối u kích thước ≤ 3cm chiếm 5,9% trong tổng số BN có u nguyên phát. Như vậy, tỷ lệ u > 3cm trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ tới 94,1%. Kết quả này tương tự các tác giả trong nước[6,7,8].

Kết quả sống thêm bệnh không tiến triển, sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của một phân tích gộp, bốn thử nghiệm đủ điều kiện với 663 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ điều trị etoposide - platinum (328 bệnh nhân điều trị cisplatin và 335 bệnh nhân điều trị carboplatin). STKBTT trung bình là 5,5 và 5,3 tháng, OS trunng vị là 9,6 và 9,4 tháng đối với cisplatin và carboplatin. OS trung vị là 9,6 và 9,4 tháng[9]. Sự khác biệt này có thể được lý giải bởi phân tích gộp bao gồm 4 nghiên cứu được thực hiện tại 4 nước khác nhau, số chu kỳ điều trị là 4 đến 6 chu kỳ. Tính không thuần nhất trong đối tượng nghiên cứu của phân tích gộp là điều khác biệt lớn nhất so với nghiên cứu của chúng tôi: tất cả bệnh nhân thuộc một đất nước, nhận được điều trị tương đồng về số chu kỳ, thuốc, trình độ chuyên môn, cơ sở vật chất.

Còn với nghiên cứu của Yimaz và Cs[10] thực hiện tại Thổ Nhĩ Kỳ điều trị bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn bằng Etoposide 100mg/m^2 d1 - 3, Carboplatin AUC 6, thì PFS của chúng tôi thấp hơn, nhưng OS lại cao hơn. Tỷ lệ đáp ứng đạt 69,4% và PFS đạt 7,2 tháng trong nghiên cứu của Yilmaz, nhưng điều này lại không giúp kéo dài OS. Lý giải điều này Yilmaz cho rằng vì trong nghiên cứu của họ có những bệnh nhân có PS bằng 3, trong khi các nghiên cứu khác thường bệnh nhân có PS tốt bằng 0 - 2. Một hạn chế hơn nữa của nghiên cứu này có thể là một khoảng thời gian tích lũy dài trong chín năm rưỡi. Họ chọn các bệnh nhân tại một đơn vị trong bệnh viện nên tỷ lệ tích lũy là chậm. Một sai lệch khác có thể có trong nghiên cứu của Yilmaz là không thể xác định ngày tiến triển ở bệnh. Và trong nghiên cứu này, các phản ứng khối u được đánh giá theo tiêu chí của WHO thay vì tiêu chí đánh giá đáp ứng ở khối u đặc (RESIST). Điều này là do thiết kế nghiên cứu bắt đầu trước 10 năm thử nghiệm. Ngoài ra dùng Carboplatin AUC 6 cũng khiến cho tỷ lệ độc tính cao, nhóm hạ bạch cầu độ 3 - 4 có sốt gặp 13,7% bệnh nhân. Chính vì những hạn chế này mà nghiên cứu của Yilmaz với kỳ vọng hóa chất liều cao sẽ cho thời gian sống toàn bộ lâu hơn không đạt được kết quả mong đợi.

Một nghiên cứu pha III khác, ngẫu nhiên so sánh irinotecan - cisplatin với etoposide - cisplatin điều trị bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn được thực hiện bởi Nasser Hanna và Cs[11] cho thấy không có sự khác biệt kết quả điều trị trên tỷ lệ đáp ứng (48% với 43,6%) thời gian sống không bệnh tiến triển (4,1 và 4,6 tháng), sống thêm toàn bộ (9,3 và 10,2 tháng P=0,74). So sánh thấy, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả điều trị tốt hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh nhóm bệnh nhân có phối hợp tia xạ não với nhóm không nhận được xạ não, cho thấy nhóm có xạ não cho kết quả sông thêm toàn bộ tốt hơn. Lý giải kết quả này có thể nhóm bệnh nhân được xạ não được theo dõi điều trị tốt hơn, được phát hiện tiến triển hoặc tái phát sớm hơn, nhận được chăm sóc y tế tốt hơn nhóm không xạ não. Một số bệnh nhân không xạ não là do gia đình bệnh nhân xin về, từ chối điều trị tiếp nên kết quả sống thêm bị thấp hơn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 54 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn điều trị tại Bệnh viện K, chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị đạt 6,5 tháng.

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị đạt 11 tháng.

- Sống toàn bộ trung vị nhóm có xạ dự phòng não là 13 tháng; nhóm không xạ dự phòng não là 10 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2014) và Globocan (2012) "Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012".
2. Govaindan, Ramaswamy, Nathan P, et al. (2006). Changing epidemiology of small - cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic,and end results database.Journal of clinical oncology, 24(28), 4539 - 4544.
3. Krug LM, Pietanza MC, Kris MG (2011), Small cell and other neuroendocrine tumors of the lung. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principple and practive of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 848 - 870.
4. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010), Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Ung thư phổi, Nhà xuất bản y học, Hà nội, 81 - 98.
5. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin or Cisplatin based chemotherapy in first - line treatment of small cell lung cancer: the COCIS meta analysis of individual patient data. J clin Oncol.2012; 30 (14):1692 - 1698.
6. Trần Nguyên Phú (2005), Nghiên cứu lâm sàng và phân loại TNM ung thư phế quản tế bào không nhỏ tại bệnh viện Bạch Mai, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
7. Nguyễn Khánh Chi (2014), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân loại TNM của bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ tại trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ đa khoa, Đại học Y Hà Nội.
8. Bùi Cao Cường (2016) nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hóa mô miễn dịch ung thư phổi tế bào nhỏ, luận văn tốt nghiệp thạc sỹ giải phẫu bệnh, Đại học Y Hà Nội.
9. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al (2012). Carboplatin or Cisplatin based chemotherapy in first - line treatment of small cell lung cancer: the COCIS meta analysis of individual patient data. J clin Oncol; 30(14):1692 - 1698.
10. U Yilmaz, G polat, C Anar, et al. Carbopatin plus etoposide for extensive stage small cell lung cancer: an experience with AUC 6 dose of carboplatin. Indian Journal of cancer 2011, volume 48, Issue 4, page 454 - 459.
11. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C, et al (2006). Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer 10.1200/JCO.2005.04.8595. J Clin Oncol; 24:2038 - 2043.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG CỦA PHÁC ĐỒ ETOPOSIDE – CARBOPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN LAN TRÀN

ĐOÀN THỊ TUYẾT[1], NGUYỄN THỊ THÁI HÒA[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của phác đồ hóa trị bộ đôi etoposide và carboplatin AUC 5 trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn.*

Đối tượng và phương pháp: *54 bệnh nhân được điều trị hóa trị carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1; etoposide 100mg/m^2, truyền tĩnh mạch ngày 1 - 3; chu kỳ 21 ngày, tối đa 6 chu kỳ. Bệnh nhân được đánh giá tỷ lệ đáp ứng sau 3 chu kỳ, sau 6 chu kỳ, yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng.*

Kết quả: *Đặc điểm bệnh nhân: tuổi trung bình 61,4 tuổi, 53 nam, ECOG PS 0-1 chiếm 92,7%, PS = 2 chiếm 9,3%. Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) 68,5%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) 29,6%.*

Bàn luận: *Kết quả bước đầu phác đồ Etoposide – carboplatin điều trị bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn cho tỷ lệ đáp ứng tốt.*

ABSTRACT

Aims: *To estimate the response rate of Etoposide - Carboplatin regiment in patients with previously untreated extensive disease small cell lung cancer (SCLC).*

Materials and methods: *54 eligible patients were treated with chemotherapy comprised of carboplatin AUC of 5, IV day 1 and etoposide 100mg/m^2, IV day 1 - 3; every 21 days for maximum of six cycles. Overall response rate (ORR) is according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST).*

Results: *Patient characteristics: median age, 61,4 years, 53 male, ECOG PS 0 - 1 in 49 patients, PS 2 in 5 patients. The ORR of the study reached 68.5%, the complete response (CR) rate were 29.6%. Median stable disease were 2,1 months.*

Conclusion: *Carbosatin - carboplatin treatment for patients with extensive disease small cell lung cancer has good response results.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại bệnh ác tính hay gặp và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư hàng đầu ở Việt Nam và trên toàn thế giới. Theo thống kê của WHO, số ca mắc mới ung thư tại Việt Nam không ngừng tăng, từ 68.000 ca năm 2000 lên 126.000 năm 2010[1]. Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm 14%[2].

UTPTBN giai đoạn lan tràn nhạy cảm điều trị hóa trị, tuy nhiên thời gian đáp ứng ngắn, tỷ lệ di căn cao nên tiên lượng xấu[3,4]. Điều trị cơ bản giai đoạn này là hóa trị có chứa platinum.

Từ những năm 1970 các nghiên cứu đã thấy điều trị phối hợp hóa chất tốt hơn điều trị đơn chất. Đến thập niên 80, phác đồ phối hợp etoposide - cisplatin đã được điều trị trên bệnh nhân UTPTBN. Etoposide và cisplatin trở thành khuyến cáo điều trị bước đầu cho bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn, với tỷ lệ đáp ứng đạt 65% - 85%, đáp ứng hoàn toàn đạt 10% - 20%, thời gian sống trung vị từ 8 đến 10 tháng. Trong một phân tích gộp gần đây, bao gồm 4 thử nghiệm lâm sàng so sánh cisplatin - etoposide và carboplatin - etoposide nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ[5]. Tại bệnh viện K hiện nay, phác đồ etoposide - carboplatin đã trở thành điều trị bước 1 cho phần lớn bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn, nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả của điều trị này.

[1] ThS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K

[2] TS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K

Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm 2 mục tiêu:

Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại bệnh viện K.

Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, các yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng của phác đồ Etoposide - Carboplatin trên nhóm bệnh nhân này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán là ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn và được điều trị hóa chất phác đồ Etoposide - Carboplatin tại bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Các BN được chẩn đoán xác định là UTP tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn điều trị lần đầu, có kết quả mô bệnh học.

Chỉ số toàn trạng PS (Perfomance Status): 0 – 2.

BN được điều trị phác đồ Etoposide - carboplatin ít nhất 3 chu kỳ.

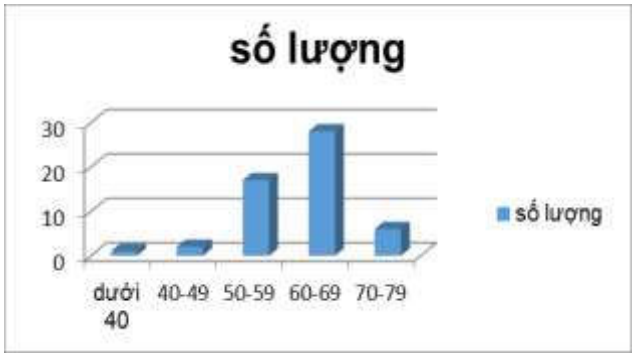
BN trên 18 tuổi.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu. Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng sau 3 chu kỳ, 6 chu kỳ, sau thời gian theo dõi đáp ứng, theo tiêu chuẩn RECIST.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân



Biểu đồ 1. *Phân bố tuổi của bệnh nhân nghiên cứu*

Nhận xét: Tuổi trung bình của NB nghiên cứu là 61,4 ± 7,1. Tuổi cao nhất là 74 và thấp nhất là 38 tuổi.

Bảng 1. *Đặc điểm bệnh nhân*

Đặc điểm	Tỷ lệ (%)
Nam/nữ	98,1
Hút thuốc	77,8
Mắc bệnh mãn tính	27,8
PS	
0 - 1	90,7
2	9,3

Bảng 2. *Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân*

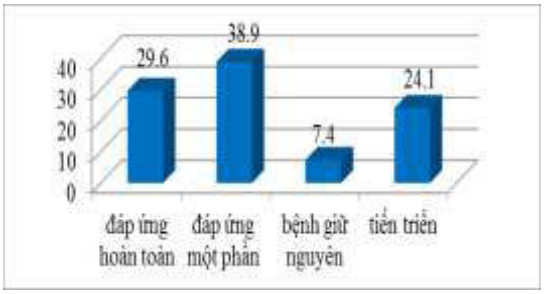
Đặc điểm	Tỷ lệ (%)
Kích thước u	
≤ 3cm	5,9
3 - ≤ 7cm	82,4
>7cm	11,7
Kích thước hạch	
≤ 2cm	7,4
2 - ≤ 5cm	70,4
5 - 7cm	22,2
Di căn	
1 vị trí	44,4
Nhiều vị trí	55,6

Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 3. *Tỷ lệ đáp ứng sau 3 chu kỳ*

Đáp ứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	1	1,9
Đáp ứng một phần	46	85,2
Bệnh giữ nguyên	4	7,4
Tiến triển	3	5,5
Tổng	**54**	**100**

Biểu đồ 2. *Tỷ lệ đáp ứng sau 6 chu kỳ*



Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng của điều trị đạt 68,5% trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 29,6%, bệnh tiến triển chiếm 24,1%.

Bảng 4. *Thời gian ổn định bệnh trên BN đáp ứng sau 6 chu kỳ (n=37)*

Trung vị tháng)	1 tháng (%)	2 tháng (%)	3 tháng (%)	5 tháng (%)
2	11 (29,7)	15 (40,5)	9 (24,3)	2 (5,4)

Thời gian ổn định bệnh sau đáp ứng 6 chu kỳ có trung vị là 2 tháng. Số bệnh nhân có thời gian ổn định bệnh sau 1 tháng là gần 30% trong khi chỉ có hơn 5% bệnh nhân ổn định bệnh sau 5 tháng.

Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng

Bảng 5. *Đánh giá tỷ lệ đáp ứng theo nhóm tuổi*

Đáp ứng	Tuổi < 65	Tuổi ≥ 65	Tổng	p
Có đáp ứng	22	15	37	0,965
Không đáp ứng	10	7	17	
Tổng	**32**	**22**	**54**	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng tương đương giữa nhóm bệnh nhân trên và dưới 65 tuổi.

Bảng 6. *Đánh giá tỷ lệ đáp ứng điều trị chung theo kích thước u*

Mức độ đáp ứng	Kích thước u (*)					
	< 3cm		3 - 7cm		>7cm	
	Số lượng (%)	p	Số lượng (%)	p	Số lượng (%)	p
Đáp ứng hoàn toàn	2 (66,7%)	0,046	11 (26,2%)	0,94	1 (16,7%)	0,045
Đáp ứng 1 phần	1 (33,3%)		11 (26,2%)		1 (16,7%)	
Bệnh ổn định	-		9 (21,4%)		1 (16,7%)	
Tiến triển	-		11 (26,2%)		3 (50,0%)	
Tổng	**3 (100%)**		**42 (100%)**		**6 (100%)**	

(*): 51/54 BN phát hiện có u phổi

Nhận xét: Kích thước u khác nhau thì mức độ đáp ứng điều trị có sự khác biệt.

Bảng 7. *Mối liên quan giữa số vị trí di căn với tỷ lệ tiến triển bệnh sau 3 và sau 6 chu kỳ điều trị*

Số vị trí di căn	Tiến triển sau 3 chu kỳ (n = 7)		Tiến triển sau 6 chu kỳ (n = 10)	
	Số lượng (%)	p	Số lượng (%)	p
1 vị trí	2 (28,6)	0,029	5 (50,0%)	0,972
Nhiều vị trí	5 (71,4)		5 (50,0%)	

Nhận xét: Ở nhóm BN di căn nhiều vị trí thì tỷ lệ tiến triển bệnh sau 3 chu kỳ điều trị (71,4%) cao hơn những BN di căn 1 vị trí (28,6%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

BÀN LUẬN

Trong 54 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 61,4 ± 7,1 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất 60 - 69 chiếm 51,9%, bệnh nhân trẻ nhất 38 tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất 74 tuổi[6]. Kết quả cũng tương đương nhiều nghiên cứu về UTPTBN trên thế giới[7]. 77,8% BN trong nghiên cứu của chúng tôi có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào. Trong đó, tỷ lệ hút thuốc ở nam giới cao chiếm 77,4%. So sánh với các nghiên cứu về tình trạng hút thuốc tại Việt Nam, tỷ lệ hút thuốc theo các tác giả Nguyễn Thị Hoài Nga và cộng sự (2011), Bùi Diệu và cộng sự (2010) lần lượt là 90,2% và 80,2%[8,9]. Theo Antonio Rossi và CS (2012)[5] tỷ lệ hút thuốc 76%.

Tỷ lệ đáp ứng sau 3 chu kỳ đạt 87%, tỷ lệ đáp ứng sau 6 chu kỳ đạt 78,7%, như vậy tỷ lệ đáp ứng chung của nghiên cứu đạt 68,5%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 29,6%.

Kết quả này tương đương với tỷ lệ đáp ứng theo phân tích gộp 663 bệnh nhân được thực hiện bởi Antonio Rossi[5] và cs, phân nhánh 335 bệnh nhân nhận điều trị etoposide - carboplatin cũng cho tỷ lệ đáp ứng 66%, thậm chí tương đương với nghiên cứu của Yilmaz và Cs[10] thực hiện tại Thổ Nhĩ Kỳ đánh giá liều Etoposide 100mg/m^2 d1 - 3 phối hợp Carboplatin AUC 6 trên 88 bệnh nhân đạt tỷ lệ đáp ứng 69,4%. Tỷ lệ đáp ứng của chúng tôi cao hơn phân nhánh etoposide - carboplatin chỉ đạt 52% trong nghiên cứu so sánh Pemetrexed - Carboplatin và Etoposide - Carboplatin[11]. Giải thích điều này là do hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được sử dụng liều hóa chất từ 90 - 100% liều tối đa.

Sau 3 chu kỳ có 7 bệnh nhân không đáp ứng, trong đó có 5 bệnh nhân di căn nhiều vị trí (71,4%), và có 2 bệnh nhân di căn 1 vị trí (28,6%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Điều này cho thấy tính chất ác tính của bệnh và sự khó khăn trong điều trị, khi bệnh phát hiện muộn, di căn nhiều vị trí, bệnh đã lan rộng thì điều trị đạt đáp ứng thấp.

Phân tích tỷ lệ đáp ứng theo nhóm tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân trên 70 tuổi có tỷ lệ đáp ứng đạt 66,6%, gần tương đương với nghiên cứu của Okamoto H và Cs thực hiện điều trị etoposide - carboplatin trên nhóm bệnh nhân cao tuổi có tỷ lệ đáp ứng đạt 73%[7].

Thời gian ổn định bệnh sau đáp ứng trung bình đạt 2 tháng cho thấy tính chất rất ác tính của bệnh, dù đáp ứng điều trị nhưng rất nhanh tiến triển.

KẾT LUẬN

UTPTBN là bệnh lý ác tính với đặc điểm khối u kích thước lớn, hạch thường tập trung thành khối lớn trung thất, di căn nhiều vị trí.

Tỷ lệ đáp ứng trung bình đạt 68,5%. Nhưng thời gian ổn định bệnh sau đáp ứng trung bình chỉ đạt 2 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2014) và Globocan (2012) "Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012".
2. Govaindan, Ramaswamy, Nathan P, et al. (2006). Changing epidemiology of small - cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database.Journal of clinical oncology, 24 (28), 4539 - 4544.
3. Krug LM, Pietanza MC, Kris MG (2011), Small cell and other neuroendocrine tumors of the lung. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principple and practive of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 848 - 870.
4. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010), Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Ung thư phổi, Nhà xuất bản y học, Hà nội, 81 - 98.
5. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin or Cisplatin based chemotherapy in first - line treatment of small cell lung cancer: the COCIS meta analysis of individual patient data. J clin Oncol.2012; 30 (14):1692 - 1698.
6. Bùi Cao Cường (2016) nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hóa mô miễn dịch ung thư phổi tế bào nhỏ, luận văn tốt nghiệp thạc sỹ giải phẫu bệnh, Đại học Y Hà Nội.
7. Okamoto H, Watanabe K, et al (2007). Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small - cell lung cancer: JCOG 9702. Br J Cancer. 97 (2):162 - 9.
8. Nguyễn Thị Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn (2011). Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát, Tạp chí Ung Thư học Việt Nam. 2/2011, 195 - 199.
9. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn và cộng sự (2010), Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004 - 2008, Tạp chí ung thư học Việt Nam, 1/2010, 75 - 77.
10. U Yilmaz, G polat, C Anar, et al. Carbopatin plus etoposide for extensive stage small cell lung cancer: an experience with AUC 6 dose of carboplatin. Indian Journal of cancer 2011, volume 48, Issue 4, page 454 - 459.
11. Mark A. Socinski, Egbert F. Smit et al.Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer .J Clin Oncol 27:4787 – 4792.

ĐÁNH GIÁ DUNG NẠP THUỐC CỦA BỆNH NHÂN CAO TUỔI VỚI PHÁC ĐỒ PEMETREXED - CARBOPLATIN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHỔI GIAI ĐOẠN IV

LÊ XUÂN HÀ[1], NGUYỄN THỊ THÁI HÒA[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá dung nạp thuốc của bệnh nhân cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV điều trị với phác đồ Pemetrexed - Carboplatin.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu trên 37 BN được điều trị tại viện K từ 01/2017 đến 6/2019. Kết quả: tuổi trung bình 67 ± 4,1 (60 - 74); tỷ lệ nam/nữ = 2,7/1. Tỷ lệ hút thuốc lá 66,2%; 78% BN có bệnh lý kèm theo; 56,8% có bệnh tim mạch. Triệu chứng cơ năng hay gặp: ho kéo dài (67,6%) và đau ngực (48,6%). U gặp nhiều ở phổi phải và thùy trên 2 phổi. UTP hay di căn hạch thượng đòn, màng phổi - màng tim, phổi đối bên, xương và thượng thận. Tác dụng không mong muốn chủ yếu độ 1 - 2, không có BN nào tử vong liên quan đến thuốc.*

Kết luận: *Phác đồ Pemetrexed - Carboplatin phù hợp điều trị BN cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV.*

Từ khóa: *Ung thư phổi không tế bào nhỏ, biểu mô tuyến, người cao tuổi, pemetrexed, carboplatin.*

ASBTRACT

Objectives: *Describe clinical, subclinical features and evaluate the tolerance of elderly patients with adenocarcinoma at the IV stage of lung cancer was treated with Pemetrexed - Carboplatin regimen.*

Methods: *The cross-sectional description, retrospective and prospective study have been carried on 37 patients was treated at K Hospital from 01/2017 to 6/2019.*

Results: *mean age of 67 ± 4,1 (60 - 74); male/female ratio = 2,7/1. Smoking rate is 66,2%; 78% of patients have comorbidity; 56,8% of patients suffer from cardiovascular diseases. Common symptoms include persistent coughing (67,6%) and chest pain (48,6%). Tumors are more commonly found in the right lung and upper lobes of 2 lungs. Lung cancer often spreads to supraclavicular, pleura - pericardium, adrenal glands, both lungs and bones. The common side effects is at grade 1 or 2, no drug - related death.*

Conclusion: *Pemetrexed - Carboplatin regimen is suitable to treat elderly patients with adenocarcinoma at the IV stage of lung cancer.*

Keywords: *Non - small cell lung cancer, adenocarcinoma, pemetrexed, carboplatin, elderly.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2018, tại Việt Nam, UTP đứng thứ hai về tỷ lệ mới mắc ở nam và thứ ba ở nữ, tỷ lệ tử vong đứng thứ hai ở nam và thứ nhất ở nữ trong các trường hợp tử vong do ung thư[1]. UTP được chia làm 2 nhóm giải phẫu bệnh chính là: Ung thư phổi không tế bảo nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 80 - 85% và ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm khoảng 15 - 20%. Phần lớn UTP tại Việt Nam được chẩn đoán ở giai đoạn đã di căn xa, các điều trị cho giai đoạn này chủ yếu là điều trị toàn thân. Điều trị đích đòi hỏi phải có các đột biến gen nhạy cảm, liệu pháp miễn dịch được chỉ định hạn chế và giá thành còn rất cao nên chưa được áp dụng rộng rãi. Chính vì vậy, hóa trị vẫn đóng vai trò quan trọng ở giai đoạn bệnh này. Ở nhóm UTPKTBN dạng không tế bào vảy, phác đồ Platinum kết hợp Pemetrexed cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn, tác dụng không mong muốn ít hơn nhóm được điều trị Platinum kết hợp Gemcitabine[2,3,4].

[1] ThS. Khoa Nội A - Bệnh viện Hữu Nghị, Hà Nội

[2] TS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K

Với bệnh nhân (BN) cao tuổi, việc điều trị kết hợp 2 thuốc cần được cân nhắc kỹ về tác dụng không mong muốn của phác đồ. Tuy nhiên, trên thế giới cũng như Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về mức độ an toàn của phác đồ Pemetrexed - Carboplatin trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn đối với nhóm BN cao tuổi. Xuất phát từ tình hình đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Đánh giá dung nạp thuốc của bệnh nhân cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV điều trị với phác đồ Pemetrexed - Carboplatin" nhằm 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng BN cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV.

2. Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ Pemetrexed-Carboplatin với nhóm BN này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

37 BN được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 6/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

BN ≥ 60 tuổi, ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV (phân loại AJCC - 2017), điều trị tối thiểu 2 CK hóa chất Pemetrexed-Carboplatin, có đánh giá đáp ứng theo RECIST[5].

Tiêu chuẩn loại trừ

Di căn não tại thời điểm chẩn đoán, điều trị kết hợp miễn dịch.

Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp: Mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu.

- Các bước tiến hành: Chọn mẫu thuận tiện.

+ Ghi nhận đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

+ Điều trị, đánh giá tác dụng không mong muốn.

Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ có trong hướng dẫn điều trị UTP của Bộ Y tế.

BN tự nguyện tham gia nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. *Đặc điểm chung nhóm BN nghiên cứu*

Tuổi trung bình (năm)	67 ± 4,1 (60 - 74)
Nam, n (%)	27 (73)
Tỷ lệ nam/nữ	2,7/1
Tiền sử hút thuốc, n (%)	23 (62,2)
Bệnh kèm theo, n (%)	29 (78,4)
Tim mạch, n (%)	21 (56,8)

Bảng 2. *Đặc điểm lâm sàng*

Triệu chứng cơ năng, n (%)	
Ho kéo dài	25 (67,6)
Đau ngực	18 (48,6)
Sút cân	8 (21,6)
Khó thở	7 (18,9)
Triệu chứng thực thể, n (%)	
Hạch ngoại vi, n (%)	13 (35,1)
Hạch thượng đòn, n (%)	11 (29,7)
Thiếu máu	13 (35,1)
Chèn ép tĩnh mạch chủ trên	1 (2,7)
Pancoast - Tobias	1 (2,7)

Bảng 3. *Đặc điểm cận lâm sàng*

Vị trí u nguyên phát, n (%)	
Phổi phải	26 (70,3)
Phổi trái	10 (27)
U ngoại vi	25 (67,6)
U trung tâm	11 (29,7)
Không xác định	1 (2,7)
Di căn xa, n (%)	
Xương	16 (43,2)
Màng phổi - màng tim	16 (43,2)
Phổi đối bên	12 (32,4)
Thượng thận	5 (13,5)
Chất chỉ điểm u, n/N (%)	
CEA >5ng/ml	23/32 (71,8)
Cyra 21-1 >3,3ng/ml	22/32 (68,8)

Đánh giá dung nạp thuốc

Bảng 4. *Số chu kỳ điều trị*

Số chu kỳ, n (%)	
2	6 (16,2)
3	4 (10,8)
4	16 (43,3)
5	0 (0)

6	11 (29,7)
Tổng	**37 (100)**

Nhận xét: Có 1 BN phải giảm liều, có 2 BN ngừng điều trị do dung nạp kém.

Bảng 5. *Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu theo CTCAE 5.0[6]*

Hạ bạch cầu, n (%)	13 (35,1)
Độ 3 - 4, n (%)	5 (13,5)
Hạ bạch cầu trung tính, n (%)	10 (27)
Độ 3 - 4, n (%)	3 (8,1)
Hạ bạch cầu có sốt	2 (5,4)
Hạ huyết sắc tố, n (%)	9 (23,3)
Độ 3 - 4, n (%)	2 (5,4)
Hạ tiểu cầu, n (%)	5 (13,5)
Độ 3 - 4, n (%)	1 (2,7)

Bảng 6. *Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo máu*

TDKMM	Độ 0 n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 1 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 3 n (%)	Tổng n (%)
Tăng SGOT, SGPT	31 (83,8)	5 (13,5)	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	37 (100)
Tăng Creatinin máu	35 (94,6)	2 (5,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37 (100)
Buồn nôn	27 (73)	7 (18,9)	2 (5,4)	1 (2,7)	0 (0)	37 (100)
Nôn	31 (83,8)	4 (10,8)	1 (2,7)	1 (2,7)	0 (0)	37 (100)
Ỉa chảy	35 (94,6)	2 (5,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37 (100)
Dị ứng	36 (97,3)	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37 (100)

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng

Theo kết quả Bảng 1, tuổi trung bình là 67 ± 4,1 (60 - 74); BN nhóm 60 - 70 tuổi chiếm gần 80%. Nhìn chung, các kết quả trong và ngoài nước đều cho thấy UTP được phát hiện ở nhóm BN cao tuổi khoảng 30 - 50%, trong đó nhóm 60 - 70 tuổi chiếm tỷ lệ khoảng 70 - 80%[2,3,4,7].

Về giới, nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ là 2,7/1. Một vài nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy tỷ lệ này dao động từ 2,5 - 4/1[2,3,4,7]. Tỷ lệ này đang có xu hướng giảm khi tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở nữ có xu hướng gia tăng.

Có đến hơn 78% BN có bệnh lý kèm theo, trên 50% mắc bệnh lý tim mạch. Theo nghiên cứu của Lê Văn Khảm (2014) về "Vấn đề người cao tuổi Việt Nam", Tăng huyết áp là bệnh phổ biến với tỷ lệ mắc lên tới 45,6%, tỷ lệ mắc bệnh mạch vành khoảng 10 - 15%[8].

Tiền sử hút thuốc lá là 62,2%, không ghi nhận nữ hút thuốc. Theo tác giả Phạm Văn Thái (2015) nghiên cứu trên 81 BN, tỷ lệ hút thuốc là 60%; theo các tác giải nước ngoài tỷ lệ này khoảng 70%[2,3,4,7].

Triệu chứng cơ năng: ho kéo dài là triệu chứng hay gặp nhất khoảng 67%, đau ngực gặp ở 48,6% số BN.

UTP giai đoạn muộn thường di căn hạch ngoại vi, tỷ lệ này dao động 20 - 40% theo các nghiên cứu[2,3,4,7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo Bảng 2 tỷ lệ di căn hạch ngoại vi là 35,1%; chủ yếu là di căn hạch thượng đòn tới 30%.

Cận lâm sàng

Theo Bảng 3, vị trí u nguyên phát gặp nhiều ở phổi phải hơn phổi trái (70,3% với 27% tương ứng), u thường ở ngoại vi hơn trung tâm (67,6% với 29,7% tương ứng). Có 1 (2,7%) BN không xác định được vị trí u nguyên phát.

Di căn xa: di căn màng phổi - màng tim, xương, phổi đối bên và thượng thận là hay gặp nhất, tần suất 43,2%; 43,2%; 32,4% và 13,5% tương ứng. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu trong và ngoài nước[2,3,4,7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 1 BN di căn lách, đây là trường hợp hiếm gặp trên lâm sàng.

Chất chỉ điểm u trong máu: độ nhạy của CEA là 71,8% (CEA > 5ng/ml); độ nhạy của Cyfra 21 - 1 là 68,8% (Cyfra 21 - 1 > 3,3ng/ml).

Đánh giá dung nạp thuốc

Có khoảng 73% BN được điều trị ít nhất 4 chu kỳ, trung bình trên mỗi BN là 4,2 chu kỳ. Số chu kỳ tối thiểu là 2, tối đa là 6 chu kỳ. Có 2 BN ngừng điều trị do dung nạp kém.

Một số tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu

Theo kết quả Bảng 5, hạ bạch cầu gặp khoảng 35,1%; độ 3 - 4 khoảng 14%. Hạ bạch cầu trung tính gặp ở 27% BN; độ 3 - 4 khoảng 8%. Hạ bạch cầu có sốt gặp ở 2 BN (5,4%). Không có BN nào cần phải truyền các chế phẩm máu.

Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo máu

Ngoài hệ tạo máu, hầu hết tác dụng không mong muốn đều ở mức độ nhẹ. Chủ yếu gặp buồn nôn sau truyền, tỷ lệ tăng men gan thấp, có 1 BN sẩn ngứa sau truyền. Không có BN nào tử vong liên quan đến dùng thuốc.

KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi trung bình là 67 ± 4,1 (60 - 74).

Tỷ lệ nam/nữ: 2,7/1.

Có hơn 78% BN có bệnh lý kèm theo, trên 50% mắc bệnh tim mạch.

Triệu chứng UTP giai đoạn muộn của người cao tuổi rất đa dạng và phong phú.

Đánh giá dung nạp thuốc

Hầu hết TDKMM ở độ 1 - 2. Không có BN nào tử vong liên quan đến thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J. et al (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2018 Nov, 68(6), 394-424.
2. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al (2008). Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 26(21), 3543-3551.
3. Grønberg B.H., Bremnes R.M., Fløtten Ø. et al (2009). Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO, 27(19), 3217-3224.
4. Ito M. et al (2019). Carboplatin plus pemetrexed for the elderly incurable chemo-naive nonsquamous non-small cell lung cancer: Meta-analysis. Asia Pac J Clin Oncol, 15(2), e3-e10.
5. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 45(2), 228-247.
6. National Institutes of Health (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0, National Cancer Institute, USA.
7. Phạm Văn Thái (2015). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng hóa chất phác đồ PC kết hợp xạ phẫu dao gamma quay, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. Lê Văn Khảm (2014). Vấn đề người cao tuổi hiện nay. Tạp trí khoa học xã hội Việt Nam, 7, 80.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GEFITINIB BƯỚC 1 UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN EGFR TẠI BỆNH VIỆN K

NGUYỄN VĂN CAO[1], NGUYỄN THỊ THÁI HÒA[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị Gefitinib bước 1 UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen EGFR và các tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị này.*

Đối tượng và phương pháp: *Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu + tiến cứu có theo dõi dọc. 30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 bằng Gefitinib 250mg/ngày tại Bệnh viện K từ T1/2015 đến hết tháng T9/2019. Tiêu chí chính là PFS, các tiêu chí khác là tỷ lệ đáp ứng và tác dụng phụ.*

Kết quả: *Trung vị sống thêm PFS đạt được 10,8 tháng, sống thêm không bệnh ở thời điểm 6 tháng là 86,7%, 9 tháng là 56,7% và 12 tháng là 33,3%. Tỷ lệ đáp ứng đạt được 83,3%, lợi ích lâm sàng đạt được ở 96,7% số bệnh nhân. Tác dụng phụ hay gặp là phát ban 40%, tăng men gan 30%, tiêu chảy 10%. Các tác dụng phụ này chủ yếu ở độ 1 - 2.*

Kết luận: *Điều trị Gefitinib bước 1 trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR mang lại tỷ lệ đáp ứng cao, cải thiện PFS, các độc tính ở mức độ nhẹ nhàng có thể dung nạp được.*

ABSTRACT

Objectives: *Evaluate the result of Gefitinib first - line in NSCLC stage IV with EGFR mutation positive and side effects of this treatment method.*

Patients and Methods: *30 patients stage IV non small-cell lung cancer with EGFR mutation positive were treated with Gefitinib 250mg/day. The primary end point was progression-free survival, secondary end points included response rate and toxic effects.*

Result: *The median PFS achieved 10.8 months, PFS at 6 months was 86.7%, 9 months was 56.7% and 12 months was 33.3%. The response rate was 83.3%. The most common adverse events in patients treated with gefitinib were rash (40%), increase GOT/GPT 30%, diarrhea 10%. These side effects are mainly in grades 1 - 2.*

Summary: *First - line gefitinib for patients stage IV non - small - cell lung cancer with EGFR mutation positive improved progression - free survival and response rate with acceptable toxicity.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới, theo Globocan 2018 có khoảng hơn 2 triệu ca mới mắc, chiếm 11.6% các loại ung thư nói chung với số ca mới mắc mỗi năm khoảng 2.093.876 ca, tăng trung bình 0.5% và cũng là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở cả 2 giới, với tỷ lệ tử vong là hơn 1,7 triệu ca[1,2].

UTP có 2 nhóm giải phẫu bệnh lý chính là UTP không tế bào nhỏ(UTPKTBN) chiếm khoảng 85% và UTP tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 15%[3,4,5]. Khoảng 3/4 các bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ đến viện trong giai đoạn muộn, điều trị chủ yếu là các phương pháp điều trị toàn thân, điều trị triệu chứng[6,7].

Trong những năm gần đây cùng với sự phát triển của y học phân tử, rất nhiều các đột biến gen trong UTP được phát hiện mở ra các hướng điều trị mới hiệu quả và giảm được các tác dụng không mong muốn. Trong đó đột biến gen EGFR chiếm tỷ lệ cao trong nhóm UTP không tế bào nhỏ.

[1] BS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K

[2] TS. Khoa Nội 2 - Bệnh viện K

Theo nghiên cứu Pioneer tỷ lệ đột biến gen EGFR ở Việt Nam lên đến 64%[8,9].

Tại Việt Nam hiện nay các thuốc điều trị đích tác động lên thụ thể EGFR từ thế hệ I đến thế hệ III đã được chấp thuận để điều trị cho các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả và các tác dụng không mong muốn của Gefitinib trong các bệnh nhân UTP giai đoạn IV có đột biến gen EGFR. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị Gefitinib bước 1 UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen EGFR.

2. Đánh giá các tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen EGFR được điều trị Gefitinib bước 1 tại Bệnh viện K từ T1/2015 đến tháng 9/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán UTBKTBN giai đoạn IV, giải phẫu bệnh là Carcinoma tuyến. Có đột biến gen EGFR: Mất đoạn exon 19 hoặc L858R exon 21 (thực hiện trên mẫu mô hoặc mẫu máu) bằng các kỹ thuật PCR, giải trình tự gen hoặc giải trình tự gen thế hệ mới.

Tuổi >18, PS 0 - 3, Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép điều trị Gefitinib.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu + tiến cứu có theo dõi dọc.

Xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan - Meier.

KẾT QUẢ

Đặc điểm bệnh nhân

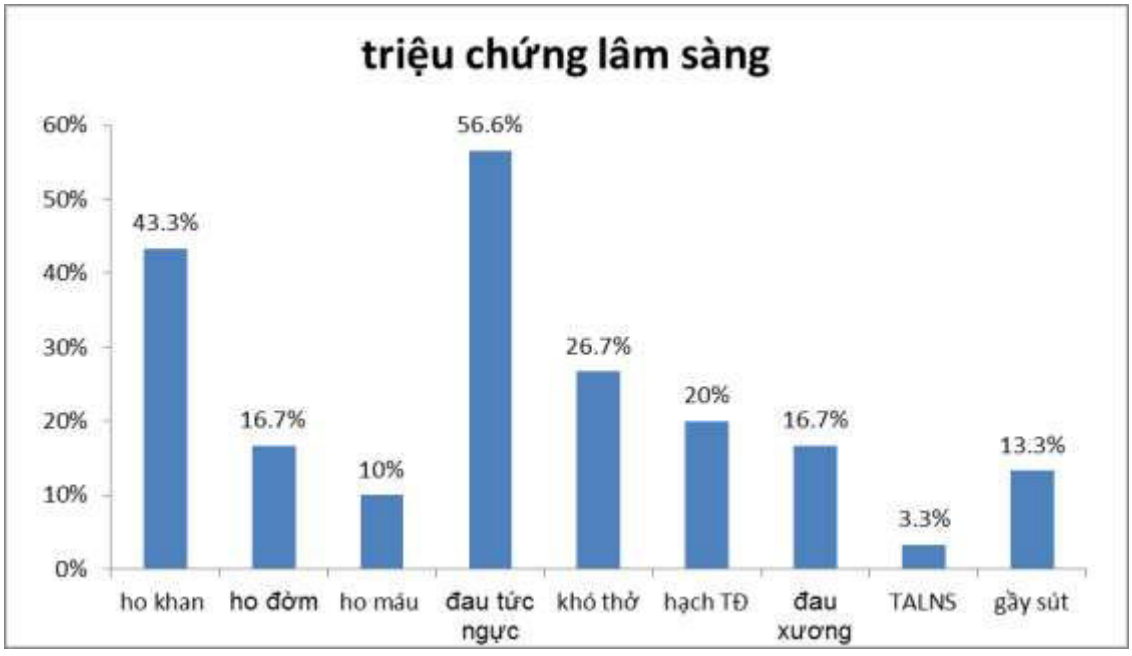
Tuổi

Nhóm tuổi chủ yếu 40 - 70 tuổi, tuổi trung bình 55,07 tuổi.

Giới

Nam 36,7%, nữ 63,6%.

Triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 1. *Triệu chứng lâm sàng*

Nhận xét: Các triệu chứng chủ yếu là ho khan 43,3%, đau tức ngực 56,6%, khó thở 26,7%, hạch thượng đòn chiếm 20%.

Vị trí di căn

Bảng 1. *Vị trí di căn*

Di căn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Màng phổi, màng tim	19	63,3
Phổi đối bên	7	23,3
Xương	12	40
Thượng thận	1	3,3
Não	8	26,7
Gan	3	10
Hạch ổ bụng + cơ quan khác	1	3,3

Nhận xét: Di căn màng phổi, màng tim chiếm 63,3%, di căn phổi đối bên chiếm 23,3%, di căn xương chiếm 40%, di căn não chiếm 26,7%.

Tỷ lệ các loại đột biến gen EGFR

Bảng 2. *Tỷ lệ các đột biến*

Đột biến gen	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Exon 19	19	63,3
Exon 21	11	36,7

Nhận xét: Đột biến EGFR exon 19 chiếm 63,3%, đột biến ở exon 21 chiếm 36,7%.

Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng điều trị chung

Bảng 3. *Đáp ứng điều trị*

Đáp ứng điều trị	Số bệnh nhân	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	25	83,3
Bệnh ổn định	4	13,8
Bệnh tiến triển	1	3,3

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 83,3% bệnh nhân đạt được đáp ứng 1 phần, 13,8% đạt bệnh ổn định và 3,3% bệnh nhân tiến triển.

Đáp ứng điều trị theo từng nhóm bệnh nhân

Bảng 4. *So sánh tỷ lệ đáp ứng theo từng nhóm bệnh nhân*

	Tỷ lệ đáp ứng	p
Nam	63,6%	0,047
Nữ	94,7%	
Hút thuốc	75%	0,589
Không hút thuốc	86,4%	
Exon 19	89,5%	0,327
Exon 21	72,7%	
Di căn não	87,5%	1
Không	81,8%	

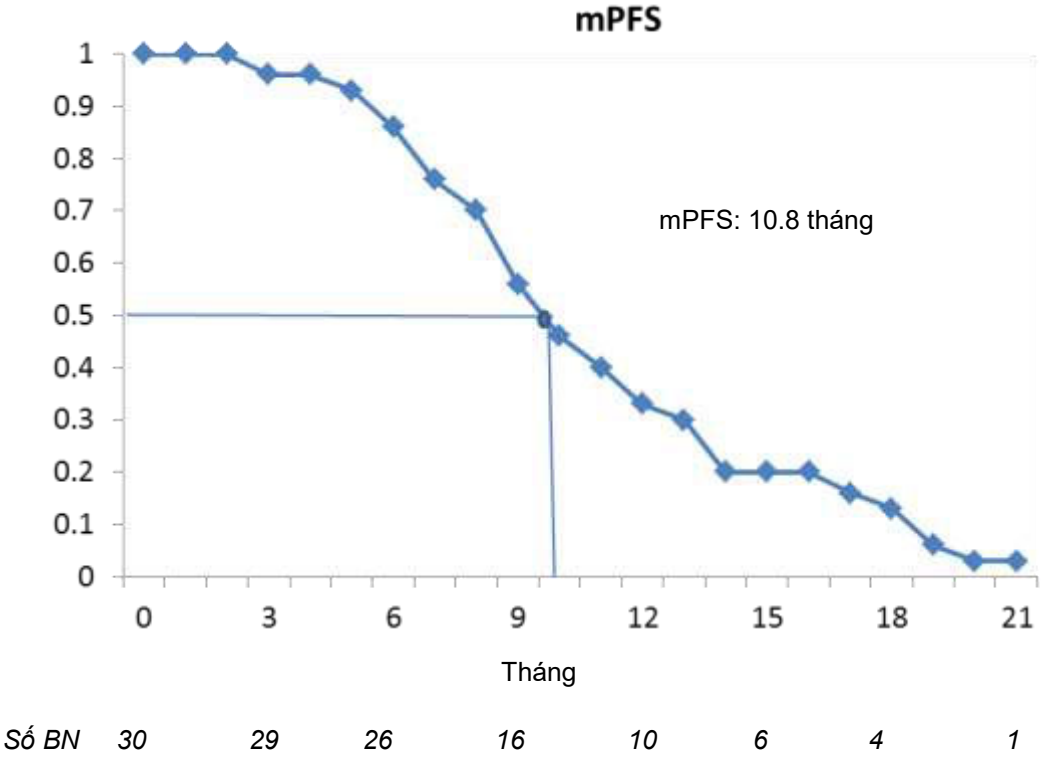
Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng theo giới ở nam là 63,6%, ở nữ là 94,7%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với P=0,047. Tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm còn lại khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS

PFS trong nhóm bệnh nhân chung

Bảng 5. *Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển*

Trung vị PFS (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	PFS 3 tháng %	PFS 6 tháng %	PFS 9 tháng %	PFS 12 tháng %
10,8	2,79	22,3	96,7	86,7	56,7	33,3



Nhận xét: Trung vị PFS là 10,8 tháng, thấp nhất là 2,79 tháng và dài nhất là 22,3 tháng. PFS tại thời điểm 6 tháng là 86,7% và tại thời điểm 12 tháng là 33,3%.

PFS theo từng nhóm bệnh nhân

Bảng 6. *PFS theo từng nhóm bệnh nhân*

	PFS	p
Nam	10,2	0,615
Nữ	11,1	
Hút thuốc	11,1	0,827
Không	10,7	
Exon 19	10,6	0,778
Exon 21	11,2	
Di căn não	10,14	0,645
Không	11,08	

Nhận xét: PFS giữa các nhóm từ 10 - 11 tháng và sự khác biệt ở các nhóm này không có ý nghĩa thống kê với P >0,05.

Tác dụng phụ

Bảng 7. *Tác dụng phụ của Gefitinib*

	n = 30		
Tác dụng phụ	**Chung n (%)**	**Độ 1 - 2 n (%)**	**Độ 3 - 4 n (%)**
Phát ban, mụn trứng cá	12 (40)	12 (40)	0 (0)
Khô da	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)

Viêm quanh móng	3 (10)	3 (10)	0 (0)
Viêm kết mạc	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)
Tiêu chảy	3 (10)	3 (10)	0 (0)
Viêm miệng	2 (6,7)	2 (6,7)	0 (0)
Nôn, buồn nôn	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)
Rụng tóc	2 (6,7)	2 (6,7)	0 (0)
Hạ hồng cầu	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)
Tăng GOT	9 (30)	6 (20)	3 (10)
Tăng GPT	9 (30	5 (16,7)	4 (13,3)

Nhận xét: Tác dụng phụ hay gặp nhất là phát ban, nổi mụn trứng cá chiếm 40%, tiêu chảy gặp ở 10% số bệnh nhân. Một tác dụng phụ hay gặp nữa là tăng men gan chiếm 30% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu.

BÀN LUẬN

Trong nghiên của chúng tôi độ tuổi trung bình là 55,07 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40 - 70 tuổi chiếm 86,67%. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của tác giả Tony S. Mok và cs tuổi trung bình là 57 tuổi[10], tác giả Đỗ Mai Linh tuổi trung bình là 60,6 tuổi[11], tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền tuổi trung bình là 62 tuổi[12]. Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 36,7% / 63,6%.

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là đau tức ngực chiếm 56,6%, tiếp theo là ho khan chiếm 43,3%, khó thở chiếm 26,7%, hạch thượng đòn chiếm 20%. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của tác giả Đỗ Mai Linh với đau ngực chiếm 38,9%, ho chiếm 35,2% và khó thở chiếm 16,6%[11] và tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền với đau ngực chiếm 40,4%, ho chiếm 25,8%, khó thở chiếm 16,1%[12]. Sự khác biệt này có thể do nhóm bệnh nhân của chúng tôi đến viện trong giai đoạn muộn hơn khi các triệu chứng đã biểu hiện rõ ràng hơn.

Triệu chứng di căn hay gặp nhất là màng phổi màng tim chiếm 63,3%, di căn xương chiếm 40%, di căn phổi đối bên chiếm 23,3% và di căn não chiếm 26,7%. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của tác giả Đỗ Mai Linh về di căn màng phổi là 29,6%, và tương tự về di căn xương chiếm 46,3%, di căn phổi đối bên chiếm 27,8%[11].

Tỷ lệ đáp ứng đạt được là 83,3%, lợi ích lâm sàng 96,7%. Tỷ lệ đáp ứng khác nhau giữa nam 63,6% và nữ 94,7% có ý nghĩa thống kê với p = 0,047. Tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm có hút thuốc (75%) kém hơn nhóm không hút thuốc (86,4%) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,589. Tương tự tỷ lệ đáp ứng giữa nhóm đột biến exon 19 (89,5%) và exon 21 (72,7%) khác nhau không có ý nghĩa thống kê với p = 0,327. Nhóm bệnh nhân có di căn não có tỷ lệ đáp ứng 87,5% và không di căn não là 81,8% cũng không có sự khác biệt với p = 1. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự các tác giả khác về tỷ lệ đáp ứng như Tony S. Mok 71,2%[10], Makoto M 73,7%[13], cao hơn tác giả Đỗ Mai Linh 57,4%[11].

Trung vị PFS đạt được 10,8 tháng, PFS tại thời điểm 6 tháng là 86,7% và tại thời điểm 12 tháng là 33,3%. Kết quả này cũng tương tự kết quả của tác giả Makoto M đạt được PFS là 10,8 tháng, tác giả Đỗ Mai Linh là 9,6 tháng, và tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền là 9,6 tháng[11,12]. Trong đó PFS ở nam 10,2 tháng thấp hơn ở nữ 11,1 tháng, ở nhóm hút thuốc là 11,1 tháng cao hơn nhóm không hút thuốc là 10,7 tháng, nhóm có đột biến exon 19 là 10,6 tháng thấp hơn nhóm đột biến exon 21 là 11,2 tháng, nhóm di căn não 10,14 tháng thấp hơn nhóm không di căn não là 11,08 tháng tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm này không có ý nghĩa thống kê với p >0,05.

Tác dụng phụ hay gặp nhất là phát ban, nổi mụn trứng cá chiếm 40%, tăng men gan chiếm 30%, tiêu chảy gặp ở 10%, viêm quanh móng gặp ở 10%, viêm miệng 10%, viêm kết mạc 3,3%, rụng tóc 6,7% số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên phần lớn tác dụng phụ đều ở độ 1, 2. Kết quả của chúng tôi tỷ lệ các tác dụng phụ thấp hơn tác giả Makoto M với tỷ lệ phát ban là 65,7%, tăng men gan 28,9%, tiêu chảy 33,3%[13]. Điều này có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi chưa nhiều. So với tác giả Đỗ Mai Linh thì tỷ lệ phát ban của chúng tôi thấp hơn (40% so với 66,7%) tuy nhiên tỷ lệ tăng men gan lại cao hơn (30% so với 5,6%). Điều này có thể do trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Mai Linh sử dụng chủ yếu là Erlotinib. Đây cũng là điểm đặc trưng khác nhau về tác dụng phụ của 2 thuốc.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR điều trị bước 1 với Gefitinib, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Tuổi: 40 - 70 tuổi, tuổi trung bình 55,07 tuổi.

- Giới: Nam (36,7%), nữ (63,6%).

- Triệu chứng lâm sàng: Các triệu chứng chủ yếu là ho khan 43,3%, đau tức ngực 56,6%, khó thở 26,7%, hạch thượng đòn chiếm 20%.

- Vị trí di căn: Di căn màng phổi, màng tim chiếm 63,6%, di căn phổi đối bên chiếm 23,3%, di căn xương chiếm 40%, di căn não chiếm 26,7%.

- Tỷ lệ đáp ứng 83,3%, lợi ích lâm sàng 96,7%.

- PFS đạt được 10,8 tháng, PFS tại thời điểm 6 tháng là 86,7%, tại thời điểm 12 tháng là 33,3%.

- Tác dụng phụ hay gặp nhất là phát ban, nổi mụn trứng cá chiếm 40%, tăng men gan chiếm 30%, tiêu chảy gặp ở 10%, viêm quanh móng 10%, viêm miệng 6,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan 2018 "Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018"
2. Bùi Diệu (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp, Nhà xuất bản y học. 100 - 115.
3. Ngô Quý Châu (2008), Ung thư phổi, tập 28, Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Bá Đức (2007), Chẩn đoán và điều trị ung thư.
5. Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview - of - the - initial - evaluation-treatment-and-prognosis - of - lung-cancer?search = non%20small%20cell%20lung%20cancer&source = search_result&selectedTitle=1~150&usage_type = default&display_rank=1>, accessed: 21/02/2019.
6. Nguyễn Bá Đức và Trần Văn Thuấn Điều trị nội khoa ung thư.
7. Nguyễn Văn Hiếu (2010), Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học.
8. Albain K.S., Belani C.P, Bonomi P. và cộng sự. (2006). PIONEER: A Phase III Randomized Trial of Paclitaxel Poliglumex Versus Paclitaxel in Chemotherapy-Naive Women with Advanced-Stage Non - Small - Cell Lung Cancer and Performance Status of 2. Clinical Lung Cancer, 7(6), 417 - 419.
9. Bethune G., Bethune D., Ridgway N. và cộng sự. (2010). Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. J Thorac Dis, 2(1), 48 - 51.
10. Mok T.S., Wu Y.- L., Thongprasert S. và cộng sự. (2009). Gefitinib or Carboplatin - Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N - 957.
11. Đỗ Mai Linh (2017) "Đánh giá kết quả điều trị UTPKTBN bằng thuốc ức chế tyrosin kinase", luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
12. Nguyễn Thị Thanh Huyền; Lê Văn Quảng; Nguyễn Thị Thái Hòa(2018) "Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não đột biến EGFR bằng Erlotinib có hoặc không kết hợp xạ trị toàn não". Trường Đại học Y Hà Nội, 2018 - 75tr.
13. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. và cộng sự. (2010). Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small - Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909530, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0909530?url_ver = Z39.88 -2003&rfr_id = ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr - dat = r_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov>, accessed: 24/03/2019.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT THÙY PHỔI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI NGUYÊN PHÁT KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

ĐINH VĂN LƯỢNG[1], NGUYỄN LÊ VINH[1], ĐINH VĂN TUẤN[1], DƯƠNG XUÂN PHƯƠNG[2], NGUYỄN SĨ KHÁNH[1], ĐẶNG DUY ĐỨC[1], NGUYỄN THÀNH LONG[3], LÊ NGỌC THÀNH[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật nội soi lồng ngực (PTNSLN) cắt thùy phổi do ung thư phổi nguyên phát giai đoạn sớm.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *254 bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn I-IIIA được điều trị PTNSLN cắt thùy phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương, từ tháng 6 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018. Thực hiện PTNSLN dựa theo kỹ của TS. BS. Hyoeng Ryul Kim (Hàn Quốc) từ chuẩn bị BN, trang thiết bị, thực hiện kỹ thuật tới đánh giá kết quả sau mổ. Nghiên cứu hồi cứu, không đối chứng.*

Kết quả: *Có 254 trường hợp PTNSLN cắt thùy phổi do ung thư phổi được thực hiện tại Bệnh viện Phổi Trung ương. Trong đó 231 trường hợp thực hiện PTNSLN hoàn toàn, 23 trường hợp thực hiện PTNSLN không hoàn toàn do diễn biến không thuận lợi. Tuổi trung bình 58,64 (từ 34 - 85 tuổi), nam/nữ = 153/101. Trước mổ, tất cả các BN đều được đánh giá chức năng hô hấp, chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao có tiêm thuốc cản quang; sinh thiết ờng hợp chảy máu trong mổ chuyển sang mổ mở ngực nhỏ (a - VATS). 06 trường hợp chảy máu sau mổ được mổ lại cầm máu kịp thời, sau mổ bệnh nhân ổn định. Sau giai đoạn hậu phẫu bệnh nhân được chuyển điều trị hóa chất theo phác đồ chuẩn của hiệp hội Ung thư Hoa kỳ.*

Kết luận: *Phẫu thuật nội soi lồng ngực hoàn toàn cắt thùy phổi trong ung thư phổi đang được ứng dụng rộng rãi được nhiều tác giả trên thế giới chứng minh qua các nghiên cứu với nhiều ưu điểm: xâm lấn tối thiểu; giảm đau sau mổ, chức năng hô hấp sau mổ được phục hồi nhanh; rút ngắn thời gian nằm viện, biến chứng và di chứng giảm so với mổ mở, thẩm mỹ cao.*

Từ khóa: *Ung thư phổi không tế bào nhỏ, phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi.*

ABSTRACT

Early result of video assited thoracic surgery lobectomy in non small cell lung cancer at National Lung Hospital

Objective: *To evaluate the early results of Video Assited Thoracic surgery (VATS) lobectomy for earlyl stage lung cancer.*

Method: *254 patients with non-small cell lung cancer stage I - IIIa treated by VATS at National Lung Hospital, from June 2015 to December 2018. VATS apply technique's Dr. Kim (Korean), included preparing patients and equipments; performing technique; evaluating patients after surgery. A prospective non - comparative clinical study.*

Results: *254 patients underwent VATS lobectomy at National Lung Hospital, from June 2015 to March 2018. 231 patients was performed c - VATS, 23 patients was performed a - VATS, because of bleeding, large mediastinal lympho nodes, large tumour. The mean of age is 58,64 years (range 34 - 85 years), male/ female = 153/101. Before sugery, all of patients had results of lung function, high resolution computed tomography, pathology by biopsy, magnetic resonance imaging of brain. 244 patients had PET - CT and 20 patients had*

[1] Khoa Phẫu thuật - Bệnh viện Phổi Trung Ương
[2] Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Phổi Trung Ương
[3] Khoa Gây mê hồi sức - Bệnh viện Phổi Trung Ương

scintigraphy. Before sugery, 91 cases of lung cancer stage IA, 81 cases of stage IB, 25 cases of stage IIA, 30 cases of stage IIB, 37 cases of stage IIIA. After sugery, 81 cases of lung cancer stage IA, 91 cases of stage IB. 24 cases of stage IIA, 33 cases of stage IIB, 25 cases of stage IIIA. The mean durations of operative time 161.36 (90 - 270 min), intraoperative blood loss 94,05 (50 - 700ml), the mean durations of chest drainage: 4.27 (1 - 11 days); the mean postoperative hospitalization 5.5 (3 - 21 days). 18 cases had bleeding in surgery and changed to a - VATS. Postsurgery, patients were treatmented chemotherapy following NCCN guideline.

Conclusion: *Thoracoscopic surgery lobectomy with many advantage such as minimal invasion, less pain, fast recovery, shorter hospital stay, less complication and greatly beauty compared open surgery so applied widely.*

Keywords: *Non-small cell Lung cancer, Thoracoscopic lobectomy.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính thường gặp nhất, số BN mới mắc chiếm nhiều nhất trong tổng số các trường hợp mới mắc do ung thư, và tăng trung bình 0.5% mỗi năm[1]. Cho đến nay, phẫu thuật ung thư phổi giai đoạn sớm, vẫn là phương pháp hiệu quả nhất kéo dài thời gian sống thêm cho BN. Tất cả các BN ung thư phổi có thể cắt bỏ trong phẫu thuật mở ngực kinh điển đều có thể cắt bỏ qua PTNSLN. Tuy nhiên, vấn đề còn bàn cãi ở đây là liệu phẫu PTNSLN cắt thùy phổi có ưu điểm hơn kỹ thuật kinh điển hay không, về tính an toàn và hiệu quả điều trị ung thư.

Trên thế giới, PTNSLN cắt thùy phổi lần đầu tiên được thực hiện năm 1992 bởi Mc Kenna[2]. Tại Việt Nam, kỹ thuật này được thực hiện từ năm 2002, tại Bệnh viện Việt Đức, Bệnh viện 108, Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Bình Dân,... Kết quả bước đầu cho thấy các BN được PTNSLN cắt thùy phổi, so với mổ mở có nhiều ưu điểm rõ ràng: Vết mổ nhỏ hơn, ít đau sau mổ, thời gian hồi phục nhanh, thời gian nằm viện ngắn hơn[2,6]. Tuy nhiên, số BN được phẫu thuật bằng phương pháp này còn ít, các nghiên cứu với cỡ mẫu chưa đủ lớn.

Tại Bệnh viện Phổi Trung ương, PTNSLN cắt thùy phổi do ung thư phổi được thực hiện từ tháng 6 năm 2015, với số BN được phẫu thuật trung bình là 70 - 80 trường hợp mỗi năm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này, nhằm đánh giá kết quả bước đầu của phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt thùy phổi do ung thư phổi nguyên phát giai đoạn sớm, tại khoa Phẫu thuật lồng ngực, Bệnh viện Phổi Trung ương, từ tháng 6 năm 2015 đến tháng 3 năm 2018.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 254 BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn I - IIIa được điều trị PTNSLN cắt thùy phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 6 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn BN

BN được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I - IIIa, được điều trị PTNSLN cắt thùy phổi tại khoa Phẫu thuật lồng ngực Bệnh viện Phổi Trung ương, có hồ sơ bệnh án đầy đủ, rõ ràng.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN được phẫu thuật nhằm mục đích chẩn đoán, không phải để điều trị, hồ sơ bệnh án không đầy đủ rõ ràng.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu, không đối chứng.

Quy trình điều trị, kỹ thuật mổ

Tất cả BN của chúng tôi đều được đánh giá, chẩn đoán trước mổ, thực hiện mổ và chăm sóc sau mổ dựa theo quy trình kỹ thuật mà TS.BS. Hyoeng Ryul Kim và các tác giả thế giới đề cập[1,4,6], được Bộ Y tế và Bệnh viện cho phép thực hiện.

BN được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cơ bản đánh giá chức năng các cơ quan, đặc biệt chức năng hô hấp cho phép cắt thùy phổi hay không.

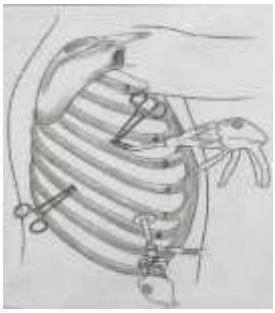
Sinh thiết u phổi xuyên thành ngực dưới cắt lớp vi tính chẩn đoán giải phẫu bệnh.

Chụp CT - scanner lồng ngực độ phân giải cao, MRI sọ não, PET/CT, Xạ hình xương để xác định giai đoạn bệnh trước mổ.

Thực hiện PTNSLN cắt thùy phổi bệnh lý, bóc hạch trung thất: TS.BS. Hyoeng Ryul Kim thực hiện vét hạch theo từng chặng, ngay cả không có hạch. Với BN của chúng tôi phát hiện ở gia đoạn sớm, bóc hạch theo hướng dẫn của PET/CT hoặc tổn thương hạch nhìn thấy trong mổ.

Sau mổ BN được chăm sóc hậu phẫu theo quy trình chăm sóc BN mổ ngực, chuyển khoa Ung Bướu để điều trị bổ trợ hóa chất.

Kỹ thuật mổ



+ Gây mê nội khí quản 2 nòng.

+ Trocar 1 (camera): 10mm, LS 7/8 đường nách giữa; trocar 2 (10mm): LS 5 - 7; đường nách sau; đường rạch (4 - 6cm): LS 4/5, trước bên. Không dùng dụng cụ banh sườn.

+ Động mạch được thắt bằng chỉ lanh. Một số trường hợp động mạch cắt bằng stapler và tĩnh mạch phổi được cắt bằng stapler 2,0 hoặc 2,5mm; phế quản hoặc nhu mô phổi được cắt bằng stapler 3,5 hoặc 4,5mm**.**

+ PTNSLN hoàn toàn (c - VATS): đường mổ dưới 5cm, nhìn hoàn toàn trên màn hình video, không dùng dụng cụ banh sườn.

+ PTNSLN không hoàn toàn (a - VATS): đường mổ 5 - 10cm, có dùng dụng cụ banh sườn, nhìn trực tiếp qua vết mổ kết hợp với nhìn trên màn hình video.

+ Khi tiến hành VATS cắt thùy phổi thì có một số điểm khác với phẫu thuật mở kinh điển như: bộc lộ rốn phổi đòi hỏi cả hai mặt trước và sau khác với mổ mở thường là bóc tách từ rãnh gian thùy; các thành phần được cắt theo trình tự "cái nào nhìn thấy trước, bộc lộ được trước thì cắt trước" không như mổ mở kinh điển là: tĩnh mạch hay động mạch trước rồi mới cắt phế quản sau cùng.

Phương pháp thu thập thông tin

Hồi cứu hồ sơ bệnh án; số liệu thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

Các thông tin cần thu thập

Tuổi, giới, kết quả mô bệnh học, giai đoạn bệnh.

Phương pháp mổ, vị trí thùy phổi được phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, lượng máu mất, thời gian dẫn lưu màng phổi, thời gian nằm viện sau mổ.

Biến chứng sau mổ: Viêm phổi, xẹp phổi, tràn mủ màng phổi, sốc nhiễm khuẩn, chảy máu sau mổ, rò khí kéo dài, biến chứng tim mạch, tử vong, phẫu thuật nội soi hoàn toàn không thực hiện được chuyển mổ nội soi không hoàn toàn.

Đánh giá kết quả:

+ Kết quả tốt: Thực hiện thành công phẫu thuật a-VATS, không tai biến hay biến chứng.

+ Kết quả trung bình: Thực hiện thành công phẫu thuật a - VATS với các tai biến nhỏ được xử trí tốt bằng nội soi. Các biến chứng sau mổ nhưng, không phải mổ lại.

+ Kết quả xấu: Không thực hiện được phẫu, thuật noi soi, phải chuyển mở ngực. Các biến chứng sau mổ như: chảy máu, xẹp phổi, mủ màng phổi,… phải mổ lại xử trí thương tổn.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng UTPKTBN

Tuổi trung bình là 58,64 tuổi (34 - 72 tuổi); đa số BN ở độ tuổi >49 (90,55%). Tỉ lệ nam/ nữ là 92/68 (1.5:1).

Bảng 1. *Triệu chứng lâm sàng*

Triệu chứng	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Ho khan	61	24
Ho ra máu	28	11,02
Đau ngực	55	21,65
Khó thở	51	20,07
Sốt	48	18,9
Không triệu chứng	172	67,71

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng hay gặp là ho khan (22,5%). Có 65,6% BN không có triệu chứng.

Bảng 2. *Hình ảnh tổn thương trên CT - scanner*

Hình ảnh		Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Vị trí tổn thương	Thùy trên trái	53	20,86
	Thùy dưới trái	48	18,90
	Thùy trên phải	73	28,74
	Thùy giữa phải	24	9,45
	Thùy dưới phải	56	22,05
Kích thước u	$X \pm SD$ (Min, Max): 2,96 ± 0,94 (1,5-5,8cm)		
Hạch	Hạch rốn phổi	66	26
	Hạch trung thất	81	31,9
	Không	127	50

Nhận xét: Tổn thương có thể ở tất cả các vị trí, gặp nhiều nhất ở thùy trên phải.

Bảng 3. *Kết quả mô bệnh học*

Giải phẫu bệnh	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Ung thư biểu mô vảy	46	18,10
Ung thư biểu mô tuyến	195	76,8
Ung thư biểu mô tuyến vảy	9	3,54
U carxinoid	4	2.5

Nhận xét: 100% BN sinh thiết u phổi dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính chẩn đoán mô bệnh học; với ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất (76,8%). Có giải phẫu bệnh thì 100% BN được chụp MRI/CT có tiêm thuốc tương phản, 244 BN được chụp PET/CT, 20 BN chụp xạ hình xương toàn thân.

Kết quả sớm VATS cắt thùy phổi trong UTPKTBN

100% BN được gây mê nội khí quản ống 2 nòng để làm xẹp phổi bệnh lý, gây tê ngoài màng cứng trước mổ (60,63%).

Bảng 4. *Kỹ thuật mổ, thời gian mổ, lượng máu mất, dẫn lưu*

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Phương pháp mổ	c - VATS	231	90,94
	a - VATS	23	9,06
Kỹ thuật mổ	Cắt thùy phổi	242	95,3
	Cắt phân thùy, cắt u	12	4,7
Thời gian mổ (phút)	*X ± SD (Min - Max)*	161,36 ± 37,27 (90 -270)	
Lượng máu mất (ml)	*X ± SD (Min - Max)*	94,09 ± 100,65 (50 - 700ml)	
Số lượng dẫn lưu	1 dẫn lưu	246	96,85
	2 dẫn lưu	8	3,15

Nhận xét: Thời gian mổ trung bình là 161 phút, ngắn nhất 90 phút, dài nhất 270 phút. Lượng máu mất trung bình là 94ml. Đa số các trường hợp BN chỉ cần đặt 1 dẫn lưu (96,85%).

Bảng 5. *Thời gian rút dẫn lưu và nằm viện sau mổ*

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Thời gian rút dẫn lưu	Dưới 7 ngày	231	90,95
	Trên 7 ngày	23	9,05
	Trung bình	4,27 ± 1,92 (từ 1-11 ngày)	
Thời gian nằm viện sau mổ	Dưới 7 ngày	124	77,17
	Trên 7 ngày	58	22,83
	Trung bình	5,5 ± 2,19 (Từ 3 - 21 ngày)	

Nhận xét: Thời gian rút dẫn lưu trung bình là 4,3 ngày. Thời gian nằm viện sau mổ là 5.5 ngày.

Bảng 6. *Tai biến và biến chứng*

Biến chứng	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)	Xử trí
Chuyển mổ a - VATS	14	8,7	-
Chảy máu	18	7,08	Mổ lại, bơm rửa màng phổi
Rò khí kéo dài	4	1,57	Hút áp lực thấp
Rò dưỡng chấp màng phổi	6	2,36	Mổ lại
Mổ lại	5	1,97	-
Tử vong	0	0	

Nhận xét: 5 BN biến chứng sau mổ; có 3 BN có tai biến chảy máu sau mổ, chỉ có 2 trường hợp phải mổ lại cầm máu; 1 trường hợp rò dưỡng chấp phải mổ lại khâu lỗ rò.

Bảng 7. *Đánh giá giai đoạn trước và sau mổ*

Giai đoạn	Trước mổ		Sau mổ	
	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Ia	91	35,8	81	32
Ib	81	32	91	35,8
IIa	25	9,8	24	9,45
IIb	30	11,8	33	13
IIIa	27	10,6	25	9,84

Nhận xét: Có 15 trường hợp có sự khác biệt *về* đánh giá giai đoạn trước và sau mổ. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả sớm sau phẫu thuật

Tốt chiếm 94,1%; không tốt 5,9%.

BÀN LUẬN

Trong vòng 21 tháng, từ tháng 6 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018, tại khoa Phẫu thuật lồng ngực Bệnh viện Phổi Trung ương có 254 BN ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ, giai đoạn sớm được PTNSLN cắt thùy phổi. Với tuổi đời trung bình 58,64; nam/ nữ 1,5/1. Tỷ lệ này cũng tương đương với các tác giả trong và ngoài nước như Jesús Loscertales (2010): 349 ca; nam/nữ = 1,6/1; tuổi trung bình 59,7[2]. Trần Minh Bảo Luân (2012): 15 ca; Nam/nữ = 2/1; tuổi trung bình 65 ± 8,3[2]; Văn Tần (2002 - 2008): 25 ca; nam/nữ ± 1/1; tuổi trung bình 58,09[5]. Điều này cũng phù hợp với dịch tễ bệnh ung thư phổi; tuy nhiên, do công tác tuyên truyền, tư vấn sức khỏe cho BN trong những năm gầy đây được nâng cao, góp phần quan trọng làm giảm tỷ lệ BN đến viện vào giai đoạn muộn của

bệnh. Theo Xihao Sui nghiên cứu trên 105 BN cao tuổi bị ung thư phổi được mổ VATS cắt thùy phổi thấy khoảng 71% các trường hợp mới được chẩn đoán xảy ra ở BN trên 70 tuổi, trong đó hơn 1/3 là 80 tuổi hoặc cao hơn trong năm 2005 - 2009. Câu hỏi liệu một liệu trình điều trị là cần thiết cho dân số ngày càng tăng của BN cao tuổi bị ung thư phổi giai đoạn sớm. Các BN cao tuổi bị ung thư phổi ở giai đoạn sớm có nhiều khả năng có thể trạng kém và nhiều bệnh kèm theo dẫn đến không sẵn sàng hoặc không thể can thiệp phẫu thuật, ngay cả khi thực hiện mổ VATS, tuy nhiên, nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, can thiệp VATS cắt thuỳ phổi trong ung thư phổi người cao tuổi là chỉ định, cơ hội tốt nhất giúp kéo dài thời gian sống không bệnh của BN[6].

Y văn cũng chỉ rõ triệu chứng lâm sàng bệnh ung thư phế quản không rầm rộ như các bệnh lý viêm nhiễm khác tại phổi, màng phổi, trong nghiên cứu chúng tôi gặp tới 66% BN không có triệu chứng; số còn lại hay gặp là ho khan. Như vậy, việc khám sức khoẻ định kỳ là rất cần thiết, có thể sàng lọc ung thư phổi sớm qua chụp xquang phổi chuẩn, CT - scanner ngực liều thấp, soi phế quản huỳnh quang gây tê có sinh thiết. Từ đó có thể can thiệp mổ nội soi sớm, đem lại kết quả khả quan.

Tất cả các BN của chúng tôi đều được đánh giá, chẩn đoán bệnh theo quy trình; được đánh giá tổng thể tất cả các cơ quan, đặc biệt đo chức năng hô hấp, soi phế quản huỳnh quang, chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao có tiêm thuốc cản quang đánh giá khối u và hạch trung thất (kích thước khối u nhỏ dưới 6cm, có 50% không có hạch rốn phổi hay trung thất); 100% BN được sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính chẩn đoán mô bệnh học trước mổ là ung thư, tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (76,8%) điều này phù hợp với dịch tễ ung thư phổi nguyên phát (Xizhao Sui cũng thống kê thấy có 72% ung thư biểu mô tuyến[6]; các BN đều được chụp cộng hưởng từ sọ não; 244 BN được chụp PET/CT; 20 BN không có bảo hiểm được đánh giá chụp xạ hình xương toàn thân. Việc đánh giá giai đoạn trước mổ rất quan trọng, giúp chúng ta chọn lựa phương pháp mổ, tiên lượng cuộc mổ cũng như định hướng điều trị bổ trợ sau mổ. điều này được nhiều tác giả trên thế giới đề cập đến[1,2,6].

Chúng tôi tiến hành mổ c - VATS dựa theo kỹ thuật của TS. BS. Hyoeng Ryul Kim, với đường mở ngực nhỏ trước bên, và 1 trocart cho camera, thời gian đầu mới thực hiện chúng tôi mở thêm 1 trocart LS V - VI đường nách sau để vén phổi, sau đó chúng tôi chỉ thao tác qua đường mở ngực nhỏ (như tác giả Xizhao Sui thực hiện[6]). Tiến tới chúng tôi thực hiện phẫu thuật nội soi cắt thuỳ phổi 1 lỗ, đây cũng là tiến bộ vượt bậc trong PTNSLN. Với 53 trường hợp cắt thùy trên phổi trái, 48 trường hợp thùy dưới phổi trái, 73 trường hợp thùy trên phổi phải, 24 trường hợp thùy giữa phổi phải, 56 trường hợp thùy dưới phổi phải. Trong qua trình phẫu tích, những hạch rốn phổi được bóc hoặc gạt lên phần phổi bỏ đi. Bóc tất cả những hạch trung thất mà được định vị trước mổ bằng CT - scanner và PET/CT, cũng như hạch nhìn thấy, nghi ngờ trong mổ. Trường hợp PET/CT không thấy hạch tổn thương, chúng tôi vẫn lấy hạch làm giải phẫu bệnh để đánh giá giai đoạn sau mổ. Cũng đã nhiều tranh cãi về việc vét hạch hay bóc hạch, tuy nhiên chưa có báo cáo thống kê nào khẳng định kỹ thuật nào lợi hơn về mặt ung thư học. Theo kinh nghiệm, chúng tôi thấy việc vét tất cả các chặng hạch thường làm cuộc mổ kéo dài, hậu phẫu nặng nề, nguy cơ tai biến và biến chứng cao hơn. BN của chúng tôi ở giai đoạn sớm, giai đoạn đầu mới thực hiện PTNSLN cắt thùy phổi nên chúng tôi thực hiện bóc hạch. Thống kê của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả khác, Văn Tần (2002 - 2008): 25 ca; trên phải (48%); trên trái (24%); Trần Minh Bảo Luân (2012): 15 ca; Dưới trái (47%); KT khối u 4 ± 0,5; hạch rốn phổi (46%); hạch trung thất (20%). Jesús Loscertales (2010): 349 ca; Trên phải (33,2%); trên trái (20%). Xizhao Sui (2015; n=105) trên phải chiếm chủ yếu (31,5%).

Đa số BN phẫu thuật chúng tôi đều gây tê ngoài màng cứng trước mổ (60,63%). Có 12 trường hợp tuổi cao (70 - 85 tuổi), có rối loạn thông khí tắc nghẽn (FEV1 < 60%), khối u nhỏ < 2cm, không có hạch trung thất (đánh gia qua PET/CT), chúng tôi quyết định mổ nội soi cắt tối thiểu phần phổi chứa khối u, đảm bảo hậu phẫu thuận lợi. Nghiên cứu của chúng tôi có 23 trường hợp chuyển mổ a - VATS do nhận thấy diễn biến mổ không thuận lợi, đây cũng là những trường hợp mổ đầu tiên của nghiên cứu, với phương tiện, trang thiết bị còn thiếu, kinh nghiệm mổ VATS cắt thùy phổi chưa nhiều. Về thời gian phẫu thuật cũng là một trong những tiêu chí quan trọng để đánh giá kết quả cuộc mổ. Thời gian phẫu thuật trung bình của chúng tôi 161,36 phút, dài hơn so với một số tác giả khác, tuy nhiên đây là bước đầu chúng tôi áp dụng VATS cắt thùy phổi do ung thư, nên những trường hợp đầu tiên được phẫu thuật rất lâu, càng về sau thì thời gian phẫu thuật được rút ngắn dần, hơn nữa trong điều kiện còn thiếu thốn về dụng cụ, trang thiết bị, đặc biệt chúng tôi sử dụng tiết kiệm stapler, để giảm chi phí mổ cho BN nên các động mạch chúng tôi phải thắt và cắt bằng chỉ lanh, đa số chỉ dùng stapler để cắt tĩnh mạch và phế quản, nên thời gian mổ kéo dài hơn. Như vậy, thời gian phẫu thuật phụ thuộc rất nhiều vào đường cong huấn luyện. Chúng tôi tin rằng với số lượng BN lớn hơn trong các báo cáo tiếp theo của chúng tôi, cùng sự tiến bộ về trang thiết bị, thời gian phẫu thuật sẽ

rút ngắn hơn đáng kể. Lượng máu mất trong mổ cũng nằm trong giới hạn cho phép, trung bình 94ml.Trần Minh Bảo Luân (2012): thời gian phẫu thuật (150 ± 38,5ph); Máu mất (150ml)[2]. Văn Tần thấy thời gian PT (110ph); máu mất (240ml)[5]; Xizhao Sui (n = 105): thời gian mổ 195,7 phút (thực hiện vét hạch), lượng máu mất 194,3ml[6].

Tỷ lệ BN bị biến chứng của chúng tôi là 6,2%, trong đó chủ yếu là chảy máu sau mổ (2,36%). Với những BN có chảy máu sau mổ, có 3 BN chúng tôi phải mổ lại cầm máu, 2 BN được dẫn lưu, bơm rửa màng phổi ổn định. Có 01 BN bị rò dưỡng chấp sau mổ cắt thùy trên phổi phải, do chúng tôi thực hiện vét hạch dọc từ nhóm 4 xuống nhóm 8, đặc biệt hạch nhóm 4 cứng chắc nên khi lấy bị tổn thương ống ngực, BN được mổ lại khâu lại lỗ rò ngay sau mổ 24 tiếng. Đặc biệt chúng tôi tiến hành khâu phục hồi tất cả những tổn thương rách phổi có dò khí ngay trong mổ, nên sau mổ phổi nở tốt, có 01 trường hợp biến chứng dò khí kéo dài 8 ngày. Các BN vẫn phục hồi sức khỏe ổn định, không có BN nào tử vong. Nghiên cứu của chúng tôi với số liệu còn nhỏ, chọn lựa BN còn ở giai đoạn sớm nên các biến chứng được ghi nhận không đáng kể khi so sánh với các tác giả khác, điều này có thể do lần đầu áp dụng phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi nên chúng tôi chọn lựa BN với tổn thương không quá phức tạp; không có bệnh lý nội khoa nặng kèm theo, nên phẫu thuật được thực hiện dễ hơn và ít biến chứng hơn. Jesús Loscertales (2010): Chuyển mở ngực (9,2%); biến chứng (12,8%), dò khí chiếm 3,5%[4]; Văn Tần: Biến chứng 16% (thủng PQ gốc, xẹp phổi, gẫy sườn), 1 ca tử vong[5]. Xizhao Sui (n = 105) có tỷ lệ tai biến, biến chứng là 12,8%, chủ yếu rò khí kéo dài đây cũng là nguy cơ cao đối với BN cao tuổi, chức năng phổi kém; với 5 ca tử vong chủ yếu do bệnh phối hợp (hai ARDS, hai thuyên tắc phổi và một nhồi máu tim)[6].

Một tiêu chí đáng quan tâm nữa là thời gian đặt dẫn lưu và thời gian nằm viện sau mổ. Đa số BN chúng tôi chỉ đặt 01 dẫn lưu màng phổi, giảm sang chấn cho Bn, dẫn lưu được rút khi lâm sàng BN ổn định, dịch dẫn lưu có màu hồng, vàng nhạt, số lượng dưới 100ml/24 giờ, không còn rò khí, xquang phổi nở tốt. Sau khi rút dẫn lưu, nếu không có biến chứng gì khác, BN được chuyển lên khoa Ung Bướu để đánh giá điều trị tiếp hóa chất bổ trợ. Thời gian rút dẫn lưu trung bình là 4,27 ngày. Thời gian nằm viện sau mổ trung bình là 5,5 ngày, điều này cho thấy ưu điểm vượt trội của nội soi, xâm lấn ít, rút ngắn thời gian nằm viện. Các số liệu trên tương đồng với các nghiên cứu tại Việt Nam, thời gian rút dẫn lưu trung bình là 4,5 ngày theo Trần Minh Bảo Luân (2012)[2]; và 8 ngày theo Văn Tần (2010)[5]. Thời gian kéo dài hơn khi thực hiện mổ lớn nạo vét hạch nhiều, như Xizhao Sui (2015), thời gian dẫn lưu trung bình 7,52 ngày; thời gian nằm viện sau mổ trung bình 10,66 ngày[6].

Đại đa số BN của chúng tôi được phát hiện và mổ ở giai đoạn 1 (trên 70%); các BN đều được đánh giá kỹ lưỡng trước mổ (như MRI/CT, Xạ hình xương, PET/CT) nên việc chẩn đoán giai đoạn trước và sau mổ sai số không đáng kể. Do vậy, việc can thiệp phẫu thuật cũng như lựa chọn phương pháp điều trị ung thư phổi phụ thuộc chặt chẽ vào việc đánh giá giai đoạn trước mổ. Các tác giả khác cũng đánh giá giai đoạn trước mổ và chủ yếu thực hiện VATS trên BN giai đoạn 1 và 2. Trần Minh Bảo Luân (2012): 100% BN giai đoạn II[2]. Jesús Loscertales (2010): Giai đoạn I (91,9%); Giai đoạn II (8,1%)[4]. Văn Tần: Giai đoạn II (56%); Giai đoạn IIIA (44%)[5]. Nghiên cứu của Sizhao Sui thực hiện VATS cắt thùy phổi do ung thư trên 105 BN cao tuổi, thấy 66,7% giai đoạn I, có 16,7% giai đoạn IIIA[6], như vậy việc áp dụng PTNSLN cắt thùy phổi trong ung thư phổi đối với người cao tuổi cũng cần thiết ngay cả giai đoạn IIIA.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thực hiện giảm đau ngoài màng cứng, kết hợp với thuốc giảm đau tiêm chỉ thực hiện trong vài ngày đầu, từ ngày thứ 3 chúng tôi chủ yếu dung một loại thuốc giảm đau (chủ yếu đường uống)), số BN ra viện chỉ còn đau mức 1 - 2. Nhiều tác giả như Sugiura, Demmy và Curtis đều cho rằng thời gian cần sử dụng giảm đau ngoài màng cứng cho BN rất ngắn so với mổ mở.

Nhiều tác giả cho thấy kết quả rất tốt của VATS cắt thùy phổi do ung thư đạt 70 - 95% sống trên 5 năm (đặc biệt giai đoạn I). Chúng tôi đang theo dõi những BN đã phẫu thuật, nhưng chưa có đánh giá, tổng kết xa. Về kết quả sớm thì đạt kết quả tốt 92%. Nhiều báo cáo cho thấy phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi trong ung thư phổi thuận lợi, nhiều ưu điểm hơn so với mổ mở, đặc biệt đối BN cao tuổi[3,4,6].

KẾT LUẬN

PTNSLN cắt thùy phổi trong ung thư phổi đang được ứng dụng rộng rãi được nhiều tác giả trên thế giới chứng minh qua các nghiên cứu với nhiều ưu điểm: xâm lấn tối thiểu; giảm đau sau mổ, chức năng hô hấp sau mổ được phục hồi nhanh; rút ngắn thời gian nằm viện, biến chứng và di chứng giảm so với mổ mở, thẩm mỹ cao.

PTNSLN đúng tiêu chuẩn (c - VATS) đòi hỏi phẫu thuật viên có kinh nghiệm và trang thiết bị hiện đại. Tuy nhiên tại Việt Nam có rất ít các cơ sở có đủ điều kiện để thực hiện kỹ thuật này

Bệnh viện Phổi Trung ương đã thực hiện thường qui VATS cắt thùy phổi do UTPKTBN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jemal A, et al, “Global cancer statistics”, CA cancer J Clin, 2011, 61(2), 69 - 90.
2. Trần Minh Bảo Luân, “Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật cắt thùy phổi qua nội soi lồng ngực trong điều trị ung thư phổi”, Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, tập 16 chuyên đề Ngoại khoa, năm 2012, tr. 196 - 201.
3. Paul C. Lee, MD, et al, “Lobectomy for Non-small cell lung cancer by Video-Assisted thoracic surgery: Effects of cumulative institutional experience on adequacy of lymphadenetomy”, Ann Thorac Surg 2016, 101: 1116 - 22.
4. Jesus Loscertales et al. Video-Assisted Surgery for Lung Cancer. State of the Art and Personal Experience. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2010; 17: 313 - 26.
5. Văn Tần và cộng sự, “Phẫu thuật cắt phổi ung thư nội soi hỗ trợ”, Tạp chí ngoại khoa, số 4, 5, 6 năm 2010, tr. 36 - 373.
6. Xizhao Sui, MD et al, “Outcome of VATS lobectomy for elderly Non-small cell lung cancer: A Propensity score-matched study”, Ann Thorac Cardiovasc Surg 2015; 21: 529 - 535.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI GIAI ĐOẠN IV BẰNG ERLOTINIB TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

ĐẶNG VĂN KHIÊM[1], PHƯƠNG NGỌC ANH[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *(1) Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển. (2) Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Mô tả, hồi cứu và tiến cứu 56 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR dương tính từ tháng 12 năm 2016 đến tháng 6 năm 2019 được điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương.*

Kết quả: *Tuổi trung bình là: 59,5 ± 10,2 tuổi trong đó trẻ nhất là 31 tuổi và cao nhất là 78 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 1,15/1; triệu chứng vào viện phổ biến nhất là đau ngực với 46 bệnh nhân. Vị trí di căn phổ biến nhất là phổi đối bên với 25 trường hợp. Đột biến exon 19 phổ biến hơn, tỷ lệ gặp đột biến exon 19/exon 21 là 2,5/1. Đáp ứng điều trị (ORR) là 67,8%, trong đó chủ yếu là đáp ứng một phần với 60,7%. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung bình là 16,29 ± 1,25 tháng, PFS trung vị là 14,3 tháng, trong đó nhỏ nhất là 2,01 tháng và cao nhất là 28,37 tháng. Điều trị phối hợp phổ biến nhất là thuốc chống hủy xương (Zoledronic acid) với 18 bệnh nhân. Ghi nhận tác dụng phụ thì nổi ban trên da chiếm tỉ lệ cao nhất với 67,8% trong đó chủ yếu là độ I và độ II có thể kiểm soát bằng thuốc bôi corticosteroid ngoài da.Trên hệ huyết học tác dụng phụ hay gặp nhất là hạ huyết sắc tố với 12 bệnh nhân chiếm 21,4%, trên chức năng gan thận thì tăng men gan với 7 bệnh nhân chiếm 12,5%, trong đó là tăng độ I và độ II, không có trường hợp nào ghi nhận tác dụng phụ độ III và IV cho tất cả các tác dụng phụ được ghi nhận.*

Kết luận: *Điều trị thuốc ngắm trúng đích Erlotinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen dương tính cho tỷ lệ đáp ứng cao: 67,8%, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung vị là 14,3 tháng. Tác dụng phụ ghi nhận thường mức độ nhẹ. Ngoài ra thuốc sử dụng đường uống, dễ sử dụng, an toàn cho người bệnh. Do vậy, nên điều trị thuốc Erlotinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai muộn có đột biến gen dương tính nhạy cảm với thuốc nhất là với bệnh nhân lớn tuổi hay toàn trạng không cho phép điều trị hóa trị toàn thân.*

Từ khóa: *Erlotinib, Tarceva, Ung thư phổi, đột biến gen EGFR, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, tác dụng không mong muốn.*

SUMMARY

Evaluating the result of treatment adenocarcinoma lung cancer patients stage IV by Erlotinib at National Lung Hospital

Objectives: *(1) To evaluate the rate of response and the period time of progression - free survival. (2) To evaluate side effects of Erlotinib.*

Target population and method: *Cross - sectional descriptive study 56 adenonocarcinoma lung cancer harboring EGFR mutations patients at National Lung Hospital, from December 2016 to June 2019.*

Results: *The mean of age is : 59,5 ± 10,2 age, the youngest is 31 and the oldest is 78 age, female/male is 1,15/1, the most common symptom is chest-pain with 46 patients. the most common location metastasis is opposition lung with 25 patinents. EGFR mutations at exon 19 is the common than at exon 21 with rate 2,5/1. Overall response rate(ORR) is 67,8% with 60,7% is partial response. The mean progression-free survival is 16,29 ± 1,25 months, median PFS is 14,3 months with minimum is 2.01 months and maximum is 28,37 months. The most common treatment accompanied is Zoledronic acid. Recording side effects, rash on skin is the most common with rate is 67,8%, most of them are grade I and grade II, which can control with corticosteroid cream*

[1] BSCKII. Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Phổi Trung ương

[2] ThS.BS. Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Phổi Trung ương

skins. Side effects in hematology, the most common is redution of hemoglobin with 12 patients (21,4%), increase aspartat transaminase and alanin transaminase grade I or grade II with 7 patients (12,5%) and no patients with side effects grade III or grade IV.

***Conclusion:** Treatment by target drug as Erlotinib with patients adenocarcinoma lung cancer stage IV harboring EGFR mutations has high overall response rate: 67,8%, median progression-free survival is 14,3 months. Side effects are often mild. So with adenocarcinoma lung cancer harboring EGFR mutations, we should treatment by Erlotinib, special in old patients, who has not good performance status, can not treatment with chemotherapy.*

***Key words:** Erlotinib, Tarceva, Lung cancer, EGFR mutations, Progression-free survival, side effects, Overall survival.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính chiếm tỷ lệ cao trong ung thư và tỷ lệ tử vong cao, tiên lượng kém. Phần lớn ung thư phổi được chẩn đoán ở giai đoạn muộn khi đã có di căn. Điều trị ung thư phổi giai đoạn muộn có nhiều tiến bộ với sự ra đời ngày càng nhiều các phương pháp do sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật giúp ta hiểu sâu hơn về bản chất ung thư. Từ những năm đầu thế kỉ 21, nhiều loại đột biến gen liên quan tới ung thư phổi được tìm thấy, nhiều thuốc đích phân tử đã được áp ụng và cho nhiều kết quả tích cực.

Thụ thể các yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) được biết đến là một đích phân tử quan trọng trong điều trị ung thư phổi. Đột biến gen EGFR được chứng minh có vai trò trong sinh bệnh học và dự báo đáp ứng điều trị với các thuốc ức chế thụ thể tyrosin kinase của EGFR. Đây là một đích được sử dụng phổ biến nhất.

Erlotinib là thuốc dùng đường uống ức chế tyrosin kisase receptor (TKI) cúa yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) đầu tiên trong nhóm được chứng minh đem lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR với 2 thử nghiệm lâm sàng OPTIMAL VÀ EURTAC cho thấy lợi ích sống thêm không bệnh tiến triển hơn hóa chất, đồng thời tác dụng phụ ghi nhận nhẹ nhàng hơn hóa chất.

Tại Bệnh viện Phổi Trung ương, thuốc đích Erlotinib được sử dụng từ khi thuốc bắt đầu có ở Việt Nam nhưng hiện nay, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc trên đối tượng này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm hai mục tiêu:

Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển.

Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Gồm 56 bệnh nhân chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 12 năm 2016 đến tháng 6 năm 2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến giai đoạn IV.

Có đột biến gen EGFR tại các exon 19 và 21.

Được điều trị bằng erlotinib đơn thuần ít nhất 2 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Có thông tin đầy đủ (về hành chính, tiền căn, bệnh sử, khám lâm sàng, các thông số cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh).

Có thông tin phản hồi kết quả điều trị bằng thư hoặc điện thoại hoặc khám trực tiếp.

Tiêu chuẩn loại trừ

Tất cả các trường hợp không thỏa mãn một trong bất kỳ tieu chuẩn chọn mẫu nào nêu trên.

Loại trừ các trường hợp có đột biến ở exon 19 và/ hoặc 21 nhưng có cùng đột biến kháng thuốc.

Suy chức năng gan, thận không thể điều trị thuốc.

Mắc ung thư thứ 2.

Bệnh nhân dị ứng với thuốc.

BN bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng phụ trầm trọng) hay từ chối hợp tác, không theo dõi được.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả, hồi cứu và tiến cứu.

Cỡ mẫu

Chọn mẫu có chủ đích.

Các bước tiến hành

Sử dụng hồ sơ bệnh án có sẵn, khai thác thông tin hồ sơ bệnh án điền vào mẫu bệnh án thống nhất được thiết kế sẵn đáp ứng những yêu cầu của nghiên cứu.

Gọi điện hẹn khám lại, phỏng vấn qua điện thoại bệnh nhân đã điều trị.

Thu thập thông tin chẩn đoán và trước điều trị

Thu thập các thông tin về tuổi, giới.

Thời gian bị bệnh: Từ khi có biểu hiện bệnh, đến khi khám và phát hiện có ung thư phổi.

Tiền sử hút thuốc.

Các triệu chứng cơ năng.

Các triệu chứng thực thể.

Kết quả chẩn đoán hình ảnh (CT và/ hoặc siêu âm/PET).

Kết quả xét nghiệm sinh hóa, huyết học.

Chỉ số PS.

Giai đoạn bệnh.

Thu thập số liệu đột biến gen.

Thu thập thông tin trong và sau điều trị

+ Đánh giá đáp ứng khách quan.

• Đánh giá sự thay đổi kích thước các tổn thương đích và tổn thương không phải đích qua đó đánh giá đáp ứng khách quan theo RECIST 1.1.

• Thời điểm đánh giá: Sau mỗi 2 đợt điều trị kéo dài 2 tháng hoặc khi có diễn biến lâm sàng đặc biệt.

• Phương pháp đánh giá: Thu thập thông tin lâm sàng và cận lâm sàng như trước điều trị. So sánh các giá trị tổn thương đích với trước khi điều trị.

• Các mức độ đáp ứng: Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 ta có các mức: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển.

• Tỷ lệ đáp ứng: TLĐƯ = tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng 1 phần.

+ Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ.

• Xác định các mốc thời gian:

++ Ngày bắt đầu điều trị với erlotinib.

++ Ngày xuất hiện bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan.

++ Ngày có thông tin cuối cùng.

++ Ngày bệnh nhân tử vong.

++ Ngày kết thúc nghiên cứu.

• Phương pháp đánh giá:

++ Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier (phương pháp ước tính xác xuất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát chưa hoàn tất).

++ Đánh giá sống thêm không bệnh tiến triển (STKTT):

Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị Tarceva đến khi bệnh tiến triển qua đánh giá đáp ứng khách quan (đối với BN tử vong hoặc mất thông tin mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong hoặc mất thông tin).

Công thức: (STKTT) (tháng) = (ngày có thông tin cuối, ngày bệnh tiến triển – ngày bắt điều trị erlotinib)/30,42.

++ Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ:

Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị Tarceva đến khi đến thời điểm rút khỏi nghiên cứu: Ngày bệnh nhân chết do bệnh, ngày mất theo dõi, ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, ngày không còn thông tin, ngày chết do nguyên nhân khác.

Công thức: STTB (tháng) = (ngày có thông tin cuối cùng, ngày chết – ngày bắt đầu điều trị erlotinib)/30.42.

+ Đánh giá các tác dụng không mong muốn.

• Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.

• Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan thận, da và trên các cơ quan khác theo tiêu chuẩn độc tính của NCI (National Cancer Insitute Common Toxicity Criteria) phiên bản 2.0.

• Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số toàn trạng, tình trạng hút thuốc, đột biến gen EGFR.

Phương pháp xử lý, phân tích số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân nhóm nghiên cứu

Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi, giới, tiền sử hút thuốc

Đặc điểm		Đặc điểm	
		N	%
Tuổi	≤ 40	2	3,6
	41 - 50	8	14,3
	51 - 60	16	28,6
	61 - 70	27	48,2
	> 70	4	7,1
	Tổng	**56**	**100**
Giới	Nam	26	46,4
	Nữ	30	53,6
	Tổng số	**56**	**100**
Hút thuốc	Hút thuốc	19	33,9
	Không hút thuốc	37	66,1
	Tổng	**56**	**100**

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu: Tuổi trung bình là 59,5 tuổi, trong đó trẻ tuổi nhất là 31 tuổi và cao nhất là 78 tuổi. Trong đó chủ yếu là nhóm 51 - 70 tuổi chiếm 75%. Giới nữ chiếm ưu thế hơn nam, tỉ lệ 1,15/1. Các bệnh nhân chủ yếu ở nhóm không hút thuốc khi có tới 37 trên 56 bệnh nhân có tiền sử không hút thuốc.

Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng		N	%
Triệu chứng tại cơ quan hô hấp	Ho	43	76,8
	Khó thở	27	48,2
	Đau ngực	46	82,1
	Hội chứng đông đặc	7	12,5
Triệu chứng toàn thân	Sốt	6	10,7
	Gầy sút	26	46,4
	Chán ăn, gầy sút	36	64,3
Triệu chứng di căn hạch, di căn xa	Hạch ngoại vi	15	26,8
	Cơ quan khác	1	1,8

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất tại cơ quan hô hấp là đau ngực với 46 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 82,1%. Triệu chứng toàn thân thì chán ăn là biểu hiện hay gặp nhất. Qua khám lâm sàng phát hiện 15 trường hợp di căn hạch ngoại vi trong đó đều là hạch thượng đòn.

Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm			N	%
Vị trí khối u	Thùy trên phải		13	23,3
	Thùy giữa phải		5	8,9
	Thùy dưới phải		16	28,6
	Thùy trên trái		11	19,6
	Thùy dưới trái		11	19,6
Đặc điểm di căn	Phổi đối bên		25	44,6
	Màng phổi		24	42,9
	Hạch	N0	7	12,5
		N1	4	7,1
		N2	15	26,8
		N3	30	53,6
	Não		17	30,3
	Gan		4	7,1
	Xương		18	32,1
	Thượng thận		7	12,5
	Cơ quan khác		1	1,8
Tình trạng đột biến	Đột biến exon 19		40	71,4
	Đột biến exon 21		16	28,6

Nhận xét: Vị trí khối u phân bố giữa 2 phổi trong đó có 34 trường hợp bệnh nhân u bên phải và 22 bên trái. Cơ quan di căn phổ biến nhất là phổi đối bên với 25 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 44,6% sau đó lần lượt đến màng phổi, xương, não trong đó có 1 trường hợp di căn thành ngực. Phân bố tình trạng đột biến gen đột biến exon 19 chiếm tỉ lệ cao với 71,4%.

Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị và các phương pháp điều trị phối hợp

		Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	4	7,1
	Đáp ứng một phần	34	60,7
	Bệnh giữ nguyên	13	23,2
	Bệnh tiến triển	5	8,9
	Tổng	**56**	**100**
Điều trị phối hợp	Xạ trị toàn não	9	26,1
	Xạ phẫu não	4	7,1
	Thuốc chống hủy xương	18	32,1

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng điều trị (ORR) là khá cao với 38 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 67,8% trong đó chủ yếu là đáp ứng 1 phần. Điều trị phối hợp thì nhiều nhất là thuốc chống hủy xương với 18 bệnh nhân.

Tương quan giữa đáp ứng điều trị với một số yếu tố

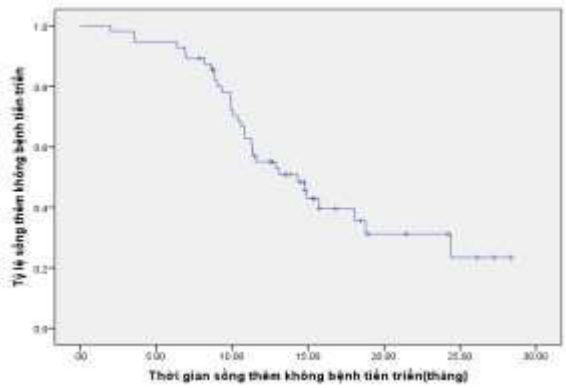
Yếu tố liên quan \ Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		P
		N	%	N	%	N	%	
Giới	Nam	15	57,7	11	42,3	26	100	0,129
	Nữ	23	76,7	7	23,8	30	100	
Tình trạng hút thuốc	Không	27	73,0	10	57,0	37	100	0,253
	Có	11	57,9	8	42,1	19	100	
Đột biến gen EGFR	Exon 19	28	70,0	12	30,0	40	100	0,587
	Exon 21	10	62,5	6	37,5	16	100	
Tác dụng phụ trên da	Có	28	80,0	7	20,0	35	100	0,012
	Không	10	47,6	11	52,4	21	100	

Nhận xét: Qua việc phân tích tương quan giữa các yếu tố: giới, tình trạng hút thuốc, loại đột biến gen và tác dụng phụ trên da với việc có hay không đáp ứng điều trị với thuốc Erlotinib cho thấy tác dụng phụ nổi ban trên da cho tỷ lệ đáp ứng thuốc là khác biệt có ý nghĩa thống kê(p=0,012).

Thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Thời gian sống bệnh không tiến triển	Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
	16,29 ± 1,25	14,3	2,01	28,37



Biểu đồ 1. *Biểu đồ Kaplan - Meier thể hiện thời gian PFS của nhóm bệnh nhân điều trị Erlotinib*

Nhận xét: Biểu đồ cho thấy tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và tỷ lệ bệnh nhân theo thời gian. Theo đó PFS trung vị là 14,3 tháng.

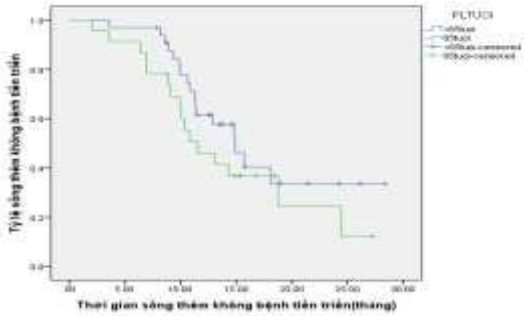
Tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển với một số yếu tố

Đặc điểm		N	PFS (tháng)			P
			Min	Max	Trung vị	
Giới	Nam	26	2,01	21,47	9,93	0,002
	Nữ	30	6,9	28,37	18,77	
Tuổi	< 65	33	3,58	28,37	14,89	0,222
	≥ 65	23	2,01	27,25	14,3	
Tình trạng hút thuốc	Có	19	2,01	18,05	9,34	< 0,001
	Không	37	3,58	28,37	15,71	

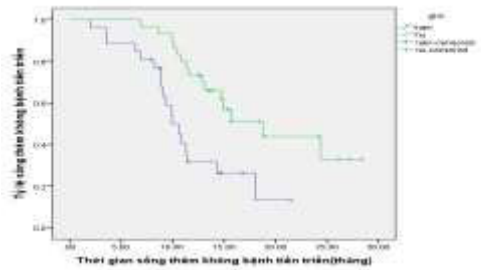
Tác dụng phụ trên da	Có	35	8,61	28,37	18,05	0,003
	Không	21	2,01	18,94	10,82	
Loại đột biến gen	Exon 19	40	3,58	28,37	13,08	0,685
	Exon 21	16	2,01	24,39	14,3	

Nhận xét: Qua việc phân tích tương quan giữa các yếu tố: giới,tình trạng hút thuốc, loại đột biến gen, tuổi và tác dụng phụ trên da với thời gian sống thêm không bệnh tiến triển khi điều trị với thuốc Erlotinib cho thấy: Giới, tình trạng hút thuốc, tác dụng phụ trên da có thời gian thời gian sống thêm không bệnh tiến triển khác biệt có ý nghĩa thống kê.

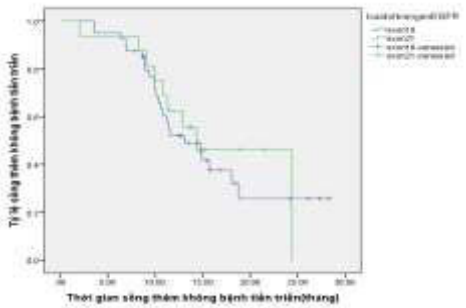
Biểu đồ Kaplan - Meier đánh giá các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh tiến triển



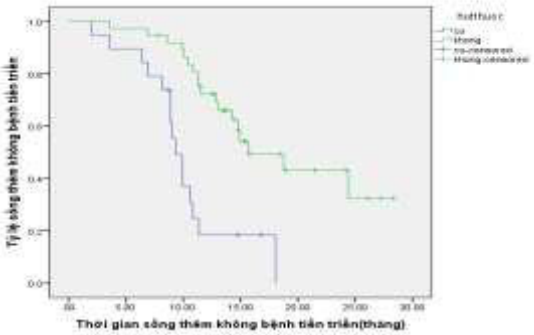
Biểu đồ 2. *Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo yếu tố tuổi*



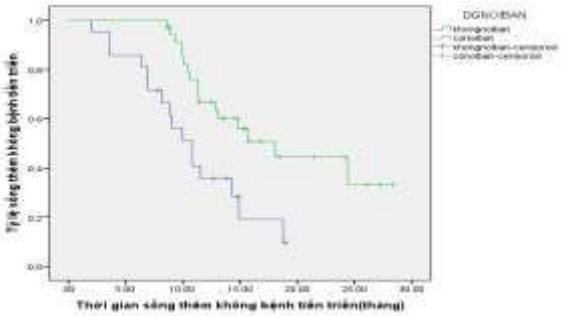
Biểu đồ 3. *Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo yếu tố giới tính*



Biểu đồ 4.*Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo đột biến gen*



Biểu đồ 5. *Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo tình trạng hút thuốc*



Biểu đồ 6. *PFS theo tác dụng phụ trên nổi ban trên da*

Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hạ huyết sắc tố	44	78,6	12	21,4	0	0	0	0	0	0
Hạ bạch cầu	53	94,6	3	5,4	0	0	0	0	0	0
Hạ bạch cầu trung tính	53	94,6	3	5,3	0	0	0	0	0	0
Hạ tiểu cầu	54	96,4	2	3,6	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	49	87,5	7	12,5	0	0	0	0	0	0
Tăng creatinin máu	52	92,9	4	7,1	0	0	0	0	0	0
Nổi ban da	18	32,1	22	39,3	14	25	2	3,6	0	0
Khô da	39	69,6	17	30,4	0	0	0	0	0	0
Viêm kẽ móng	51	91,1	5	8,9	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	33	58,9	19	33,9	4	7,1	0	0	0	0
Nôn	48	85,7	8	14,3	0	0	0	0	0	0
Viêm dạ dày	49	87,5	7	12,5	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Đánh giá tác dụng không mong muốn: trên hệ huyết học gặp nhiều nhất là hạ huyết sắc tố với 12 bệnh nhân chiếm 21,4%; trên chức năng gan-thận thì gặp nhiều nhất là tăng men gan với 7 bệnh nhân trong đó chủ yếu là độ 1; trên da thì nổi ban là triệu chứng hay gặp nhất chiếm 67,8%.

BÀN LUẬN

Quần thể bệnh nhân nghiên cứu gồm các bệnh nhân dân tộc Kinh (Đông Á), tỷ lệ không hút thuốc cao, ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR tăng tính nhạy cảm với thuốc là những yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng cho đáp ứng tốt với erlotinib[1]. Tỷ lệ đáp ứng bệnh cao đạt chiếm 67,8%, tỷ lệ này giống như trung bình của các nghiên cứu chung về tác dụng của các thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase của EGFR thế hệ đầu từ 43 - 73%[2,3,4], khi đánh giá các yếu tố thì yếu tố thì yếu tố nổi ban trên da là ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Thời gian bệnh không tiến triển trung vị trong nghiên cứu là 14,3 tháng, kết quả này cao hơn một chút so với các nghiên cứu trong nước và thế giới, trong đó trên thế giới với nghiên cứu OPTIMAL PFS là 13,1 tháng[5], nghiên cứu tại Đại học Y Hà Nội của tác giả Tạ Thành Văn và cs là 10,6 tháng, sự khác biệt này có lẽ là do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu đều là ung thư biểu mô tuyến và tỷ lệ đột biến tại exon 19 khá cao trong khi 2 yếu tố này đã được nhiều nghiên cứu chỉ ra là kéo dài thời gian sống thêm không bệnh tiến triển. Khi phân tích dưới nhóm các yếu tố ảnh hưởng đến PFS: Tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, tác dụng phụ nổi ban trên da cho thấy các yếu tố: Giới, Tình trạng hút thuốc, Tác dụng phụ nổi ban trên da cho thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Trong nghiên cứu này, tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là nổi ban chiếm tỉ lệ 67,8% nhưng chủ yếu là độ I và độ II có thể kiểm soát bằng thuốc bôi ngoài da chứa corticoid. Tác dụng trên hệ huyết học gặp chủ yếu là hạ huyết sắc tố với 21,4%, hạ bạch cầu gặp ít nhưng chủ yếu các tác dụng phụ này gặp ở mức độ nhẹ, không cần can thiệp, kết quả này tương tự như của tác giả Tạ Thành Văn và cs trong đó nổi ban chiếm tỉ lệ cao nhất trong các tác dụng phụ ngoài da với 52,4%, trên hệ huyết học hạ huyết sắc tố (11,5%) và hạ bạch cầu hạt(1,8%) ở mức độ nhẹ và không cần can thiệp.

Qua những đặc điểm trên khẳng định rõ ràng hơn hiệu quả của thuốc Erlotinib trên bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR giai đoạn muộn.

KẾT LUẬN

Erlotinib là thuốc kháng Tyrosin kinase cho tỷ lệ đáp ứng cao đồng thời có ý nghĩa kéo dài PFS với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR giai đoạn muộn. Ngoài hiệu quả rõ ràng thì đường dùng qua đường uống thuận lợi, an toàn cho người bệnh đồng thời tránh được các độc tính tích lũy, nên điều trị bằng erlotinib là liệu pháp rất triển vọng cho bệnh nhân, đặc biệt bệnh nhân lớn tuổi hoặc có thể trạng kém không cho phép hóa trị toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pao W and Miller VA (2005). Epidermal growth factor receptor mutations, small - molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future direction. J Clin Oncol, 23(11), 2556 - 2568.
2. Mok T.S., WU YL., Thongprasert S.et al (2009). Gefitinib or carboplatin - paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Eng J Med., 361(10), 947 - 958.
3. Janne P.A, Wang X et al (2012). Randomized Phase II Trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patinets who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALBG 30406 Trial. J Clin Oncol, 30, 1 - 9.
4. Tamura K, Okmoto I, Kashii T et al (2008). Multicetre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0403). Br J Cancer, 98, 907 - 914.
5. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011; 12: 735 - 742.
6. Tạ Thành Văn và cộng sự: Erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR. Tạp chí nghiên cứu y học, 91(5) - 2014.

CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG MỞ XƯƠNG ỨC TRONG PHẪU THUẬT BƯỚU GIÁP THÒNG TRUNG THẤT

HUỲNH QUANG KHÁNH[1], BÙI VIẾT HOÀNG[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Bướu giáp thòng trung thất đa số có chỉ định phẫu thuật. Phương pháp phẫu thuật bướu giáp thòng trung thất đa số là đường mổ ở cổ. Nhưng đôi khí phẫu thuật mở xương ức hay mở ngực là cần thiết.*

Mục tiêu: *Mục đích của nghiên cứu này là xác định các yếu tố dự đoán trước phẫu thuật mở xương ức trong điều trị bướu giáp thòng trung thất để có kế hoạch trước phẫu thuật tốt hơn và sự đồng ý của bệnh nhân.*

Phương pháp: *Hồi cứu các trường hợp bướu giáp thòng trung thất được mổ từ 1 - 2014 đến 12 - 2016 tại khoa Ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy.*

Kết quả: *Có 55 bệnh nhân bướu giáp thòng trung thất đã được mổ cắt tuyến giáp tại khoa Ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy. Tất cả các bướu giáp thòng trung thất được điều trị bằng phẫu thuật, có 51 trường hợp (92,7%) mổ đường mổ cổ và 4 trường hợp (7,3%) mở xương ức. Tất cả các ca phẫu thuật đều thành công, có 3 trường hợp có biến chứng sau phẫu thuật lớn (suy hô hấp sau mổ: 2 trường hợp, chảy máu sau mổ: 1 trường hợp). Các biến chứng nhỏ sau phẫu thuật của hạ canxi máu thoáng qua và tê liệt thoáng qua dây thần kinh thanh quản xảy ra trong 1 trường hợp (1,8%) và 2 trường hợp (3,6%). Chỉ định mở xương ức như sau: bướu giáp thòng lớn dưới quai động mạch chủ, mô tuyến giáp lớn kéo dài về phía chạc ba khí quản và tuyến giáp lạc chỗ ở trung thất.*

Kết luận: *Bướu giáp thòng trung thất có thể được mổ qua đường mổ ở cổ, nhưng trong những trường hợp đặc biệt, có thể cần phải mổ mở xương ức.*

Từ khóa: *Bướu giáp thòng trung thất, mở xương ức.*

ABSTRACT

The preoperative predictors of a sternotomy in the management of substernal goiter

Background: *The presence of substernal goiter is an indication for surgical management. Surgical approach of substernal goiter can most commonly be performed using the cervical access, but at times, a sternotomy or thoracotomy is necessary.*

The aim of this study was to identify the preoperative predictors of a sternotomy in the management of substernal goiter in order to provide better preoperative planning and patient consent.

Methods: *A retrospective all patients had substernal who were referred to Thoracic Surgery Department Cho Ray hospital for thyroidectomy from Jan - 2014 to Dec - 2016.*

Results: *55 patients had substernal who were included in this study. All substernal goiters were treated surgically, 51 (92.7%) by a cervical approach and 4 (7.3%) by full median sternotomy. All surgeries were successful, with three major postoperative complications (Respiratory failure: 2 cases, bleeding postoperation: 1 case). Minor postoperative complications of transient hypocalcemia and transient paralysis of the recurrent laryngeal nerve occurred in 1 (1.8%) and 2 (3.6%) cases, respectively. Indication of median sternotomy was as follows: extension of goiter below the aortic arch, large thyroid tissue extending towards tracheal bifurcation, and ectopic thyroid tissue in the mediastinum.*

Conclusion: *Substernal goiter can be removed through a cervical incision, but on special occasions, a median sternotomy may be required.*

Key word: *Substernal goiter, Median Sternotomy.*

[1] TS.BS. Khoa Ngoại Lồng ngực - Bệnh viện Chợ Rẫy

[2] Khoa Ngoại - Bệnh viện tỉnh Gia Lai

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu giáp thòng trung thất được định nghĩa khi có ít nhất 50% mô bướu nằm dưới lỗ trên lồng ngực được xác định trên phim chụp cắt lớp điện toán cổ ngực. Bướu giáp thòng trung thất phát sinh từ cực dưới của một thùy hoặc cả hai thùy của tuyến giáp vùng cổ đi qua lỗ trên lồng ngực vào trong trung thất. Bướu giáp thòng được nuôi dưỡng bởi mạch máu tuyến giáp bình thường.

Phương pháp điều trị tốt nhất cho bướu giáp thòng lành tính là phẫu thuật cắt bỏ ngay cả khi không có triệu chứng. Bởi vì bướu giáp thòng khi phát triển sẽ gây ra các triệu chứng chèn ép cơ quan xung quanh, đặc biệt chèn ép đường thở gây suy hô hấp thậm chí tử vong. Theo J. Moley[4] có khoảng 1 - 3% bệnh nhân không điều trị bị tử vong do bướu giáp thòng chèn ép đường thở gây suy hô hấp.

Trên 90% bướu giáp thòng lành tính có thể phẫu thuật cắt bỏ qua đường mổ cổ. Trong một số trường hợp, bướu giáp thòng cần phải kết hợp mở xương ức, mở ngực để giải phóng phần mô bướu trong lồng ngực. Phẫu thuật bướu giáp thòng là phẫu thuật khó do phần mô bướu chèn ép các cơ quan quan trọng trong trung thất như: thực quản, khí quản, các mạch máu lớn... Do đó, trong phẫu thuật có thể xảy ra các tai biến, biến chứng ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Mục tiêu nghiên cứu: Mục đích của nghiên cứu này là xác định các yếu tố dự đoán trước phẫu thuật mở xương ức trong điều trị bướu giáp thòng trung thất để có kế hoạch trước phẫu thuật tốt hơn và sự đồng ý của bệnh nhân

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca.

Thời gian: Từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 12 năm 2016. Tại Khoa Ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán bướu giáp thòng lành tính và phẫu thuật:

X-quang ngực thẳng: Bướu giáp thòng xuống trung thất với cực dưới ít nhất ngang đốt sống ngực IV.

Chụp CLĐT cổ - ngực: Hơn 50% mô bướu nằm dưới lỗ trên lồng ngực hoặc cực dưới của bướu nằm dưới lỗ trên lồng ngực trên 3cm.

Kết quả chọc hút bằng kim nhỏ và giải phẫu bệnh sau mổ: Mô tuyến giáp lành tính.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bị cường giáp, viêm tuyến giáp cấp tính.

Các trường hợp phẫu thuật bướu giáp thòng kèm các phẫu thuật khác như: cắt khâu kén khí, u phổi…

KẾT QUẢ

Trong thời gian 3 năm, từ năm 2014 đến năm 2016, tại khoa ngoại Lồng Ngực bệnh viện Chợ Rẫy, có 55 bệnh nhân bướu giáp thòng lành tính được chẩn đoán và phẫu thuật.

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi

Tuổi trung bình: 60,5 ± 9,7 tuổi. Nhỏ nhất: 39 tuổi. Lớn nhất: 81 tuổi. Nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ 56,4%.

Giới

Nữ: chiếm tỷ lệ rất cao 85,5%.

Tỷ lệ nữ/nam là 5,9/1.

Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. *Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng*

Các triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Bướu giáp ở cổ	52	94,5
Khó thở	21	38,2
Đau ngực	11	20,0
Ho	4	7,3
Suy hô hấp	3	5,5
Nuốt nghẹn	3	5,5
Hội chứng TM chủ trên	1	1,8
Không triệu chứng	3	5,5

Đa số bệnh nhân bướu giáp thòng có bướu giáp ở cổ chiếm 94,5%. Khó thở chiếm 38,2%, đau ngực chiếm 20%. Có 3 bệnh nhân chiếm 5,5% suy hô hấp trước mổ. 1 bệnh nhân chiếm 1,8% có triệu chứng chèn ép TM chủ trên.

Có 3 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 5,5% hoàn toàn không có triệu chứng lâm sàng. Những bệnh nhân này có hình ảnh khối mờ ở cổ ngực trên phim X quang ngực thẳng. Bệnh nhân được chụp CLĐT và chẩn đoán xác định bướu giáp thòng.

Đặc điểm cận lâm sàng

X quang ngực thẳng

Tất cả 55 bệnh nhân đều được chụp X quang ngực thẳng.

Hình ảnh khối mờ từ cổ đi xuống trung thất rõ 50 trường hợp (90,9%).

Hình ảnh khối mờ lệch về bên trái trung thất 28 trường hợp (56%); Khối mờ lệch về bên phải 22 trường hợp (44%).

Bờ dưới khối mờ đến ngang đốt sống ngực IV có 32 trường hợp (64%).

Bờ dưới khối mờ thấp hơn đốt sống ngực IV có 18 trường hợp (36%).

Hình ảnh khí quản: bị đẩy lệch có 49,1%; bị chèn ép có 10,9% và hình ảnh khí quản bình thường có 40%.

Chụp CLĐT cổ ngực

Tất cả 55 bệnh nhân đều được chụp phim CLĐT cổ ngực.

Thùy trái tuyến giáp thòng vào trung thất có 28 bệnh nhân (50,9%), thùy phải 23 bệnh nhân (41,8%), có 4 bệnh nhân thòng cả hai thùy (7,3%).

Vị trí bướu giáp thòng trung thất: Bướu giáp thòng ở trung thất trước 30 trường hợp (54,5%), trung thất sau 14 trường hợp (25,5%), trung thất giữa 11 trường hợp (20,0%).

Kích thước bướu giáp thòng đo trên phim CLĐT cổ ngực: Kích thước bướu trung bình 10,4cm, lớn nhất là 16cm, nhỏ nhất là 8cm,

Kích thước phần mô bướu thòng xuống trung thất: trung bình 5,7cm, lớn nhất 12,2cm, nhỏ nhất 4,0cm.

Phân độ: Bướu giáp thòng độ I có 29 trường hợp(52,7%), bướu giáp thòng độ II có 21 trường hợp (38,2%), bướu giáp thòng độ III có 5 trường hợp (9,1%).

Tính chất bướu giáp thòng lành tính: Bướu dạng đặc 52 trường hợp (94,5%), bướu dạng hỗn hợp 3 trường hợp (5,5%).

Biểu hiện tăng quang: Tăng quang không đồng nhất 50 trường hợp (90,9%).

Bờ của bướu giáp thòng lành tính: Bờ rõ 51 trường hợp (92,7%), bờ không rõ 4 trường hợp (7,3%).

Liên quan bướu giáp thòng với các cấu trúc xung quanh: chèn ép các cơ quan trong trung thất chiếm tỷ lệ 78,2%, bướu giáp thòng không chèn ép cơ quan xung quanh chiếm tỷ lệ 21,8%. Chèn ép hoặc đẩy lệch khí quản (61,8%).

Nội soi phế quản trước mổ

Chỉ có 14 bệnh nhân được nội soi phế quản trước mổ: tỷ lệ bệnh nhân có khí quản bị chèn ép nặng chiếm tỷ lệ 42,8%, chèn ép vừa có 4 bệnh nhân (28,6%) và chèn ép nhẹ 28,6%. Trong 6 bệnh nhân chèn ép khí quản nặng, có 3 bệnh nhân suy hô hấp cấp phải mổ cấp cứu.

Siêu âm tuyến giáp

Bướu giáp đa nhân chiếm 90,9%.

Xét nghiệm chức năng tuyến giáp

Bình thường trước mổ chiếm tỷ lệ 96,4%. Có 2 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 3,6% bị cường giáp điều trị ổn định trước mổ.

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ

Phình giáp keo thể nhân có 48 trường hợp (87,3%.); Bướu tuyến giáp thể nang 4 trường hợp (7,3%); Cường giáp ổn định 2 trường hợp (3,6%); Viêm mạn tính thể lympho bào 1 trường hợp (1,8%).

Kết quả điều trị phẫu thuật

Đường mổ: bướu giáp thòng lành tính phẫu thuật qua đường mổ cổ có 51 trường hợp (92,7%), có 3 trường hợp bệnh nhân được phẫu thuật đường mổ cổ kết hợp mở xương ức (5,5%) và 1 trường hợp bệnh nhân mở xương ức từ đầu (1,8%).

Trong 4 trường hợp kết hợp mở xương ức

Trường hợp thứ nhất: bệnh nhân nam, 46 tuổi. Bướu giáp thòng trung thất sau, bướu giáp thòng độ III. Bướu chèn ép khí quản. Bướu dạng hỗn hợp, tăng quang không đồng nhất, bờ rõ, chiều dài bướu 12,5cm.

Trường hợp thứ hai: bệnh nhân nam, 77 tuổi. Bướu giáp thòng độ III, chiều dài bướu 12cm, thời gian tiến triển bướu 23 năm. Bướu giáp thòng trung thất giữa. Kết quả giải phẫu bệnh viêm tuyến giáp mãn tính.

Trường hợp thứ ba: Bệnh nhân nữ, 55 tuổi. Bướu giáp thòng trung thất sau chèn ép nặng khí quản. Bướu ôm sát động mạch chủ, bờ bướu không rõ. Chiều dài bướu đo được trên phim chụp CLĐT là 14cm.

Trường hợp thứ tư: Bệnh nhân nữ, 47 tuổi. Bướu giáp thòng trung thất sau. Bướu giáp thòng độ III. Bướu dạng đặc, tăng quang không đồng nhất, chiều dài bướu lên đến 16cm.

Phương pháp mổ

Có 28 trường hợp (52,7%) bệnh nhân cắt gần hoàn toàn 2 thùy tuyến giáp, 27 trường hợp (47,3%) bệnh nhân cắt thùy giáp thòng.

Biến chứng sau mổ

Có 7 trường hợp có biến chứng sau mổ (12,6%), bao gồm các biến chứng nặng như: Biến chứng suy hô hấp sau mổ 2 trường hợp chiếm tỷ lệ 3,6%; chảy máu sau mổ 1 trường hợp (1,8%). Các biến chứng nhẹ khác như khàn tiếng tạm thời 2

trường hợp (3,6%), tụ dịch vết mổ 1 trường hợp (1,8%), hạ can xi 1 trường hợp (1,8%).

Thời gian mổ

Thời gian mổ trung bình 76,8 phút, ngắn nhất là 45 phút, dài nhất là 160 phút.

Thời gian lưu ống nội khí quản sau mổ

Thời gian lưu ống nội khí quản sau mổ lâu nhất là 120 giờ, ngắn nhất là 2 giờ, trung bình 14,8 giờ.

Thời gian nằm viện sau phẫu thuật

Thời gian nằm viện sau phẫu thuật ngắn nhất là 2 ngày, dài nhất là 16 ngày, trung bình 5,2 ngày.

Đánh giá kết quả sớm

Bảng 2. *Đánh giá kết quả điều trị*

Kết quả điều trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tốt	48	87,3
Trung bình	4	7,3
Xấu	3	5,4
Tổng cộng	**55**	**100,0**

Các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến kết quả sớm

Bảng 3. *Các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến kết quả sớm*

Yếu tố	Kết quả			p*
	Tốt	Trung bình	Xấu	
≤ 60 tuổi	21 (85,7%)	3 (12,5%)	0%	0,35
> 60 tuổi	27 (87,1%)	2 (6,5%)	2 (6,5%)	
Bướu giáp thòng trung thất trước	27 (90,0%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	
Bướu giáp thòng trung thất giữa	10 (90,9%)	1 (9,1%)	0%	0,79
Bướu giáp thòng trung thất sau	11 (78,6%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	
Bướu giáp thòng độ I	27 (93,1%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)	
Bướu giáp thòng độ II	17 (81%)	3 (14,3%)	1 (4,8%)	0,59
Bướu giáp thòng độ III	4 (80%)	1 (20%)	0%	
Có chèn ép	27 (81,8%)	4 (12,1%)	2 (6,1%)	0,29
Không chèn ép	21 (95,5%)	1 (4,5%)	0%	
Đường mổ cổ	45 (88,2%)	4 (7,8%)	2 (3,9%)	0,48
Mở xương ức	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0%	
Cắt thùy giáp thòng	24 (92,3%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	0,44
Cắt gần toàn bộ tuyến giáp	24 (82,8%)	4 (13,8%)	1 (3,4%)	

(*): Kiểm định χ^2

Đánh giá lựa chọn đường mổ dựa vào các đặc điểm bướu giáp thòng trên phim CLĐT

Bảng 4. *Mối liên quan giữa các đặc điểm bướu giáp thòng và đường mổ*

Các đặc điểm bướu giáp thòng trên phim CLĐT	Đường mổ		p
	Đường mổ cổ	Mở xương ức	
Trung thất trước	30 (100,0%)	0%	
Trung thất giữa	10 (90,9%)	1 (9,1%)	0,03*
Trung thất sau	11 (78,6%)	3 (21,4%)	
Chiều dài bướu < 12cm	49 (97,6%)	0%	0,001**
Chiều dài bướu ≥ 12cm	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
Bướu giáp thòng độ I	29 (100%)	0%	

Bướu giáp thòng độ II	21 (100%)	0%	0,001*
Bướu giáp thòng độ III	1 (20%)	4 (80%)	
Bướu giáp thòng thùy trái	26 (92,8%)	2 (7,2%)	0,34**
Bướu giáp thòng thùy phải	22 (95,6%)	1 (4,6%)	
Bờ bướu rõ	48 (94,1%)	3 (5,9%)	0,27**
Bờ bướu không rõ	3 (75,0%)	1 (25,0%)	

(*): Kiểm định χ^2, (**): Kiểm định Fisher

Liên quan giữa bướu chèn ép và kết quả

Bảng 5. *Mối liên quan giữa thời gian mổ và bướu giáp thòng chèn ép các cơ quan xung quanh trên phim CLĐT*

Thời gian phẫu thuật trung bình (phút)	Có chèn ép	Không chèn ép	p*
	81,7	70,2	0,02

(*): Kiểm định Mann - Witney U

Bệnh nhân bướu giáp thòng chèn ép các cơ quan xung quanh có thời gian phẫu thuật trung bình dài hơn so với bệnh nhân bướu không chèn ép. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p <0,05).

Bảng 6. *Liên quan giữa biểu hiện chèn ép trên phim CLĐT và thời gian lưu ống nội khí quản*

Thời gian lưu ống nội khí quản trung bình (giờ)	Có chèn ép	Không chèn ép	p
	19,5	7,6	0,001*

(*): Kiểm định Mann - Witney U

Bệnh nhân bướu giáp thòng chèn ép các cơ quan xung quanh có thời gian lưu ống nội khí quản cao hơn nhóm bướu không chèn ép. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê (p = 0,001).

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung

Tuổi

Bướu giáp thòng lành tính là một dạng bướu đặc biệt của bướu giáp nhân. Theo các tác giả, bướu giáp nhân thường gặp ở lứa tuổi trung bình 32 tuổi, còn bướu giáp thòng thường gặp trên 50 tuổi[1].

Nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là 60,5 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 39 tuổi, tuổi lớn nhất là 81 tuổi. Nhóm tuổi có tỷ lệ cao nhất là trên 60 tuổi với tỷ lệ 56,4%.

Giới

Theo nghiên cứu của các tác giả trong nước và trên thế giới, tỷ lệ mắc bệnh bướu giáp thòng trung thất ở nữ giới luôn lớn hơn so với nam giới.

Nghiên cứu của Trần Hồng Quân với 53 bệnh nhân bướu giáp thòng trung thất, tỷ lệ nữ/ nam là 5,6/1, tỷ lệ nữ/ nam trong nghiên cứu của Nguyễn Công Minh là 2,6/1. Nghiên cứu của A. Sandrizadeh tỷ lệ nữ/nam là 3,5/1, tỷ lệ nữ/nam của J. Graiger là 4/1[2,5,6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bướu giáp thòng trung thất chủ yếu gặp ở nữ giới. Tỷ lệ mắc bệnh của nữ giới so với nam giới là 5,9/1.

Triệu chứng lâm sàng

Đa số bướu giáp thòng lành tính thường có bướu vùng cổ. Triệu chứng thường gặp là các triệu chứng chèn ép gây ho, đau ngực, khó thở và nuốt nghẹn.

Trong nghiên cứu của M. Nakaya, triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm: bướu giáp ở cổ chiếm tỷ lệ 77,2%, đau ngực chiếm tỷ lệ 31,8%, nuốt nghẹn chiếm tỷ lệ 13,6%, khó thở chiếm tỷ lệ 11,4%, ho chiếm tỷ lệ 2,2%. Tỷ lệ không có triệu chứng là 18,2%. Nghiên cứu của Massine E.H, tỷ lệ có bướu giáp ở cổ chiếm tỷ lệ 87,1%, khó thở chiếm tỷ lệ 18,3%, nuốt nghẹn chiếm tỷ lệ 2,1%, chèn ép TMC trên chiếm tỷ lệ 2,1%. Trong nghiên cứu của Lê Quang Đình, bướu giáp ở cổ chiếm tỷ lệ 82,3%, nuốt nghẹn chiếm tỷ lệ 33,3%, khó thở chiếm tỷ lệ 41,2%, ho chiếm tỷ lệ 27,4%, đau ngực chiếm tỷ lệ 17,6%, chèn ép TMC trên chiếm tỷ lệ 2%[7].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Đa số bệnh nhân có bướu giáp ở cổ chiếm tỷ lệ 94,5%, triệu chứng chèn ép chủ yếu là chèn ép đường hô hấp trong đó nhiều nhất là khó thở chiếm tỷ lệ 38,2%.

Đặc điểm cận lâm sàng của bướu giáp thòng lành tính

X quang ngực

X quang ngực thẳng là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đơn giản, ít tốn kém nhưng có giá trị trong bước đầu chẩn đoán bướu giáp thòng, tránh bỏ sót bướu giáp thòng trung thất trên những bệnh nhân không có triệu chứng chèn ép. Hình ảnh khối mờ trong trung thất liên tục với vùng cổ có bờ đều,

bờ rõ nét, chèn ép hoặc đẩy lệch khí quản là bằng chứng gợi ý chẩn đoán bướu giáp thòng trung thất.

Phim CLĐT

Chụp CLĐT cổ ngực được xem như tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bướu giáp thòng trung thất. Giá trị của CLĐT không chỉ khẳng định hình ảnh bướu giáp thòng mà còn giúp xác định vị trí, tính chất, kích thước và mức độ phần bướu thòng trong trung thất. Ngoài ra, chụp CLĐT còn xác định liên quan giữa bướu giáp với các cấu trúc xung quanh và mạch máu. Chụp CLĐT giúp chẩn đoán phân biệt bướu giáp thòng và bướu giáp lạc chỗ trong trung thất. Bên cạnh đó, chụp CLĐT còn có vai trò định hướng chọn đường mổ ở cổ hay phối hợp mở xương ức. Từ đó, phẫu thuật viên thiết lập kế hoạch phẫu thuật phù hợp nhằm hạn chế tối đa tỷ lệ tai biến trong mổ và biến chứng sau phẫu thuật.

Kết quả sớm sau phẫu thuật

Điều trị ngoại khoa là phương pháp hữu hiệu loại bỏ bướu giáp thòng lành tính kết quả rất khả quan với tỷ lệ biến chứng thấp, tử vong rất thấp.

Theo J. Moley[4]: Hơn 90% bệnh nhân đạt kết quả tốt sau mổ, tỷ lệ tử vong trong các nghiên cứu khoảng 0,7%, thậm chí có các nghiên cứu không ghi nhận tử vong.

Nghiên cứu của M. Nakaya với 44 bệnh nhân, 97,7% bệnh nhân đạt kết quả tốt không có biến chứng sau mổ. Tỷ lệ biến chứng sau mổ chiếm 2,3%, hầu hết là các biến chứng nhẹ không ảnh hưởng đến chức năng của bệnh nhân. Không có bệnh nhân nào tử vong.

Tuy nhiên, nghiên cứu của C. Page với 223 bệnh nhân bướu giáp thòng lành tính cho thấy: Tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt chỉ chiếm 90,3%, tỷ lệ biến chứng nhẹ chiếm 7,5% trong khi đó tỷ lệ biến chứng nặng sau mổ chiếm đến 2,2%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 44 bệnh nhân (87,3%) có kết quả tốt sau mổ, bệnh nhân cắt bỏ được bướu, hết triệu chứng. 4 bệnh nhân (7,3%) có kết quả trung bình do biến chứng nhẹ như: Tụ dịch vết mổ, hạ can xi máu, khàn tiếng. 3 bệnh nhân (5,4%) có kết quả xấu do biến chứng nặng sau mổ như: chảy máu vết mổ phải mổ lại, suy hô hấp sau mổ. Không có bệnh nhân nào tử vong.

Rõ ràng, phẫu thuật điều bướu giáp thòng lành tính là một phẫu thuật an toàn và hiệu quả đạt đến trên 90%.

Lựa chọn đường mổ

Một trong những vấn đề còn bàn cãi trong điều trị ngoại khoa bướu giáp thòng hiện nay là việc lựa chọn đường mổ của phẫu thuật viên. Bướu giáp thòng là bướu giáp lan tỏa từ cổ xuống trung thất. Đặc biệt, phần bướu giáp thòng trong trung thất nằm kế cận và chèn ép các cơ quan quan trọng trong trung thất như: tim, các nhánh động mạch, tĩnh mạch lớn, khí quản, thực quản...

Nếu chúng ta lựa chọn đường mổ không thích hợp, phẫu thuật sẽ gặp rất nhiều khó khăn dễ gây ra các tai biến, biến chứng nghiêm trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Nếu không xử trí kịp thời các tai biến, biến chứng bệnh nhân có thể dẫn đến tử vong trên bàn mổ. Vì vậy, các phẫu thuật viên phải đánh giá kỹ lưỡng các đặc điểm bướu giáp thòng lành tính trên lâm sàng, cận lâm sàng, đặc biệt là các đặc điểm bướu giáp thòng trên phim chụp CLĐT, trước khi quyết định đường phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân bướu giáp thòng lành tính được phẫu thuật qua đường mổ cổ, chiếm tỷ lệ 92,7%, tỷ lệ đường mổ mở xương ức hoàn toàn là 7,3% tương tự các tác giả khác.

Nghiên cứu của Mostafa A.S[8]: Đường mổ cổ chiếm tỷ lệ 90,4%, mở xương ức chiếm tỷ lệ 9,6%. Tác giả khuyến cáo: bướu nằm dưới quai ĐM chủ, mất lớp mỡ rõ ràng quanh bướu, bướu tái phát được xem như là các yếu tố nguy cơ làm gia tăng khả năng sử dụng đường mổ ở ngực.

Nghiên cứu của Ali Coskun: đường mổ cổ chiếm tỷ lệ 90,5%, mở xương ức chiếm tỷ lệ 9,5%. Tác giả khuyến cáo: bướu giáp thòng quá quai động mạch chủ, kích thước bướu trên 10cm được xem như là các yếu tố nguy cơ mở xương ức.

Phân tích các yếu tố nguy cơ mở xương ức

Mức độ thòng của bướu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bướu giáp thòng độ I và độ II được phẫu thuật chủ yếu qua đường mổ cổ. Bướu thòng độ III có 1 bệnh nhân phẫu thuật qua đường cổ chiếm tỷ lệ 20%, 4 bệnh nhân bướu giáp thòng độ III phẫu thuật mở xương ức chiếm tỷ lệ 80%. Phân tích thống kê cho thấy: Bướu giáp thòng độ III là yếu tố nguy cơ mở xương ức. Sự liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$).

Sadrizadeh A. nghiên cứu 82 bệnh nhân bướu giáp thòng trung thất nhận thấy: bướu giáp thòng độ II là yếu tố tiên lượng mở xương ức ($p <0,001$).

Casella và cộng sự nghiên cứu hồi cứu 98 bệnh nhân bướu giáp thòng cho thấy: tỷ lệ mở xương ức là 12,2%. Bướu giáp thòng độ III là yếu tố nguy cơ mở xương ức ($p <0,001$; OR = 34, 95% CI: 11 - 104).

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu của Sari và cộng sự (2011)[11] với 260 bệnh nhân bướu giáp thòng cũng cho thấy: tỷ lệ bướu giáp thòng phẫu thuật qua đường mở xương ức là 6,5%. Yếu tố nguy cơ trên hình ảnh phim CLĐT tiên lượng mở xương ức là bướu giáp thòng dưới carina (p = 0,001; OR = 20,5; 95% CI: 2,5 - 168).

Vị trí bướu

Nghiên cứu của chúng tôi, có 30 bệnh nhân bướu giáp thòng trung thất trước phẫu thuật qua đường cổ, không có bệnh nhân nào phẫu thuật mở xương ức. Có 10 bệnh nhân bướu giáp thòng trung thất giữa phẫu thuật qua đường cổ và 1 bệnh nhân phẫu thuật mở xương ức. Trong 14 bệnh nhân bướu giáp thòng trung thất sau có 3 bệnh nhân phẫu thuật mở xương ức chiếm tỷ lệ 21,4%, 11 bệnh nhân bướu giáp thòng trung thất sau phẫu thuật qua đường mổ cổ chiếm tỷ lệ 78,6%. Bướu giáp thòng trung thất sau không phải là yếu tố nguy cơ mở xương ức (p = 0,03).

Malvemyr P.và cộng sự (2015)[9] nghiên cứu 120 bệnh nhân bướu giáp thòng trung thất. Tỷ lệ mở xương ức là 13,3%. Bướu giáp thòng trung thất sau là yếu tố nguy cơ mở xương ức trên phim chụp CLĐT (p <0,005; OR = 4,8).

Riffat F và cộng sự (2013) nghiên cứu 97 bệnh nhân bướu giáp thòng trung thất. Bướu giáp thòng trung thất sau là yếu tố nguy cơ mở xương ức trong điều trị ngoại khoa bướu giáp thòng trung thất (p <0,05, RR = 16).

Kích thước bướu giáp thòng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 bệnh nhân chiều dài bướu ≥12cm phẫu thuật bằng đường mổ cổ, 4 bệnh nhân phẫu thuật mở xương ức. Phân tích thống kê cho thấy: chiều dài bướu ≥12cm là yếu tố nguy cơ mở xương ức. Sự liên quan này có ý nghĩa thống kê với p = 0.001.

Theo S. Topcu, bướu giáp thòng có chiều dài trên 10cm thì nên mở bán phần xương ức để cắt bướu[10].

Thùy giáp thòng

Nghiên cứu của Malvemyr P và cộng sự ghi nhận: bướu giáp thòng bên phải có nguy cơ mở xương ức hơn bướu giáp thòng bên trái. Sự liên quan này có ý nghĩa thống kê (p <0,008; OR = 4.9; 95%CI: 1,31-18,08)[9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân bướu giáp thòng thùy trái phẫu thuật mở xương ức cao hơn tỷ lệ bệnh nhân bướu giáp thòng thùy phải: 7,2% so với 4,6%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p = 0,34 (Bảng 3.28).

Bờ của bướu giáp thòng

Theo tác giả A Coskun và Mostafa A.S, yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong phẫu thuật cắt bỏ bướu an toàn qua đường mổ cổ là sự hiện diện của phần mô rõ ràng xung quanh bướu trên phim CLĐT. Nếu phần mô rõ ràng này bị mất thì nhiều khả năng phải mở xương ức[3,8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bướu có bờ rõ được phẫu thuật bằng đường mổ cổ (94,1%). Có 75% bệnh nhân có bờ bướu không rõ được phẫu thuật bằng đường mổ cổ, 25% bệnh nhân bờ bướu không rõ được phẫu thuật mở xương ức. Bờ bướu không rõ không phải là yếu tố nguy cơ mở xương ức

Như vậy, bướu giáp thòng có chiều dài ≥12cm, bướu giáp thòng dưới quai động mạch chủ là những yếu tố nguy cơ mở xương ức.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 55 bệnh nhân bướu giáp thòng lành tính được điều trị phẫu thuật, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

Phẫu thuật là phương pháp điều trị an toàn với kết quả tốt chiếm tỷ lệ 87,3%, kết quả trung bình chiếm tỷ lệ 7,3%, kết quả xấu chiếm tỷ lệ 5,4%. Tỷ lệ biến chứng nặng thấp (suy hô hấp 3,6%, chảy máu sau mổ 1,8%), không có tử vong.

Đa số bướu giáp thòng trung thất lành tính được phẫu thuật cắt bỏ qua đường mổ cổ chiếm tỷ lệ 92,7%, tỷ lệ mở xương ức chỉ 7,3%. Các yếu tố nguy cơ tiên lượng lựa chọn đường mổ mở xương ức trên phim cắt lớp điện toán cổ ngực bao gồm: bướu có chiều dài bướu ≥12cm, bướu giáp thòng dưới quai động mạch chủ (Bướu giáp thòng độ III).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Xuân Hùng (2014), "Nhận xét đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và đánh giá kết quả phẫu thuật bướu giáp thòng trung thất tại bệnh viện nội tiết trung ương", Luận văn thạc sĩ y học, Đại học y Hà Nội, tr. 62 - 89.
2. Nguyễn Công Minh (2004), "Bướu giáp chìm trong lồng ngực-Lâm sàng và phương thức phẫu thuật", Y học TP Hồ Chí Minh, 8 (1), tr. 55 - 61.
3. Ali Coskun, Mehmet Yildirim, Nazif Erkan (2014), "Substernal Goiter: When is a Sternotomy Required?". Int Surg, 99, pp. 419 - 425.
4. Jeffrey Moley, Bruce Lee Hall (2008), "Mediastinal thyroid tumors". Pearson's

Thoracic and Esophageal Surgery, Elsevier, Philadelphia, 3th edition, pp. 1661 - 1676.

5. Joe Grainger et al (2005), "The surgical approach to retrosternal goiters: The role of computerized tomography". Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 132, pp. 849 - 851.
6. Kamal A-A. M. Hassanien, Asem Elsani M.A. Hassan, Karam M. Eisa (2010), "Surgical Aspects of Substernal Goitre: A Prospective Study". Kasr El Aini Journal of Surgery, 11 (1), pp. 85 - 91.
7. Massine El Hammoumi, Faycal El Oueriachi, Adil Arsalane, El Hassane Kabiri (2014), "Surgical Management of Retrosternal Goitre: Experience of a Moroccan Center". Acta Otorrinolaringol Esp, 65 (3), pp. 177 - 182.
8. Mostafa A. Sakkary et al (2012), "Retrosternal goiter: The need for thoracic approach based on CT findings: Surgeon's view". Journal of the Egyptian National Cancer Institute, 24, pp. 85 - 90.
9. Per Malvemyr, Nils Liljeberg, Mikael Hellström, Andreas Muth (2015), "Computed tomography for preoperative evaluation of need for sternotomy in surgery for retrosternal goitre". Langenbecks Arch Surg, 400, pp. 293 - 299.
10. Salih Topcu (2008), "Necessity for Additional Incisions with the Cervical Collar Incision to Remove Retrosternal Goiters". Surg Today 38, pp. 1072 - 1077.
11. Sari S et al (2012), "Predictive value of thyroid tissue density in determining the patients on whom sternotomy should be performed". J Surg Res, 174 (2), pp. 312 - 318.

TIÊU HÓA

UNG THƯ ĐẠI TRÀNG: 2017 - 2018 / 2010 - 2012: ĐỊNH BỆNH, ĐIỀU TRỊ VÀ KẾT QUẢ

VĂN TẦN[1], TRẦN VĨNH HƯNG[1], HOÀNG VĨNH CHÚC[1], DƯƠNG THANH HẢI[1] VÀ CS

TÓM LƯỢC

Phẫu thuật ung thư đại tràng có những tiến bộ: Nhờ các triệu chứng và dấu chứng, đặc biệt là rối loạn tiêu hóa, các hình ảnh khối u trên US và CT, nội soi - siêu âm, sinh thiết cũng như các marker, đã cho phép phẫu thuật sớm, đặc biệt là nội soi hoặc Robot - nội soi đã đem lại kết quả tốt.

Mục tiêu NC

Định bệnh dựa trên LS và CLS.

Điều trị nội soi hay mổ mở.

Phẫu thuật, BC, TV.

Theo dõi, hóa trị, trung bình (18 tháng).

Đối tượng và phương pháp NC: *Là NC hồi cứu. Tất cả ung thư đại tràng mới nhập viện BV Bình Dân trong 2 năm 2017 và 2018 với phương pháp cắt ngang. Cả thảy là 654 bệnh nhân ở khoa TQ1.*

Tuổi TB 56, Nam/nữ 3/5.

Khám thấy: Bụng bình thường.

Bụng có khối u.

Sinh hiệu bình thường, hay bất thường.

SA và CT thấy khối u.

Nội soi, sinh thiết: khối u chồi xùi, ung thư biểu mô.

Phẫu thuật:

- Cấp cứu vì nghẹt ruột, cầu ra máu nhiều.

- Kế hoạch: Nội soi, cắt khối u - nối. PT Hartmann.

Kết quả: *Trong mổ cấp cứu, chỉ làm HMT, rửa bụng, dẫn lưu hay PT Hartmann.*

Trong mổ kế hoạch:

- *Cắt ĐT phải, nối HT - đại tràng ngang.*
- *Cắt ĐT ngang: nối HT - ĐT ngang.*
- *Cắt ĐT trái, nối ĐT ngang - ĐT sigma.*

Cắt ĐT sigma, nối đại tràng xuống - TT cao.

Trường hợp gặp khó hay u ăn lan, chuyển mổ mở hoặc phẫu thuật Hartmann hoặc làm HMNT.

Sau mổ, biến chứng và tử vong trong mổ cấp cứu khá cao. Biến chứng: 15,5%, tử vong 3,82%.

[1] Bệnh viện Bình Dân

Hóa trị: Giai đoạn 2 trở lên, hóa trị 4 đến 8 chu kỳ.

Bàn luận: *Vì bệnh nhân đến trễ, hoặc vì trên 90 tuổi, hoặc vì tổng trạng quá kém, hoặc vì viêm phúc mạc, hoặc vì khối u ăn lan không thể thực hiện nội soi để cắt khối u. Những trường hợp như thế, chỉ làm HMNT, sinh thiết, dẫn lưu ổ bụng hay PT Hartmann. Chỉ có 62% là mổ cắt được khối u hoặc nối, hoặc để HMNT. Khoảng 38% là phẫu thuật tạm, không cắt được khối u. Trong nhóm này vì nhập viện quá trễ, nghẹt ruột, xuất huyết nặng, thủng gây VPM, u ăn lan, di căn, tái phát… nên không cắt được khối u, hoặc cắt được khối u, làm PT Hartmann hay chỉ làm HMNT, nối tắt hay thám sát, sinh thiết. Biến chứng và tử vong khá nhiều.*

62% có cắt khối u, hầu hết nối. Phần còn lại cắt khối u, làm PT Hartmann. Những trường hợp này biến chứng và tử vong ít.

Tất cả đều được hóa trị. Trong 38% bị biến chứng trước mổ được hóa trị sau 30 ngày. Trong 62% được hóa trị trong vòng 1 tháng sau mổ. Hầu hết đáp ứng với hóa trị.

Theo dõi, sau 6 tháng, trong nhóm đầu, 30% sống qua 6 tháng, có một số trường hợp mổ lại cắt được khối u. Trong nhóm sau 78% sống qua 6 tháng. Sau 12 tháng, nhóm đầu chỉ có 18% sống qua 1 năm. Trong nhóm sau 69% sống qua 1 năm. Sau 18 tháng, nhóm đầu chỉ có 11% sống qua 18 tháng, Trong nhóm sau, thì 72% sống qua 18 tháng.

Kết luận: *Ung thư đại tràng, cần điều trị sớm. Sau điều trị triệt để có hóa trị, 72% sống qua 18 tháng. Ung thư đại tràng đến đã bị biến chứng hoặc đến quá trể, chỉ có 11% sống qua 18 tháng.*

Từ khóa: *Ung thư đại tràng 2017-2018, BV Bình Dân.*

SUMMARY

Cancer of colon, 2017 - 2018/ 2010 - 2012: Diagnosis, treatment and results

Treating of colon cancer have a lot improve for early diagnosis. The symptom and sign, specialtly trouble of digestion, tumors on CT, pathology on biopsy, so as markers, permit us to early surgery, especially laparoscopy and Robot-laparoscopy.

Objective:

The diagnosis on clinical and on paraclinical.

The surgery with complications and death.

The end results as chemotherapy and the follow-up about 18 months.

Patients and Method: *It is a retrospective study. All cancer of colon, admitted at Binh Dan hospital during 2 years 2017 and 2018 with method transection.*

There are 654 patients at the TQ1. Average age 58, male/ female 3/5, admitted with difficulty of stool emission.

An examination: Normal abdomen.

Abdomen tumor.

Vital sign: normal or abnormal.

CT found the tumor.

Endoscopy, vegetatve and ulcer tumor, that is an epithelial tumor.

Surgery:

Emergency because intestinal obstruction, bleed so much.

Elective: laparoscopy, removing the tumor-anastomosis, or removing of tumor and artificial anus.

Results: *In emergecy, we make artificial anus, lavage and drainage, in some cases a Hartmann procedure.*

In elective case: - we perform right hemicolectomy, anastomose ileo - transverse colon.

- we remove transverse colon with tumor and anastomosis.

- we remove the left colon and anastomsis with sigma colon.

- we remove the sigma colon and anastomis with the high rectal colon.

- In some cases, a total colectomy were done.

In the difficult cases or extensive tumor we turn to open or Hartmann procedure or artificial anus.

Complications and death, especialty a lot in emergency cases and few in elective cases. Complications 15.5%, death: 3.82%.

Post op chemotherapy: Only for cancer stage II and above, 4 cycles to 8 cycles.

***Discussion:** Besides the case late coming, or above 90 yo, or general state very bad, or tumor involving the other organs, we can't do laparoscopy to remove the tumors. The number was 38%, about 92% of the artifial anus, the bypass or biopsy. Complications and death are high. 90% of elective cases, the tumor was removal with anastomosis or artificial anus, complications and death are infime.*

Almost the living have chemotherapy. In the 38% has complications before operation, the chemotherapy after 30 days. In 62% have elective operations, chemotherapy in one month after operation. Almost has good general state.

In the follow - up, for the first group, 30% still living about 6 months, specialtely the patient that the tumors are removed. In the elective cases, 78% still living over 6 months. After 12 month, the fisrt group 18% still living for 1 year. In the second group, 69% still living for 1 year, After 18 month, the first group 11% still living, the second group, there is 72% still living.

***Conclusion:** Cancer of colon, admitted soon, become good if we use laparoscopy, with chemotherapy. 72% is still living about 18 months.Cancer of colon admitted late, have complications, only 11% still living for 18 months.*

***Key word:** Cancer of colon 2007-2008 at Binh Dan Hospital.*

Về lâm sàng, nhờ các triệu chứng và dấu chứng, đặc biệt là rối loạn tiêu hóa, đau bụng, cầu đàm nhớt. Về định bệnh như các hình ảnh khối u trên CT, MRI, nội soi, nội soi-siêu âm, sinh thiết cũng như các marker, đã cho phép định bệnh và phẫu thuật sớm, đặc biệt là nội soi hoặc Robot - nội soi đã đem lại kết quả tốt.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Định bệnh dựa vào LS và CLS.

Điều trị qua nội soi hay, mổ mở.

Kết quả phẫu thuật, BC TV.

Theo dõi trung bình (18 tháng).

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Là NC hồi cứu, cắt ngang.

ĐỐI TƯỢNG

Tất cả ung thư đại tràng nhập viện khoa TQ1, BV. Bình Dân trong 2 năm 2017 và 2018. Tổng số là **654** BN.

DỊCH TỄ

Tuổi TB 56, giới nam/nữ 3/5.

Chỗ ở TP. HCM 47%, các tỉnh 53%.

N/V vì đi cầu khó, đi cầu chảy, đi cầu ra máu, cầu đàm nhớt.

KHÁM THẤY

Bụng bình thường hay.

Đau ¼ bụng dưới, đau ¼ bụng trên, đau thượng vị, đau ¼ bụng bên trái. Đau ¼ bụng dưới trái, đau bụng trên bàng quang. Một số có dấu hiệu viêm phúc mạc.

Sờ được khối u, đau ở hcp, ở dưới gan, ở đại tràng ngang, ở góc lách, ở đại tràng xuống, ở đại tràng sigma.

Dấu hiệu sinh tồn:

- Bình thường hay.
- Không bình thường: mạch nhanh, sốt, thở khó.

Hình ảnh

Xquang bụng không sửa soạn: Ruột chướng, dấu hiệu bán nghẹt hay bình thường.

Siêu âm: Thấy được khối u.

CT: Thấy được vị trí khối u.

Nội soi, u niêm mạc, chồi xùi, sinh thiết: U ác tuyến biệt hóa vừa.

Chuẩn bị mổ cấp cứu

Khi bị biến chứng.

Mổ kế hoạch

Hầu hết mổ nội soi, có trường hợp mổ Robot - nội soi.

	Cắt được khối u	**221**	
K đại tràng lên: 235	Cắt u - nối		**211: 2/3 mô kế hoạch**
	Cắt u - hmnt		10: 1/3 mổ cấp cứu
	Không cắt được khối u	**17**	
	Nối tắt		10 TH
	Hmnt		2
	Ts - st		4
	TS		1
	Cắt được khối u	**55**	
K đại tràng ngang: 69	Cắt u nối		**42: ½ mổ kế hoạch**
	Cắt - hmnt		13: ½ mổ cấp cứu
	Không cắt được khối u	**14**	
	Nối tắt		6
	Hmnt		5
	TS - ST		3
	Cắt được khối u	**286**	
K đại tràng xuống: 351	Cắt nối		**186: 2/3 mổ kế hoạch**
	Cắt - Hmnt		100: 1/3 mổ cấp cứu
	Không cắt được khối u	**65**	
	Nối tắt		10
	Hmnt		52
	Ts - st		3
	Cắt được khối u		558: (123 cắt khối u - HMNT), 2/3 mổ kế hoạch?
	Không cắt được khối u		96: 1/3 mổ kế hoạch?
Tổng			**654**

Cắt khối u, nối hay cắt khối u để HMNT: **558/654 BN: 83.79% (123 cắt - HMNT); 2/3 mổ kế hoạch.**

Ung thư đại tràng, cắt nối, xì dò TQ1 trong 2 năm là 62/654, tức 8,5%. Mổ lại ¼ khâu lại, 3/4 để HMNT.

BÀN LUẬN

So với lô NC năm 2010 đến năm 2012, thì ung thư đại tràng 947. Trong nhóm 2017 - 2018, ung thư đại tràng 654. Như vậy, ung thư đại tràng ít hơn, vì có khoa tổng hợp TQ4, nhận 1 số. Tuổi TB nhóm 2010 - 2012 là 56, tuổi trung bình nhóm sau là 56.

Vị trí: Trong nhóm 2010 - 2012, ung thư đại tràng phải 250, 24%, ung thư đại ngang là 249, 30%, ung thư đại tràng xuống 448, 46%. Trong nhóm 2017 - 2018, ung thư đại tràng phải là 233, 35%, ung thư đại tràng ngang là 70, 12%, ung thư đại tràng xuống là 351, 53%. Như vậy, vị trí, ung thư đại tràng ngang khá ít, ung thư đại tràng lên và đại tràng xuống gần tương đương.

So với lâm sàng và cận lâm sàng thì

Rối loạn tiêu hóa gồm đi cầu khó, cầu chảy hay bón, cầu ra máu đen hay đỏ, cầu như kiết. Khám sờ được khối u 52%, bên phải nhiều hơn bên trái, khối u di động ở đại tràng ngang. CT hay nội soi thấy tổn thương. Giai đoạn lâm sàng gồm:

	2010 - 2012	**2017 - 2018**
GĐ I	4%	11%
GĐ II	16%	20%

GĐ III	**36%**	**40%**
GĐ IV	**34%**	**24%**
0 Rõ	10%	5%

Như vậy giai đoạn ung thư gần tương đương.

Năm 2010 - 2012 CEA 54%, CA19.9 34%, Năm 2017 - 2018 CEA 52%, CA 19,9 35%, gần tương đương.

Bệnh kết hợp: Lao phổi thường gặp: 22%, cao HA: 31%, tiểu đường 18%, sỏi thận: 12%, suy thận 5%, có mổ bụng trước 8%.

Kết quả phẫu thuật

Thời gian mổ	2010 - 2012	2017 - 2018
Cắt đại tràng phải - nối	89 phút	90 phút
Cắt đại tràng ngang - nối	75 phút	80 phút
Cắt đại tràng xuống - nối	95 phút	93 phút
Cắt hết đại tràng - nối	145 phút	150 phút
Thời gian sau, mổ nội soi hầu hết		
Hạch lấy được trung bình		
	Mổ mở	Mổ nội soi
	15 hạch	13 hạch

Thời gian nằm viện

	Mổ mở	Mổ nội soi
Nằm viện trung bình	11,5 ngày	10,8 ngày
Ngắn nhất	7 ngày	8 ngày
Dài nhất	21 ngày	35 ngày

Như vậy, thời gian nằm viện tương đương.

Tai biến

	Mổ mở		Nội soi	
Tai biến	**Lô 2010 - 2012**		**Lô 2017 - 2018**	
Bung thành bụng	0	0	2	0
Nhiễm trùng	3	2	10	7
Chảy máu	0	0	1	0
Xì miệng nối	0	0	1	0
Tổng	**3**	**2**	**14**	**7**
Tỉ lệ	**3%**	**14%**	**14%**	**7%**

Tử vong, do mổ nội soi nhóm đầu là 29, 2.56%, nhóm sau 2, 3.82%, nhưng không có ý nghĩ thống kê.

1- Điều trị ung thư trước mổ, đặc biệt, chúng tôi chỉ hóa trị trước mổ cho một số trường hợp, *thấy có xuống giai đoạn và mổ lại đơn giản hơn.*

2- USE định bệnh trước mổ khá nhiều[1,2,3,12], giúp cho BS phẫu thuật khỏi bóc tách nhiều.

3- Phẫu robot, một số trường hợp ung thư giai đoạn sớm có ứng dụng, mổ dài hơn, BC ít hơn, nhưng kết quả lâu dài chưa rõ vì theo dõi còn ít.

4- Hóa trị sau mổ, lô đầu 75% có hóa trị, lô sau 83% có hóa trị. Kết quả cho thấy có tác dụng. Chúng tôi chỉ hóa trị với 5FU hoặc uống capecitabin và truyền muối platin, 4 - 8 chu kỳ, mỗi chu kỳ 21 ngày cho ung thư đại tràng giai đoạn II trở lên.

Về theo dõi, chúng tôi chỉ theo dõi sau mổ, 1% tử vong cho cả 2 nhóm và trung hạn. Tỉ lệ nhóm đầu hóa trị 75%, bệnh nhân còn sống 11%, nhóm sau hóa trị 83%, bệnh nhân còn sống 72%

Biến chứng và tử vong

Biến chứng

	Sau mổ: < 1 tháng	
Biến chứng	**Lô đầu**	**Lô sau**
Nhiễm trùng vết mổ	50	16
Nhiễm trùng ổ bụng	8	13
Bung thành bụng	13	4
Xuất huyết	9	9
Xì, dò	15	23
Nghẹt ruột	4	28
Hoại tử đại tràng	3	5
Suy hô hấp	1	2

Như vậy, biến chứng lô là 103, tỉ lệ 11.20%. Lô 2 là 102, tỉ lệ là 15,50%.

Tử vong

Tử vong	**Lô đầu**	**Lô sau**
Sốc nhiễm trùng do viêm phúc mạc	06	10
Xì, dò	4	3
Hoại tử đại tràng, HMNT		
Suy đa tạng	3	1
Suy kiệt	5	2
Sốc, thủng do soi đại tràng		
Xì sau đóng HMT	1	1
Sặc thức ăn	1	0
Suy hô hấp	0	2
Tắc ruột	0	5
XHTH	0	1
Tổng	**29/947 (3%)**	**25/654 (3,82%)**

Tử vong lô 1 là 29, tỉ lệ 2,56, lô 2 là 25, tỉ lệ là 3,82, không có ý nghĩa thống kê.

Theo dõi trung hạn 1 tháng đến 18 tháng

83% có hóa trị 4 - 8 chu kỳ, được theo dõi: 56% qua CT và nội soi.

Ung thư nhóm biến chứng trước mổ, tái phát hoặc suy kiệt do nhiễm trùng 83% và tử vong 54% sau 18 tháng. Nhóm chưa bị biến chứng, tái phát 32% và tử vong 19% sau 18 tháng. Như vậy, nhóm bị biến chứng chỉ có 11% còn sống sau 18 tháng, nhóm chưa bị biến chứng, hầu hết mổ nội soi, 72% chưa bị tái phát.

KẾT LUẬN

2 thời kỳ, cách nhau 5 năm, lâm sàng và cận lâm sàng, không thay đổi bao nhiêu, có chăng là 1 số ít bệnh nhân đến sớm hơn. Về cận lâm sàng thì đa số có làm CT rồi đến. Định bệnh thì có TH không chịu mổ, xin điều trị nội khoa. Đa số được mổ sớm hơn, nhưng tỉ lệ ung thư đại tràng không thay đổi bao nhiêu. Hóa trị trước mổ thì đa số thích nhưng có TH sau hóa trị lại không trở lại. Hóa trị sau mổ thì khá nhiều 85% so với trước 74%. Theo dõi sau mổ thì tái phát sau 18 tháng 32% ở nhóm mổ kế hoạch, tức còn sống 72%, còn ở nhóm mổ cấp cứu thì chỉ có 11% còn sống, hầu hết tử vong vì di căn hay bệnh khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akahoshi K (2012): Role of endoscopic ultrasonography. Practical handbook of endoscopic ultrasonography. Ist of springer pp 215 - 267.
2. Azzopardi N (2013): Endoscopic ultrasound in the staging of gastrointestinal luminal malignancies. Malta Med J 25(2), pp 9 - 14.
3. Bhoutani MS (2007), Recent developpment in the role of endoscopic ultrasonography in disease of the colon and rectum. Curr Opin Gastroenterol 23 (1), pp 67-73.
4. Edge SB, Byrd SB, Compton CC et al (2010): Colon and rectal cancer staging: in American joint committee on cancer. AJCC cancer staging manual. 7th of springer, pp 143-164.
5. Ferrara F et al (2016): Laparoscopy versus Robotic surgery for colorectal cancer. A single center initial experience. Surgical innovation 23:374 - 380.
6. Fisher DA, Shergill AK, Early DS et al (2013): Role of endoscopy in the staging and management of colorectal cancer. Gastrointestinal endoscopy. 78(1), pp 1 - 7.
7. Huang et al (2015). Robotic colorectal surgery for laparoscopic surgeons with limited experience. BMC Surgery 15: 73.
8. Poston GJ, Tait D, O'Connell S et al (2011). Diagnosis and management of colorectal cancer. Summary of Nice guidance, BMJ 9, pp343.
9. Pucci MJ, et al (2013); Use of robotic in colon and rectal Surgery. Clin colon rectal Surg 26 (1).39-46.
10. Rawlings AL, Woodland JH, Vegunta RK et al (2007): Robotic versus laparoscopic colectomy. Surg Endosc 21:1701 - 8.
11. Targgarshes D et al: (2014) Robotic surgery in colorectal surgery. Colorectal cancer 1: 1018.
12. Tạ văn ngoc Dức, Nguyễn ngọc Tuấn, Trần quang Trình et al (2018): Giá trị của nội soi siêu âm trong đánh giá giai đoạn ung thư trực tràng. Y học tp Hồ Chí Minh, phụ bản tập 22, số 2.
13. Trần Vinh Hưng, Lê Quang Nghĩa, Đỗ Bá Hùng et al (2018): Kết quả sớm sau PT ung thư ĐTT bằng robot tại BV Bình Dân.

UNG THƯ ĐẠI - TRỰC TRÀNG Ở NGƯỜI TRẺ

PHẠM HÙNG CƯỜNG[1], VÕ QUANG HÙNG[2], ĐÀO THỊ XUÂN MỸ[3], PHẠM THỊ THIỆT[3]

TÓM TẮT

Mục đích: *Phân tích sự khác biệt về các đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng của các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng tuổi trẻ tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.*

Bệnh nhân và phương pháp: *Hồi cứu hồ sơ 115 trường hợp ung thư đại - trực tràng loại carcinôm tuyến được điều trị tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/2019 đến 06/2019.*

Kết quả:

Tỉ lệ bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ (< 50 tuổi) là 27% (KTC 95%: 19 - 36%).

Các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ:

+ Thường có bướu nguyên phát ở phần đại tràng bên trái hơn (81% bệnh nhân trẻ có bướu đại tràng trái, đại tràng chậu hông và trực tràng so với 19% bướu đại tràng phải và đại tràng ngang, p = 0,013).

+ Có các đặc điểm lâm sàng khác tương tự các bệnh nhân ở tuổi thường gặp.

Kết luận: *Các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ (< 50 tuổi) thường có bướu nguyên phát ở phần đại tràng bên trái hơn, nhưng các đặc điểm lâm sàng khác cũng như tiên lượng tương đương các bệnh nhân ở tuổi thường gặp.*

Cần cảnh giác khả năng bị ung thư đại-trực tràng khi có các triệu chứng nghi ngờ, ngay cả khi ở người trẻ < 50 tuổi.

SUMMARY

Colorectal cancer in young adults

Purpose: *To analyse differences in clinicopathologic features between colorectal cancer patients less than 50 - year - old and older.*

Patients and Methods: *Medical records of 115 cases of colorectal carcinoma operated on from January through Juin, 2019 in Surgery Department No 2, HCMC Oncology Hospital were studied retrospectively.*

Results:

27% of colorectal cancer patients was less than 50 years old (95% CI: 19 - 36%).

Colorectal cancer patients younger than 50 years:

+ More frequently showed left - sided tumors (81% with tumors in left colon, sigmoid colon and rectum, p = 0,013).

+ Had no difference in other clinicopathologic features compared with older patients.

Conclusion: *Patients with young-onset colorectal cancer were more likely to occur in the distal colon or rectum. Yet, their other clinicopathologic features and survival rates were comparable to older patients.*

It must consider colorectal cancer as a real possibility in individuals who present with any suspicious symptoms, even in adults less than 50 - year - old.

Keywords: *colorectal cancer, young adults.*

[1] PGS.TS.BS. Trưởng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM,
Phó Trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

[2] BSCKI. Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[3] Điều dưỡng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan năm 2018, ung thư đại - trực tràng là ung thư thường gặp hàng thứ năm tại Việt Nam với 14.733 ca mới[8]. Theo kết quả ghi nhận ung thư quần thể tại TP. HCM năm 2014, ung thư đại-trực tràng là ung thư thường gặp đứng hàng thứ hai (tính chung cả hai giới) với xuất độ chuẩn theo tuổi là 21,3/100.000 dân; chỉ sau ung thư phổi[13].

Ung thư đại - trực tràng là bệnh của người già vì có hơn 90% ca khi chẩn đoán đã ở tuổi 50 hoặc hơn[17]. Tuy nhiên số bệnh nhân trẻ đang ngày một tăng lên, đặc biệt ở châu Âu và Bắc Mỹ[1,2,11,20]. Đã có nhiều nghiên cứu trên y văn xem xét các sự khác biệt về dịch tễ học, lâm sàng hoặc đặc điểm gen của các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng ở người trẻ so với nhóm tuổi thường gặp[4,9,10,14,17,19]. Phần lớn các tác giả ghi nhận các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ thường có loại mô học ác tính hơn và thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn hơn. Vài tác giả cũng mô tả nhóm bệnh nhân trẻ có tiên lượng kém hơn[7].

Y văn cho đến nay còn thiếu những nghiên cứu riêng về ung thư đại - trực tràng ở người trẻ tại Việt Nam.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Phân tích sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng tuổi trẻ tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng loại carcinôm tuyến điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2019.

Phương pháp nghiên cứu

+ Hồi cứu, mô tả cắt ngang.

+ Theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án.

+ Biến số chính:

Tuổi trẻ được xác định khi các bệnh nhân có tuổi < 50.

+ Số liệu được ghi nhận vào bảng thu thập số liệu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 for Windows.

+ Giá trị p < 0,05 được chọn là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

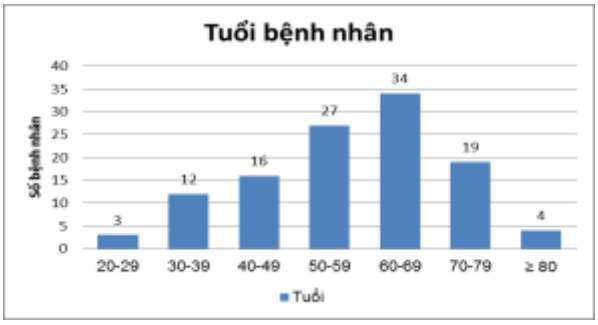
Mối tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).

KẾT QUẢ

* Có 115 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu.

* Các đặc điểm cuả nhóm bệnh nhân nghiên cứu là:

Tuổi trung bình 58 ± 13 tuổi (nhỏ nhất 26, lớn nhất 84 tuổi).



Biểu đồ 1. *Phân bố tuổi*

Bảng 1. *Các đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng*

Đặc điểm	Nhóm bệnh nhân trẻ	Nhóm bệnh nhân ≥ 50 tuổi	p
Tuổi	31 (27%)	84	
Giới			1,000
Nam	17 (27%)	46	
Nữ	14 (27%)	38	
Vị trí bướu nguyên phát			0,013
Đại tràng phải	3 (15%)	17	
Đại tràng ngang	3 (43%)	4	
Đại tràng trái	8 (67%)	4	
Đại tràng chậu hông	9 (26%)	25	
Trực tràng	8 (19%)	34	
Giai đoạn			0,731
I	3 (18%)	14	
II	12 (29%)	29	
III	12 (27%)	32	
IV	4 (36%)	7	
Giải phẫu bệnh			0,455
Grad 1 - 2	27 (26%)	78	
Grad 3	4 (40%)	6	
Loại phẫu thuật			0,890
Cắt trước	12 (26%)	34	

Phẫu thuật Miles	1 (13%)	7
Phẫu thuật Hartmann	0	1
Cắt rộng bướu	0	1
Cắt đại tràng	15 (30%)	35
Khác	3 (33%)	6

Số bệnh nhân trẻ (< 50 tuổi) là 31 (27%, KTC 95%: 19 - 36%).

Các bệnh nhân trẻ thường có bướu nguyên phát ở phần đại tràng bên trái hơn (81% bệnh nhân trẻ có bướu đại tràng trái, đại tràng chậu hông và trực tràng so với 19% bướu đại tràng phải và đại tràng ngang, p = 0,013).

Không có sự khác biệt về giới tính, giai đoạn bệnh, độ biệt hóa bướu và chỉ định mổ giữa các bệnh nhân trẻ và các bệnh nhân ở tuổi thường gặp (p > 0,05).

BÀN LUẬN

Xác định bệnh nhân ung thư đại - trực tràng "trẻ"

Khoảng tuổi để xác định nhóm bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ thay đổi tùy theo các tác giả. Khoảng tuổi này, theo các nghiên cứu so sánh về dịch tễ học và lâm sàng, có thể là < 40 tuổi[7,9,14,19], < 45 tuổi[15], hoặc < 50 tuổi[3].

Theo Kyaw M.[12], vì hơn 90% bệnh nhân ung thư đại-trực tràng thường gặp ở tuổi ≥50, do vậy nhóm bệnh nhân được xác định là trẻ nên là < 50 tuổi. Quan điểm này cũng được ủng hộ bởi nhiều nghiên cứu ung thư dựa trên quần thể[1,2,11,20].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng dùng khoảng tuổi < 50 để xác định là nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng tuổi trẻ.

Sự gia tăng của các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng tuổi trẻ?

Theo Ahnen[1], tại Hoa Kỳ, từ năm 2000 đến 2009 xuất độ ca ung thư đại-trực tràng mới ở nhóm người trẻ < 50 tăng liên tục, đối nghịch với xu hướng giảm liên tục ở nhóm người ≥ 50 tuổi.

Theo Vuik[20], tại Âu châu, xuất độ ca ung thư đại-trực tràng mới tăng 7,9% mỗi năm ở nhóm tuổi 20 - 29 trong khoảng thời gian 2004 - 2016. Tỉ lệ tăng ở nhóm tuổi 30 - 39 là 4,9% và ở nhóm tuổi 40 - 49 là 1,6%.

Tuy nhiên, theo Kyaw[12], tại khu vực châu Á - Thái Bình Dương, các số liệu tại Hong Kong không ghi nhận gia tăng tỉ lệ ung thư đại - trực tràng tuổi trẻ trong khoảng thời gian 1983 - 2006, tương tự với số liệu của Hàn Quốc 1999 - 2009.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ bệnh nhân ung thư đại-trực tràng trẻ < 50 tuổi là 27% (KTC 95%: 19 - 36%), trong đó tỉ lệ các bệnh nhân đại tràng trẻ là 32% và trực tràng là 19%.

+ Theo tổng quan của Ahnen[1], hơn 1/10 bệnh nhân ung thư đại - trực tràng có tuổi trẻ < 50 (11% ung thư đại tràng và 18% ung thư trực tràng). Có thể thấy tỉ lệ các bệnh nhân đại tràng trẻ trong nghiên cứu này có cao hơn bình thường (p = 0,005), còn tỉ lệ các bệnh nhân ung thư trực tràng trẻ không khác với y văn (p = 1,000).

+ So sánh với tỉ lệ ung thư đại-trực tràng trẻ cũng ghi nhận tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM các thời điểm trước (Bảng 2).

Bảng 2. *Tỉ lệ bệnh nhân ung thư đại-trực tràng trẻ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM qua các thời kỳ*

Thời điểm	Vị trí ung thư	Tỉ lệ bệnh nhân trẻ	p
2000-2004[16]	Trực tràng	32%	0,128
2006-2007[5]	Trực tràng	30%	0,182
2010-2011[6]	Đại-trực tràng	32%	0,669

Chúng tôi không thấy có sự gia tăng tỉ lệ bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ (p > 0,05).

Tuy nhiên, để trả lời câu hỏi tỉ lệ bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ tại Việt Nam có gia tăng hay không, cần phải phân tích các số liệu của Ghi nhận ung thư quần thể chứ không thể dựa vào số liệu bệnh viện như trong nghiên cứu này.

Đặc điểm của các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng tuổi trẻ

Do các bệnh nhân trẻ < 50 tuổi chưa đến tuổi tầm soát ung thư đại-trực tràng nên hầu hết (>80%) đều được chẩn đoán do có triệu chứng lâm sàng. Hồi cứu trên 1025 bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ tại Hoa Kỳ, lý do nhập viện thường gặp nhất là: tiêu máu (51%), đau bụng (32%), thay đổi thói quen đi cầu (18%), sụt cân (13%), buồn nôn và nôn (7%), tiêu phân đen (2%)[10].

Các bệnh nhân trẻ thường có bướu ở đại tràng bên trái hơn[1,10,11]. Theo một nghiên cứu hậu kiểm, 22% bệnh nhân trẻ có bướu ở đại tràng lên, 11% đại tràng ngang, 13% đại tràng xuống, 54% đại tràng chậu hông và trực tràng[10].

Các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ thường nhập viện ở giai đoạn muộn[1,11,12]. Giai đoạn của các bệnh nhân ở nhóm tuổi 20 - 40 so với nhóm 60 - 80, theo một nghiên cứu tại Hoa Kỳ, được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. *Giai đoạn của các bệnh nhân ở nhóm tuổi 20 - 40 so với nhóm 60 - 80[10]*

Giai đoạn	Nhóm tuổi 20 - 40	Nhóm tuổi 60 - 80
I	10,6%	18,6%
II	23%	29%
III	31,5%	22,8%
IV	24,5%	17,3%

Các bệnh nhân trẻ thường có kết quả giải phẫu bệnh với các loại mô học ác tính như: Carcinôm tuyến chế tiết nhày, carcinôm tuyến tế bào nhẫn, carcinôm tuyến kém biệt hóa[12]. Theo Sudarshan[19], có 80% bệnh nhân ung thư đại-trực tràng <40 tuổi có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến kém biệt hóa.

Các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ thường được chỉ định điều trị mổ và hóa trị các phối hợp thuốc mạnh tay hơn[10].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận:

Các bệnh nhân trẻ thường có bướu nguyên phát ở phần đại tràng bên trái hơn (81% bệnh nhân trẻ có bướu đại tràng trái, đại tràng chậu hông và trực tràng so với 19% bướu đại tràng phải và đại tràng ngang), phù hợp với y văn.

Không có sự khác biệt về giới tính, giai đoạn bệnh, độ biệt hóa bướu và chỉ định mổ giữa các bệnh nhân trẻ và các bệnh nhân ở tuổi thường gặp.

Kết quả về giai đoạn bệnh và tỉ lệ các bướu có độ mô học ác tính của các bệnh nhân trẻ trong nghiên cứu này này tuy không phù hợp với đa số y văn, nhưng vẫn tương đồng với vài công trình nghiên cứu, như trong Bảng 4.

Bảng 4. *Giai đoạn bệnh và tỉ lệ các bướu có độ mô học ác tính của các bệnh nhân trẻ*

Tác giả	Nhóm tuổi trẻ	Nhóm tuổi còn lại	p
Gonzalez, Mexico, 2015,[12]			
Giai đoạn			
III	40%	35,6%	0,32
IV	25%	15,2%	
Bướu biệt hóa kém	15%	8,3%	0,39
Pestana, Portugal, 2016[16]			
Giai đoạn			
III	35,7%	31%	0,224
IV	18,6%	14,1%	
Bướu biệt hóa kém	18%	10%	0,337

Tiên lượng của các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng tuổi trẻ

Theo Domergue[7], các bệnh nhân đại - trực tràng < 40 tuổi có tiên lượng xấu hơn các bệnh nhân ở tuổi thường gặp. Sống còn 5 năm chỉ là 30% so với 50% của các bệnh nhân ở tuổi thường gặp.

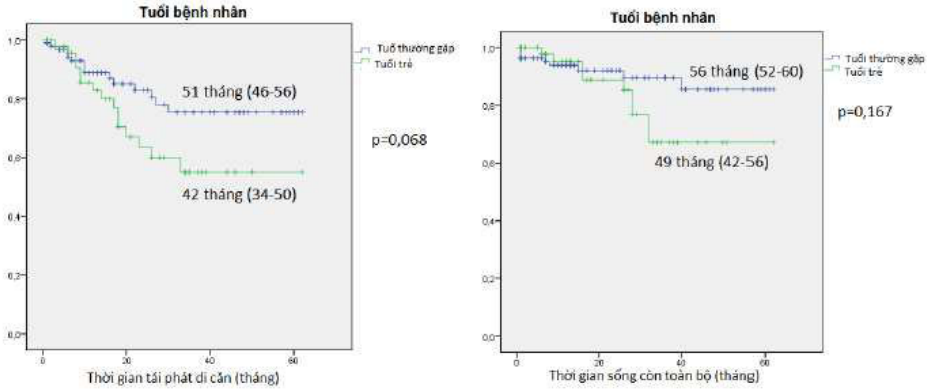
Tuy nhiên, theo Hubbard[10], so sánh 1.334 bệnh nhân đại - trực tràng 20 - 40 tuổi và 46.457 bệnh nhân 60 - 80 tuổi, dù tỉ lệ bệnh giai đoạn III - IV và bướu biệt hóa kém cao hơn, nhưng tiên lượng tương đương và thậm chí tốt hơn ở vài giai đoạn bệnh. Kết quả cụ thể trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. *Sống còn 5 năm của các bệnh nhân ở nhóm tuổi 20 - 40 so với nhóm 60 - 80[10]*

Giai đoạn	Nhóm tuổi 20 - 40	Nhóm tuổi 60 - 80	p
I	93,3%	94,9%	>0,05
II	88,6%	82,7%	0,01
III	58,9%	57,2%	>0,05
IV	18,1%	6,2%	< 0,001

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không có số liệu về thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ của các bệnh nhân.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu trên 162 bệnh nhân ung thư trực tràng loại carcinôm tuyến điều trị phẫu và hóa xạ trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2000 đến tháng 12/2004[16], chúng tôi ghi nhận: Các bệnh nhân ung thư trực tràng trẻ (< 50 tuổi) có thời gian tái phát di căn và thời gian sống còn toàn bộ tương đương các bệnh nhân ở tuổi thường gặp (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 2. *Đường biểu diễn thời gian tái phát di căn và sống còn toàn bộ theo tuổi bệnh nhân[16]*

Pestana[17] khi nghiên cứu 512 bệnh nhân ung thư đại-trực tràng với 25 bệnh nhân < 45 tuổi, cũng ghi nhận các bệnh nhân trẻ có thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 5 năm không khác các bệnh nhân ở tuổi thường gặp.

Nguyên nhân của các ung thư đại - trực tràng tuổi trẻ

Khoảng 30% bệnh nhân ung thư đại-trực tràng trẻ có các đột biến gen gây ra các hội chứng di truyền, 20% có người thân trong gia đình bị ung thư đại - trực tràng; 50% còn lại không có yếu tố di truyền rõ ràng[15].

Các hội chứng di truyền có liên quan đến ung thư đại-trực tràng, theo thứ tự thường gặp, bao gồm:

- Hội chứng ung thư đại-trực tràng di truyền không phải đa pôlyp, hay còn gọi là hội chứng Lynch. 70% các bệnh nhân có hội chứng này này sẽ bị ung thư đại - trực tràng và 40% số này sẽ bị ung thư đại-trực tràng trước 40 tuổi.

- Ung thư đại - trực tràng có thể xuất hiện sớm ở các bệnh nhân có các hội chứng đa pôlyp dạng bướu tuyến: Đa pôlyp dạng bướu tuyến gia đình (FAP), đa pôlyp liên quan đến đọc - sửa enzim polymerase (PPAP), đa pôlyp liên quan đến gen MutYH (MAP), đa pôlyp liên quan đến gen NATH1 (NAP).

+ FAP là hội chứng di truyền có liên quan đến ung thư đại-trực tràng thường gặp thứ hai sau hội chứng Lynch, 100% bệnh nhân sẽ bị ung thư đại-trực tràng, với trung vị tuổi bị ung thư đại - trực tràng là 39 tuổi. Số pôlyp ghi nhận khi nội soi đại tràng thường là 100 - 1000 pôlyp ngay từ khi < 20 tuổi.

+ PPAP thường có < 100 pôlyp và phần lớn bị ung thư đại-trực tràng trước 40 tuổi.

+ MAP và NAP thường có 10 - 50 pôlyp ở tuổi 40. Các bệnh nhân MAP có nguy cơ bị ung thư đại-trực tràng cao hơn bình thường 28 lần[3,15,18].

Các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng không có các hội chứng di truyền, nhưng có người trong gia đình cũng bị ung thư đại - trực tràng, nếu được làm các xét nghiệm gen có thể có 60% bị đột biến gen BRCA2. Nhóm bệnh nhân này đáp ứng tốt với các phác đồ hóa chất có platinum hoặc thuốc ức chế PARP khi đã có di căn xa[15].

Các nguyên nhân không di truyền của ung thư đại-trực tràng có thể do các yếu tố ẩm thực và tình trạng béo phì[10]. Việc tăng sử dụng các phẩm màu và các chất bảo quản trong các thức ăn chế biến sẵn có thể làm thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột và gián tiếp làm biến đổi các tế bào ở niêm mạc đại-trực tràng. Lạm dụng các chất kháng sinh trong nông nghiệp và y khoa cũng có thể là nguyên nhân làm thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột[14].

Phát hiện sớm ung thư đại-trực tràng tuổi trẻ?

Các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn (giai đoạn III hoặc IV), có thể vì:

- Bướu thường có loại mô học ác tính như: carcinôm tuyến chế tiết nhày, carcinôm tuyến tế bào nhẫn, carcinôm tuyến kém biệt hóa.

- Bệnh nhân và ngay cả bác sĩ chỉ nghĩ đến chẩn đoán ung thư đại - trực tràng sau một thời gian chẩn đoán và điều trị như viêm nhiễm đường ruột.

Do vậy, cần cảnh giác khả năng bị ung thư đại-trực tràng khi bệnh nhân có các triệu chứng nghi ngờ, ngay cả khi ở người trẻ < 50 tuổi[1].

Người thân trong gia đình của các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng cần phải được tư vấn xét nghiệm gen xem có bị các hội chứng di truyền có

liên quan đến ung thư đại - trực tràng không. Đây là các đối tượng thuộc nhóm nguy cơ cao bị ung thư đại - trực tràng, cần phải bắt đầu tầm soát ung thư đại - trực tràng ở tuổi trẻ hơn thông thường.

Từ năm 2018, Hướng dẫn tầm soát ung thư đại - trực tràng của Hội Ung thư Hoa Kỳ (ACS) đã hạ tuổi bắt đầu nên tầm soát xuống còn 45 tuổi (thay vì là 50 tuổi), để có thể tầm soát phát hiện sớm ung thư đại - trực tràng ở người trẻ[20].

KẾT LUẬN

Các bệnh nhân ung thư đại - trực tràng trẻ (< 50 tuổi) thường có bướu nguyên phát ở phần đại tràng bên trái hơn, nhưng các đặc điểm lâm sàng khác cũng như tiên lượng tương đương các bệnh nhân ở tuổi thường gặp.

Cần cảnh giác khả năng bị ung thư đại - trực tràng khi bệnh nhân có các triệu chứng nghi ngờ, ngay cả khi ở người trẻ < 50 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahnen D.J. et al (2014). “The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: A call to action”. Mayo Clinic Proceedings, 89 (2): 216 - 224.
2. Araghi M. et al (2019). “Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study”. Lancet Gastroenterol Hepatol, 4(7): 511 - 518.
3. Ballester V. et al (2016). “Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer”. World J Gastroenterol, 22(5): 1736 - 1744.
4. Benmoussa A. et al (2013). “Colorectal cancer: Comparison of clinicopathologic features between Moroccans patients less than 50 years old and older”. Patho Biologie, 61(3):117 - 119.
5. Bùi Chí Viết và cs (2010). "Khảo sát tình hình ung thư trực tràng tại Bệnh viện Ung Bướu từ 1/2006 - 12/2007". Y học TP.HCM, 14 (Phụ bản của số 4), tr.284 - 288.
6. Bùi Chí Viết và cs (2011). “Điều trị ung thư đại-trực tràng tại bệnh viện Ung Bướu TPHCM”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam; số 3, tr.359 - 368.
7. Domergue J. et al (1988). “Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age: Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients”. Cancer, 61:835 - 840.
8. Globocan 2018.(https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf).
9. Gonzalez Jauregui-Diaz F. et al (2015). “Clinicopathological difference in colorectal cancer in patients under and over forty years”. Rev Med Hosp Gen Mex, 78(4):151-154.
10. Hubbard J.M., Grothey A. (2013). “Adolescent and Young Adult Colorectal Cancer”. JNCCN, 11:1219 - 1225.
11. Kasi P.M., Shahjehan F., Cochuyt J.J., Li Z. et al (2018). “Rising proportion of young individuals of rectal and colon cancer”. Clin Colorectal Cancer, 18(1): e87 - 95.
12. Kyaw M., Sung J.J.Y. (2016). “Young-onset colorectal cancer in Asia-Pacific region”. Med J Aust, 205(10):450 - 451.
13. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và cs (2016), "Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2014". Tạp chí Ung thư học Việt Nam; số 3, tr.13 - 21.
14. Li M. et al (2011). “Do Young Patients with Colorectal Cancer Have a Poorer Prognosis than Old Patients?”. J Surg Res, 167(2): 231 - 236.
15. Mauri G., Sartore-Bianchi A. et al (2019). “Early-onset colorectal cancer in young individuals”. Mol Oncol, 13:109 - 131.
16. Nguyễn Bá Trung (2005). “Ung thư trực tràng: chẩn đoán và điều trị”. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Luận án Bác sĩ Chuyên khoa cấp II.
17. Pestana J.S.G., Martins S.F.F. (2016). “Colorectal cancer: comparative analysis of clinical and pathological characteristics in patients aged above and below 45 years of age and impact on prognosis”. J Coloproctol (Rio J), 36(4):196 - 202.
18. Stigliano V. et al (2014). “Early-onset colorectal cancer: A sporadic or inherited disease?”. World J Gastroenterol, 20(35): 12420 - 12430.
19. Sudarshan V., Hussain N., Gahine R., Mourya J. (2013). “Colorecral cancer in young adults in a tertiary care hospital in Chhattisgarh, Raipur”. Indian J Cancer, 50(4):337 - 340.
20. Vuik F.E.R., Nieuwenburg S.A.V., Bardou M. et al (2019). “Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years”. Gut, 0:1 - 7.

PHẪU THUẬT UNG THƯ THỰC QUẢN SAU HÓA - XẠ ĐỒNG THỜI NHÂN 2 TRƯỜNG HỢP

ĐẶNG HUY QUỐC THẮNG[1], HOÀNG THÀNH TRUNG[2], NGUYỄN THỊ THOẠI AN[3]

TÓM TẮT

Mặc cho những tiến bộ đáng kể của phẫu thuật, hóa trị và xạ trị, tỉ lệ tử vong do ung thư thực quản vẫn còn cao.

Trong thập kỷ qua, điều trị đa mô thức đối với ung thư thực quản được xem như điều trị tiêu chuẩn.

Từ đầu năm 2019, chúng tôi bắt đầu thực hiện điều trị đa mô thức đối với ung thư thực quản tiến xa tại chỗ tại vùng.

Điều trị xạ tổng liều 41,4Gy - phân liều 1,8Gy, kết hợp với hóa trị đồng thời (Carboplatin và Paclitaxel mỗi tuần, trong 5 tuần).

Phẫu thuật cắt thực quản thực hiện 6 - 8 tuần sau khi hóa xạ đồng thời kết thúc (theo phương pháp McKeown).

Do một số nguyên nhân khách quan, số ca bệnh của chúng tôi không nhiều (02 ca), nhưng cũng đã cho một số kết quả hứa hẹn tích cực.

SUMMARY

Esophagectomy surgery after concurrent chemoradiotherapy two cases report

Despite substantial advances in surgery, chemotherapy and radiation therapy, mortality rates for esophageal cancer remain high.

Over the last decade multi - modality treatment has gained increasing acceptance as the standard of care.

Since the beginning of 2019, we have begun to perform multi - modality treatment of locally advanced esophageal cancer.

Radiation therapy was conventionally fractionated (41,4Gy in 1,8Gy fractions) and a contemporary chemotherapy regimen (weekly Carboplatin and Paclitaxel for five cycles) was implemented.

Surgery was performed 6 - 8 weeks following chemoradiotherapy completion (McKeown modification).

Due to some objective reasons, the number of our cases is not much (02 cases), but it has also shown positive promising results.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tần suất ung thư thực quản đang gia tăng đáng kể trong ít thập niên gần đây. Mặc cho những tiến bộ lớn của phẫu thuật, hóa trị và xạ trị, tỉ lệ tử vong do bệnh lý này vẫn cao. Phương pháp điều trị tối ưu đối với bệnh nhân ung thư tiến xa tại chỗ tại vùng vẫn còn bàn cãi. Nếu như hóa xạ trị trước phẫu thuật đã là điều trị chuẩn trong ung thư trực tràng, thì hiện nay liệu pháp này cũng đã tỏ ra hứa hẹn trong điều trị những ung thư đường tiêu hóa khác. Hóa xạ trị tân hỗ trợ trước phẫu thuật mang lại những tiềm năng lợi ích về kỹ thuật điều trị và sinh học bướu khi so sánh với phẫu thuật đơn thuần hoặc điều trị bổ túc sau mổ[4].

Phẫu thuật cắt bỏ ung thư thực quản vẫn là điều trị tiêu chuẩn đối với ung thư còn có thể cắt được về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, sống còn lâu dài lại ít hơn 25%. Để cải thiện sống còn, phương pháp điều trị hiện nay sẽ kết hợp phẫu thuật với hóa trị

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

[2] ThS.BSCKII. Phó Trưởng Khoa Điều trị Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[3] ThS.BS. Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

và/hoặc xạ trị tiền phẫu. Phương thức này đã dẫn đến sự đáp ứng bướu quan trọng với đáp ứng bệnh học hoàn toàn (complete pathologic response = pCR) lên tới 17 - 51%. Ban đầu mức pCR này được ghi nhận ở bệnh nhân ung thư tế bào gai, nhưng nhiều nghiên cứu gần đây đã cho thấy tỉ lệ xảy ra tương đương ở bệnh nhân ung thư tuyến. Tuy vậy, tái phát vẫn thường xảy ra và sống còn dài lâu thì kém, vì vậy những nghiên cứu để tìm ra phương pháp điều trị tối ưu vẫn phải tiếp tục[3].

TÓM LƯỢC BỆNH ÁN

Bn NGUYỄN VĂN S. - SN: 1958 - Vũng Tàu.

NV: 07/11/2018.

Chẩn đoán: K thực quản 1/3 dưới CT3NXM0.

NS: Bướu chồi sùi cách cung răng 35 - 38cm, chiếm 1/2 chu vi thực quản.

GPB: Carcinom TB gai - biệt hóa vừa - grad 2.

CT Scan: Dầy thành TQ 1/3 dưới, kéo dài một đoạn 40mm.

Hóa xạ đồng thời (03/12/2018 - 05/01/2019)

Paclitaxel + Carboplatin 05 tuần.

Kết hợp xạ tổng liều 41,4Gy/ 23 lần.

Phẫu thuật: 20/02/2019

PTNS thì ngực - Tư thế nằm sấp.

Thì bụng - cổ: Nằm ngữa - làm song song.

Thực hiện miệng nối = tay, silk 3.0.

Thời gian mổ: 05 giờ.

Máu mất: 200ml.

Thời gian hậu phẫu: 14 ngày.

Xuất viện: 06/3/2019.

Diễn tiến hậu phẫu

Từ HP 7 → vết mổ cổ thấm ít dịch nhầy → chăm sóc tại chỗ → ổn định.

Không khàn tiếng.

Gpb sau mổ

Đại thể: Bướu còn dạng loét 2,5cm, đáy sạch, bờ sượng.

pT: Viêm loét kinh niên - không còn thấy bướu.

pN (-): 14/14 hạch (06 hạch trung thất & 08 hạch ổ bụng).

Tái khám:

1: 24/4: Bn ổn định.

2: 26/6: Biểu hiện hẹp miệng nối ->Phải nong = bong bóng tại BVCR.

3: 26/10: Ăn uống tốt, lên cân.

Bn TRẦN VĂN U. - SN: 1964 - Bạc Liêu

NV: 13/5/2019.

Chẩn đoán: K thực quản 1/3 dưới CT3NXM0.

NS: Bướu chồi sùi cách cung răng 35 cm, bướu chồi sùi, chưa hẹp lòng.

Gpb: Carcinom TB gai - biệt hóa kém.

CT Scan: Ung thư TQ 1/3 dưới, kéo dài một đoạn 40 - 50mm.

Hóa xạ đồng thời (04/6/2019 - 04/7/2019).

Paclitaxel + Carboplatin 05 tuần.

Kết hợp xạ tổng liều 41,4Gy/ 23 lần.

Phẫu thuật: 21/8/2019

PTNS thì ngực - Tư thế nằm sấp.

Thì bụng - cổ: nằm ngữa – làm song song.

Thực hiện miệng nối = máy, CDH 25.

Thời gian mổ: 04 giờ 30 phút.

Máu mất: 100ml.

Thời gian hậu phẫu: 08 ngày.

Xuất viện: 30/8/2019.

Diễn tiến hậu phẫu

Bình thường.

Khàn tiếng nhẹ.

Gpb sau mổ

Đại thể: Bướu còn dạng loét thâm nhiễm 03cm, xâm lấn hết lớp cơ.

pT: Mô bướu hoại tử phần lớn, còn một ít tb ác tính.

pN (-): 08/08hạch (06 hạch trung thất & 02 hạch ổ bụng).

Tái khám

1: 13/9: Bệnh nhân ổn định.

2: 14/10: Ăn uống tốt - khàn tiếng giảm.

BÀN LUẬN

Hóa xạ trị tân hỗ trợ trước mổ

Chúng tôi có 2 bệnh nhân với giải phẫu bệnh là ung thư tế bào gai, với giai đoạn T3 lâm sàng (clinical T3) được hóa xạ trước mổ là phù hợp với xu thế điều trị hiện nay.

Đối với bướu T3 - 4 hay N1 lâm sàng, nếu chỉ phẫu thuật đơn thuần sẽ cho kết quả rất kém, với 3 năm sống còn chỉ khoảng 10 - 25%. Do đó, trong những trường hợp như vậy điều trị tân hỗ trợ sẽ rất cần thiết[1].

Cơ sở việc chọn hóa xạ tiền phẫu

Sự tưới máu bướu còn nguyên vẹn sẽ tăng cung cấp oxygen và cải thiện được đáp ứng với xạ trị cũng như phân bố thuốc hóa trị.

Tiềm năng làm giảm giai đoạn bướu, tăng tỉ lệ cắt bỏ R0, và giảm nguy cơ bướu tái phát tại chỗ do loại bỏ được những tổn thương dưới lâm sàng (subclinical disease) không thể loại bỏ trong lúc phẫu thuật.

Tiềm năng xác định được biểu hiện sinh học thái quá của bướu, từ đó có thể tránh một cuộc mổ không cần thiết.

Tiềm năng thiết lập trường xạ trị nhỏ hơn và nhiều chính xác hơn, qua đó cải thiện được độ dung nạp điều trị và kết quả điều trị[4].

Giảm di căn vi thể[6].

Hiệu quả lợi ích hiệp đồng của hóa xạ đồng thời[10].

Nghiên cứu CROSS gần đây đã chỉ ra rõ ràng vai trò của hóa xạ tiền phẫu khi so sánh với phẫu thuật đơn thuần. Đây là một nghiên cứu pha III, đa trung tâm, đánh giá lợi ích của hóa xạ dẫn đầu với carboplatin/ taxol/ kết hợp xạ trị 41,4Gy so sánh với phẫu thuật đơn thuần. 25% bệnh nhân là ung thư tế bào gai. Kết quả sống còn trung bình là 49 tháng/ nhóm điều trị đa mô thức, so với 24 tháng/ nhóm phẫu thuật đơn thuần (p = 0,003). Sống còn toàn bộ 5 năm cũng nhiều cải thiện hơn trong nhóm điều trị đa mô thức (47% vs 34%, p = 0,003). Những bệnh nhân ung thư tế bào gai sẽ có lợi ích lớn hơn. Trong nhóm này, tỉ lệ tái phát tại chỗ thấp hơn (14% vs 34%, p < 0,001) và nguy cơ gieo rắc phúc mạc thấp hơn (04% vs 14 %, p < 0,001)[10].

Hóa xạ trị hay hóa trị trước mổ

Mục đích của hóa trị trước mổ nhằm tăng khả năng cắt bỏ tổn thương nhờ việc làm thu nhỏ bướu, giảm giai đoạn bệnh, cũng như tiêu diệt những di căn tiềm ẩn.

Hiện tại, chưa có một công trình nghiên cứu pha III ngẫu nhiên nào so sánh trực tiếp giữa hóa trị trước mổ và hóa xạ trước mổ.

Trong một nghiên cứu hậu kiểm, nhận thấy tăng lợi ích sống còn toàn bộ 7% trong 2 năm với hóa trị trước mổ. Tiếp tục phân tích dưới nhóm, nhận thấy hóa trị không có tác động quan trọng trên tỉ lệ tử vong bệnh nhân ung thư tế bào gai, nhưng có lợi ích sống còn quan trọng trên ung thư tuyến (HR = 0.78; p = 0.014). Vì vậy mà hóa trị trước mổ là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư thực quản giữa và dưới loại carcinoma tuyến ở UK[8].

Tuy nhiên, hóa xạ trị trước mổ vẫn là chọn lựa phổ biến cho ung thư thực quản tiến xa tại chỗ, tại vùng tại Hoa Kỳ. Trong một nghiên cứu hậu kiểm trên 10 thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát, nhận thấy tăng lợi ích sống còn toàn bộ 13% trong 2 năm. Một phân tích dưới nhóm của nghiên cứu Dutch (CRT Chemo-RadioTherapy), sử dụng Paclitaxel và Carboplatin, kết hợp xạ trị, nhận thấy nhiều lợi ích trên bệnh nhân ung thư tế bào gai (HR = 0.34; CI = 0.17-0.65) so với ung thư tuyến (HR = 0.82; CI = 0.58 -1.16)[8].

Trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm khác ở Châu Âu, cho thấy hóa xạ trước mổ sẽ giúp đạt tỉ lệ pCR (complete pathologic response) và R0 cao hơn, đồng thời di căn hạch thấp hơn. Tuy nhiên, chưa thấy thuận lợi hơn trong PFS hay sống còn toàn bộ 3 năm. Mặc dù vậy, hóa xạ trước mổ cho kết quả phẫu thuật thuận lợi hơn và việc lập kế hoạch điều trị để nhằm gia tăng tỉ lệ pCR sẽ giúp cải thiện sống còn của bệnh nhân[5].

Chọn lựa thời điểm phẫu thuật

Chúng tôi có 2 ca được phẫu thuật vào tuần thứ 6 (ca 1) và tuần thứ 7 (ca 2) sau hóa xạ phù hợp theo khuyến cáo. Khi này bệnh nhân đã có đủ thời gian hồi phục sau hóa xạ, ăn uống được tốt hơn, thể trạng cải thiện hơn. Khi phẫu thuật, chúng tôi cũng không nhận thấy có khó khăn nào do tình trạng viêm xơ dính sau xạ. Trong một chừng mực nào đó, PTNS thì ngực thấy ít chảy máu rỉ rả hơn, đặc biệt khi nạo các nhóm hạch quanh carina, có lẽ do những mạch máu nhỏ ít nhiều viêm xơ sau xạ hóa.

Thông thường, phẫu thuật được thực hiện sau hóa - xạ đồng thời 3 - 8 tuần.

Có quan niệm cho rằng, sự trì hoãn phẫu thuật có thể gây khó khăn bóc tách khi phẫu thuật do tăng tình trạng xơ hóa sau xạ trị, cho phép bướu tái phát triển và tăng nguy cơ tái phát. Cũng có quan niệm cho rằng, sự trì hoãn phẫu thuật sẽ giúp tăng cải thiện pCR và giảm những tổn hại sau mổ do phẫu thuật sớm.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu giữa 2 nhóm 150 bệnh nhân phẫu trong vòng 8 tuần và 116 bệnh nhân phẫu sau hơn 8 tuần với những thông số: thời gian phẫu thuật, máu mất, tỉ lệ dò miệng nối, tỉ lệ biến chứng, tỉ lệ pCR, sống còn toàn bộ, các tác giả nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

Kết luận: Thời gian mổ sau hóa - xạ đồng thời không quyết định biến chứng quanh phẫu thuật, pCR và sống còn toàn bộ. Có lẽ hợp lý để trì hoãn phẫu thuật từ 8 tuần trở đi để bệnh nhân hồi phục sau hóa - xạ trị[2].

Đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR) sau hóa - xạ đồng thời

Kết quả GPB của chúng tôi cho thấy: 01 ca có T đáp ứng hoàn toàn sau hóa xạ đồng thời (ca 1 - Viêm loét kinh niên, không còn thấy bướu - trước mổ là Carcinom TB gai, biệt hóa vừa) và một ca gần hoàn toàn (ca 2 - Mô bướu hoại tử phần lớn, còn một ít tế bào ác tính - trước mổ là Carcinom TB gai, biệt hóa kém). Kết quả này đã phản ánh khá rõ nét ích lợi của hóa xạ tân hỗ trợ.

Tuy nhiên, đáp ứng bệnh học hoàn toàn (sau phẫu thuật cắt thực quản) sau điều trị tân hỗ trợ đối với ung thư thực quản tiến xa tại chỗ tại vùng không đồng nghĩa với điều trị khỏi. Mặc dù đạt pCR sẽ giúp cải thiện tỉ lệ sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh (DFS), có khoảng 20% - 40% bệnh nhân sẽ tái phát, hầu hết trong 2 năm đầu tiên.

Barbetta và cs nhận thấy rằng: bướu biệt hóa kém sẽ tăng nguy cơ tái phát. Giống những nghiên cứu khác, hầu hết (72%) sự tái phát biểu hiện bằng di căn xa. Từ đó, đặt ra vấn đề điều trị toàn thân để kiểm soát bướu, đó là hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật cắt bỏ thực quản, đặc biệt trên những bệnh nhân có bướu biệt hóa kém. Những thử nghiệm lâm sàng về vấn đề này là rất cần thiết.

Nghiên cứu này cũng cho thấy một tỉ lệ cao đáng ngạc nhiên (25% - 30%) bệnh nhân với pCR có tái phát di căn não. Như vậy, đặt ra vấn đề nên kiểm tra hình ảnh não bộ khi theo dõi những bệnh nhân với pCR đã điều trị[12].

Xạ trị có ảnh hưởng tới biến chứng miệng nối (dò và hẹp miệng nối thực quản cổ - dạ dày) trên những bệnh nhân được hóa – xạ tân hỗ trợ hay không?

Trong 2 ca ghi nhận: Chúng tôi nhận thấy việc bóc tách thực quản cổ để thực hiện miệng nối vẫn thực hiện thuận lợi như bình thường, vùng cổ không xơ viêm. Một ca được thực hiện miệng nối bằng tay với silk 3.0, mũi đơn, một lớp - đến ngày hậu phẫu 7 mới thấy thấm ít dịch nhầy qua nơi đặt penrose dẫn lưu, không hiện tượng viêm tấy vùng cổ, chỉ khâu da cũng đã được cắt hoàn toàn, chúng tôi chỉ chăm sóc tại chỗ, không cần thiết mở rộng vết mổ, và khoảng 4 ngày sau vùng mổ khô hoàn toàn. Một ca với miệng nối bằng CDH 25, vùng mổ hoàn toàn ổn định tới ra viện.

Như vậy, chúng tôi nhận thấy hóa xạ tân hỗ trợ đã không quá ảnh hưởng trên tình trạng dò miệng nối, nếu miệng nối đó được thực hiện tốt với đầy đủ máu nuôi, kín và không căng. Điều này phù hợp với các nghiên cứu hiện nay của các tác giả trên thế giới.

Riêng tình trạng hẹp miệng nối cần thêm thời gia theo dõi. Với bệnh nhân thực hiện miệng nối tay, 03 tháng sau mổ, có tình trạng nuốt hơi khó, bệnh nhân được chuyển nong miệng nối 01 lần bằng bóng tại BVCR, hiện tại ăn uống tốt và lên cân. Bệnh nhân nối máy CDH 25, hiện tại vẫn ăn uống tốt.

Vấn đề đặt ra là có gì khác nhau khi nối tay hay máy hay không?

Trong một nghiên cứu của Marijn Koeter, Maurice JC van der Sangen và cs trên 53 bệnh nhân (2009-2011), hóa - xạ tân hỗ trợ (23 X 1,8Gy), kết hợp với Paclitaxel + Carboplatin, phẫu thuật nội soi hoặc mổ mở với ống dạ dày thay thế thực quản và miệng nối ở cổ bên trái, nối tay hoặc nối máy stapler. Kết quả dò miệng nối 13/53 bệnh nhân (25,5%), hẹp miệng nối 24/53 bệnh nhân (45,3%). Thời gian theo dõi trung bình 20 tháng. Phân tích hồi quy logistic cho thấy liều xạ trung bình, tuổi, bệnh đi kèm, phương pháp làm miệng nối, thời gian phẫu thuật và khoảng thời gian giữa kết thúc xạ trị và phẫu thuật không phải là những yếu tố phỏng đoán cho tình trạng dò hay hẹp miệng nối

Các tác giả kết luận: liều xạ 23 x 1,8Gy, sẽ không gây ảnh hưởng đến tình trạng dò hay hẹp miệng nối trên bệnh nhân ung thư thực quản được hóa xạ tân hỗ trợ trước phẫu thuật[7].

Về vấn đề thực hiện miệng nối tay hay máy thì theo Pramod Kumar Mishra, cả 2 phương pháp đều cho hiệu quả tương đương. Tuy nhiên nối máy giúp giảm thời gian phẫu thuật và giảm tần suất hẹp miệng nối, đặc biệt khi có tình trạng dò miệng nối vùng cổ[9].

Ảnh hưởng của số lượng hạch phẫu tích được trên sống còn sau hóa - xạ trị trước phẫu thuật

Trong cả 2 trường hợp phẫu thuật, số lượng hạch thu được không nhiều, 6 hạch trung thất/ mỗi ca, chủ yếu là hạch quanh carina. Có lẽ do đây là những ca chẩn đoán ban đầu đã là CT3N0M0, lại đã trải qua hóa xạ dẫn đầu, mặt khác có thể do kinh nghiệm phẫu thuật nạo hạch trung thất chưa thật hoàn chỉnh khi mà PTNS thì ngực chúng tôi chỉ mới thực hiện chưa đầy 2 năm gần đây. Khi số lượng hạch thu được ít thì sẽ giảm khả năng xác định giai đoạn thật chính xác và trong một chừng mực nào đó tăng nguy cơ tái phát nếu như hạch di căn còn sót lại và như vậy sẽ ảnh hưởng tiên lượng sống còn trên bệnh nhân.

Riêng phẫu thuật thì bụng, chúng tôi mổ mở và thực hiện song song với thì cổ khi bệnh nhân nằm ngữa. Chúng tôi vẫn làm nạo hạch thì bụng gần tương tự như trong ung thư dạ dày, tuy nhiên số lượng hạch cho ca 1 là 08, ca 2 chỉ 02. Điều này có thể do giai đoạn bệnh CT3N0 thật sự, nhưng cũng có thể do chủ quan PTV khi phẫu tích bệnh phẩm, bỏ sót các hạch nhỏ khác trong khối bệnh phẩm.

Nghiên cứu CROSS (The Randomized Chemotherapy for Oesophageal cancer followed by Surgery Study) đã cho thấy hóa xạ tiền phẫu (nCRT = neoadjuvant chemoradiotherapy) kết hợp với phẫu thuật có hiệu quả tốt hơn phẫu thuật đơn thuần. Hiện nay, đây là phương thức điều trị chính đối với ung thư thực quản tại chỗ tại vùng. Thêm nữa, hóa xạ trước mổ cũng ảnh hưởng đến kiểu cách tái phát của ung thư. Tỉ lệ tái phát hạch trung thất thấp hơn quan trọng so với bệnh nhân phẫu thuật đơn thuần. Dẫu cho nghiên cứu CROSS cho thấy số lượng hạch phẫu tích được đã không ảnh hưởng trên sống còn của bệnh nhân. Tuy vậy, giá trị điều trị và tiên lượng của việc nạo hạch trên bệnh nhân điều trị hóa xạ tiền phẫu vẫn còn bàn cãi.

Một điều đáng chú ý là hóa xạ tiền phẫu có thể ảnh hưởng trên số lượng hạch thu được. Một nghiên cứu pha III, ngẫu nhiên có kiểm soát nhận thấy số lượng hạch ở bệnh nhân có nCRT thấp hơn so với không có nCRT (16 vs 22, p = 0.001). Nghiên cứu CROSS cũng nhận thấy số lượng hạch giảm đi quan trọng sau nCRT.

Mặc dù vậy, số lượng hạch nạo được vẫn là tiêu chuẩn đánh giá sự hoàn hảo của việc nạo hạch, việc này ảnh hưởng đến tính chính xác của việc xếp giai đoạn và nguy cơ tái phát sẽ tăng nếu như những hạch thật sự bị di căn còn sót lại.

Đáng lưu ý là số lượng hạch tối ưu cần lấy trên bệnh nhân sau điều trị hóa xạ tiền phẫu vẫn chưa được xác định rõ ràng. Theo Hana và cs thì nạo được nhiều hạch hơn, sống còn sẽ tốt hơn.

Tác giả Chao và cs lại nhận thấy số lượng hạch thu được không ảnh hưởng sống còn nếu như đạt pCR (pathological complete response) sau khi nCRT. Riêng với bệnh nhân không có được pCR thì số lượng hạch thu được cao hơn (lớn hơn hoặc bằng 08) sẽ có tiên lượng tốt hơn.

Tác giả San - Gang Wu và cs dựa trên mẫu phân tích lớn nhận thấy OS sẽ tốt hơn khi số lượng hạch thu được trên 10. Giải thích cho vấn đề này chính là khi nạo được nhiều hạch thì xếp giai đoạn sẽ chính xác hơn và bệnh nhân sẽ nhận được điều trị bổ túc thích hợp, như vậy sẽ cải thiện được kiểm soát tại chỗ và nâng cao sống còn. Tác giả nhận thấy số lượng hạch là một yếu tố tiên lượng độc lập trên bệnh nhân điều trị tiền phẫu. Như vậy, các PTV được khuyến cáo càng nạo được nhiều hạch càng tốt bất kể đáp ứng điều trị[11].

Tình trạng hạch sau điều trị tân hỗ trợ sẽ quyết định sống còn

Cả 2 trường hợp của chúng tôi đều có kết quả toàn bộ là hạch viêm sau phẫu thuật. Điều này phù hợp chẩn đoán lâm sàng ban đầu là N0. Hy vọng đây là một dấu hiệu tích cực trong tiên lượng sống còn trên 2 bệnh nhân này. Tuy nhiên với bệnh nhân GPB Carcinom tb gai, biệt hóa kém thì vẫn còn một ít tế bào ác tính/ bướu sau hóa xạ và tiên lượng sẽ nhiều dè dặt hơn vì cho đến hiện tại vẫn chưa có sự đồng thuận trong việc có nên hóa trị bổ túc cho nhóm bệnh nhân này hay không - BN vẫn đang được tiếp tục theo dõi sát định kỳ.

Theo một nghiên cứu mới đây, chính tình trạng của hạch chứ không phải tình trạng của bướu nguyên phát sau điều trị hóa hay hóa xạ mới là yếu tố quyết định sống còn của bệnh nhân ung thư thực quản tiến xa tại chỗ tại vùng. Nghiên cứu trình bày ở American Association for Thoracic Surgery's 98th Annual Meeting cho thấy hóa xạ tiền phẫu sẽ cải thiện sống còn bệnh nhân, và bệnh nhân có di căn hạch có sống còn kém hơn không di căn hạch. Nghiên cứu cũng cho thấy nếu đáp ứng hoàn toàn tăng, sống còn cũng sẽ cải thiện. Do đó, cần một chiến lược điều trị tân hỗ trợ tối ưu nhằm tăng tỉ lệ đáp ứng hạch hoàn toàn và một kế hoạch điều trị bổ túc mạnh mẽ sau mổ nếu như bệnh học hạch còn di căn.

Nghiên cứu này giúp BS có thể tư vấn cho bệnh nhân về tiên lượng của họ và quyết định những ai sẽ nhận được lợi ích của hóa trị bổ túc sau mổ[13].

KẾT LUẬN

Những cố gắng trong điều trị hiện nay chính là phương pháp điều trị đa mô thức nhằm làm thay đổi sinh bệnh học của ung thư thực quản. Hóa xạ trị trước phẫu thuật giúp cải thiện khả năng cắt bỏ bướu nguyên phát, cải thiện khả năng kiểm soát tại chỗ - tại vùng, giảm di căn xa, và cho thấy nâng cao sống còn[6].

Tái phát cũng ít xảy ra hơn trên bệnh nhân ổn định từ 3 năm trở lên sau khi trải qua điều trị đa mô thức[6].

Với những kết quả bước đầu hứa hẹn trong điều trị đa mô thức với hóa xạ tân hỗ trợ, theo sau bằng phẫu thuật, chúng tôi đã và đang đi đúng hướng trong việc kiểm soát căn bệnh hiểm nghèo này. Tuy nhiên, để có một cái nhìn toàn diện và chính xác hơn, một số lượng bệnh nhân lớn hơn cần được ghi nhận và đánh giá trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ankit Bharat, MD, Traves Crabtree, MD (2012) Management of Advaced stage operable esophageal cancer. Contemporary Management of Esophageal Malignancy - Surgical clinics of North America, W.B Saunders Company, Philadelphia, 92 (5): 1185.
2. Jae Y Kim, MD, Arlene M Correa, PhD, Ara A Vaporciyan et al (2012). Does timing of Esophagectomy after Neoadjuvant Chemoradiation affect outcome? Ann Thoracic Surg; 93(1): 207 - 213.
3. Jessica S Donington, Daniel L Miller, Mark S Allen, Claude Deschamps, Francis C Nichols (2003). Tumor response to induction chemoradiation: influence on survival after esophagectomy. European journal of Cardio-thoracic Surgery 24: 631 - 637.
4. Joseph M Pepek, Christopher G Willett & Brian G Czito (2012). The CROSS trial: end of the debate on neoadjuvant therapy for esophageal cancer?. Clin.pract; 9 (6): 607 - 609.
5. Jose Mario Pimiento, Sarah E Hofffe, Khaldoun Almhanna (2016). Neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiation for esophageal cancer: no survival difference does not mean no differences. Translational Cancer Research; 5 (6): 1281 - 1283.
6. John I Lew, MD; William E Gooding, MS; Ulysses Ribeiro Jr, MD et al (2001). Long term survival following induction chemoradiotherapy and esophagectomy for esophageal carcinoma. Arch Surg; 136: 737 - 742.
7. Marijn Koeter, Maurice JC van der Sangen, Coen W Hurkmans et al (2015). Radiation dose does not influence anastomotic complications in patients with esophageal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation and transhiatal esophagectomy. Radiation Oncology; 10: 2 - 11.
8. Naufal Rashid, Mohamed Elshaer, Michael Kosmin and Amjid Riaz (2015). Current management of oesophageal cancer. British journal of Medical Practitioners; 8 (1): a804.
9. Pramod Kumar Mishra, Harsh Shah, Nikhil Gupta et al (2016). Stapled versus hand - sewn cervical esophagogastric anastomosis in patients undergoing esophagectomy: A Retrospective Cohort Study. Annals of Medicine and Surgery 5: 118 - 124.
10. Rachit D Shah, Anthony D Cassano, James P Neifeld (2014). Neoadjuvant therapy for esophageal cancer. World J Gastrointest Oncol; 6 (10): 403 - 406.
11. San-Gang Wu, Zhao - Qiang Zhang, Wen - Ming Liu et al (2016). Impact of the number of resected lymph nodes on survival after preoperative radiotherapy for esophageal cancer. Oncotarget; 7 (16): 22497 - 22506.
12. Shawn S Groth, MD, MS, FACS (2019). Pathologic complete response after esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation therapy for esophageal carcinoma: A cure sometime? The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery; 157 (3): 1260 - 1261.
13. Shawn S Groth, MD, MS, FACS (2018). For patients with esophageal cancer, status of lymph nodes after preoperative therapy determines survival. https://medicalxpress.com/news/2018 - 05-patients-esophageal-cancer-status-lymph.html.

NGHIÊN CỨU XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA SAU MỔ CÁC TẠNG TRONG Ổ BỤNG

VĂN TẦN[1], TRẦN VĨNH HƯNG[1], DƯƠNG THANH HẢI[1] VÀ CS

TÓM LƯỢC

Tổng quan: *Trong những năm từ 2010, chúng tôi thấy XHTH sau mổ khá nhiều gây biến chứng và tử vong cao. Trong một báo cáo năm 2017, trong 2 năm, 2015 đến 2016, chúng tôi nhận được 150 trường hợp XHTH nặng phải mổ lại, tốn kém khá nhiều và tử vong, tàn phế khá cao.*

Mục tiêu nghiên cứu: *Trong 2 năm 2017 đến 2018, mổ các tạng trong ổ bụng, vừa cấp cứu, vừa chương trình, XHTH sau mổ là bao nhiêu, điều trị như thế nào và kết quả.*

Đối tượng và phương pháp: *Là nghiên cứu hồi cứu. Tìm xem trong số mổ các tạng trong ổ bụng có bao nhiêu trường hợp bị xuất huyết, cần phải mổ lại. Xử trí những trường hợp đó như thế nào. Kết quả ra sao.*

Kết quả: *XHTH sau mổ, phải mổ lại đến 85 trường hợp. Trong đó, tỉ lệ nam/nữ 1/30, tuổi TB 52 (15 - 86), nằm viện TB thêm 10,85 ngày (1 - 132 ngày). Gồm có:*

- Mổ loét dạ dày, tá tràng, thủng, nghẹt, xuất huyết:17 trường hợp; mổ cắt ruột non, do xoắn, nghẹt, ung thư: 12 trường hợp; mổ cắt đại tràng, trực tràng, ung thư, thủng túi ngách: 11 trường hợp; mổ cắt trĩ, kinh điển và longo 11 trường hợp; mổ cắt gan, đường mật, ung thư, nghẹt mật: 10 trường hợp; mổ tụy, cắt tá tụy, viêm tụy hoại tử: 6 trường hợp; mổ khác: 17 trường hợp. Tổng số 85 trường hợp.

- Lý do: Vì mổ không cẩn thận, cầm máu không kỹ, mổ sai sót kỹ thuật, mổ quá lớn không cần thiết.

Bàn luận:

Chi phí: Tăng ngày nằm viện, gấp đôi, thêm 11 ngày. Tốn máu TB 750ml máu, chăm sóc ở khoa SSĐB TB thêm 3 ngày, cần kháng sinh mạnh, có khi phải dùng thận nhân tạo, cần dung dịch nuôi dưỡng qua tĩnh mạch, thường phải thở máy và cần oxy…

Sức khỏe: Biến chứng và dư chứng, 22 trường hợp và tử vong 13 trường hợp.

Kết luận: *Trên đây là đề cập đến những trường hợp XHTH nặng, cấp tính phải mổ ngay, còn những trường hợp xuất huyết trung bình và ít cần theo dõi, số trên gấp 5 lần. Với những trường hợp cấp tính phải mổ, vấn đề tốn kém, vấn đề sức khỏe rất quan trọng.*

Key word: *XHTH sau mổ, BV Bình Dân.*

SUMMARY

Study of bleeding in the post op of the visceral abdomen

Intrduction: *During the years before 2010, we find high complications and death in the post op bleeding of visceral abdomen. In the report of 2015 to 2016, we found 150 cases of severe bleeding, must be reoperated. Complications are 20% and death case about 10%.*

Objective: *In the years 2017 to 2018, in the post op of visceral abdomen, how many cases have bleed, how to treat and how about the results.*

Cases and surgery:

Results: *We have 85 cases of bleeding. The rate male/female 1/30, average age 52 (15 - 86), average hospital stay in the post op 10,85 day (1 - 132 day). Here the follow:*

- Operation of perforation, stenose, and bleeding of stomach: 17 cases; operation of torsion, stenose and tumor of small intestine 12 cases; operation of tumor and diverticules of colon or rectum 11 cases,

[1] Bệnh viện Bình Dân

operation of classical and Longo method of rectum and anus 11 cases; operation of tumor, stone liver and biliary, 10 cases, operation of tumor and necrose of pancreas 6 cases; and another operations 17 cases. Total number 85 cases.

- The reasons are: Techniques are not careful, suture of the vessel is not closed, the technique is false, the operation is not need to exagerated.

Discussion

The cost elevation about 11 days. Use of blood average 750 ml, stay average 4 days in care unit, need strength antibiotic at leat 5 days, sometime the blood must be filtrated, a lot of IV solution of nutrition were used, artificiel respiration must be used.

High complications 20% and death 9%.

Conclusion: We insist the severe bleeding in the post op, need an operation urgent to stop bleeding immediately. The median bleeding follow up is about three time. Wih the operation in emergency, the question is reanimated with transfusion before and after operation, and in post op at unit ICU.

Key word: *Post op bleeding, Binh Dan hospital.*

Trong những năm từ 2010, chúng tôi thấy XHTH sau mổ khá nhiều gây biến chứng và tử vong cao. Trong một báo cáo năm 2017, trong 2 năm, 2015 đến 2016, chúng tôi nhận được 150 trường hợp XHTH nặng phải mổ lại, tốn kém, tán phế 20% và tử vong 10%.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Trong 2 năm 2017 đến 2018, mổ các tạng trong ổ bụng, vừa cấp cứu, vừa chương trình, XHTH sau mổ là bao nhiêu, điều trị như thế nào và kết quả.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Là nghiên cứu hồi cứu. Tìm xem trong số mổ các tạng trong ổ bụng có bao nhiêu trường hợp bị xuất huyết cần phải mổ lại. Xử trí những trường hợp đó như thế nào. Kết quả ra sao.

XHTH sau mổ, phải mổ lại đến 85 trường hợp. Trong đó, tỉ lệ nam/nữ 1,30, tuổi TB 52 (15 - 86), nằm viện TB thêm 10,85 ngày (1 - 132 ngày).

KẾT QUẢ

Đầu tiên là mổ hay thủ thuật dạ dày, tá tràng, XHTH 17 trường hợp[9,10], tử vong 3 trường hợp. Xuất huyết tiêu hóa 10 trường hợp là những biến chứng thường gặp, có thể nội soi, chính xơ cầm máu, có thể mổ lại nội soi hay mổ mở. Mổ kế hoạch ung thư dạ dày phải cắt bán phần hay toàn phần, bị biến chứng như xuất huyết hoặc cấp tính, hoặc bán cấp, 7 trường hợp phải mổ lại cấp cứu hay theo dõi, hồi sức bằng dịch truyền, máu. Biến chứng và tử vong 1 trường hợp.

Tiếp theo là ruột non hay tá tràng, 12 trường hợp bị XHTH[6,7], tử vong 2 trường hợp. Những trường hợp trên, theo dõi thấy không có hơi, bụng chướng, người bệnh bị thiếu máu, HCT xuống thấp, người xanh xao, bạc nhược, cần mổ lại. Mổ thấy miệng nối chảy máu hay chảy máu không rõ nơi nào, đặc biệt là stress, rất khó biết.

Đại tràng hay trực tràng, 11 trường hợp bị XHTH, tử vong 1 trường hợp. Một vài ngày sau mổ thấy cầu ra máu, bụng chướng, HCT xuống, biết là do chảy máu, phải mổ lại. Mổ hoặc cầm máu, hoặc làm hậu môn tạm. Do mổ cấp cứu khi bị thủng trong viêm túi ngách hay bị ung thư[8], có trường hợp, khâu rồi dẫn lưu, có trường hợp cắt đoạn đại tràng để hậu môn tạm, hay nối.

Mổ gan - mật 10 trường hợp. Cắt gan ung thư hay do sỏi, ngay sau mổ 1 - 2 ngày, thấy dấu hiệu thiếu máu, HCT xuống, siêu âm hay CT thấy máu cục ở vết mổ, quanh gan có dịch máu, phải mổ lại, 5 trường hợp[3,5,10,11], tử vong 2 trường hợp. Đặc biệt thấy dấu hiệu xuất huyết cấp. Đường mật hay túi mật, sau mổ, siêu âm thấy máu đọng quanh cuống gan, tức thời phải mổ lại để cầm máu, 3 trường hợp, tử vong 1 trường hợp. Cắt cơ vòng trong ERCP, trong hậu phẫu thấy chảy máu thường theo dõi, nhưng nếu chảy máu ngày càng nặng thì phải mổ lại 2 trường hợp, không tử vong.

Mổ trĩ 11 trường hợp. Dầu theo phương pháp kinh điển 7 trường hợp hay Longo 4 trường hợp, đều có thể chảy máu, phải mổ lại, khâu cầm máu, không bị tử vong.

Mổ tụy trong ung thư đoạn cuối đường mật hay đầu tụy. Làm phẫu thuật Whipple, chảy máu tái phát[1,2,4], do không khâu tốt mạch máu và chảy ở mặt cắt tụy, cần mổ lại sớm, khâu kỷ các chỗ chảy máu, 3 trường hợp, tử vong 1 trường hợp. Trong các phẫu thuật xẻ ống tụy lấy sỏi cũng hay chảy máu, cắt đuôi tụy cũng thế, đặc biệt khi có cắt lách 2 trường hợp. Trong viêm tụy hoại tử thường chảy

máu nhưng vừa phải, nên theo dõi, đặc biệt khi có hoại tử nhiễm trùng gây viêm phúc mạc thì phải mổ, cắt lọc mô hoại tử, dẫn lưu, nhưng có khi phải mổ lại cấp cứu vì chảy máu dữ dội, do tụy hoại tử ăn vào mạch máu, cần khâu, siết chặt với chỉ không tiêu, 1 trường hợp, tử vong.

Ngoài ra, rất nhiều cuộc mổ, cắt hoặc bypass hoặc khâu có thể chảy máu như thoát vị bẹn hay đúi 2 trường hợp, mổ cắt các khối u sau phúc mạc 3 trường hợp, tử vong 1 trường hợp, mổ thận 3 trường hợp, niệu quản 2 trường hợp, mổ dẫn lưu apxe quanh thận 2 trường hợp, mổ apxe cơ nâng đáy chậu 2 trường hợp, mổ ung thư tuyến tiền liệt 2 trường hợp, mổ phình ĐMC 2 trường hợp, tử vong 1 trường hợp. Cả thảy là 17 trường hợp, tử vong 2 trường hợp[6,7]… Gây chảy máu thứ phát, cần mổ lại gấp.

Như vậy, XHTH là 85 trường hợp, mổ lại hoặc sớm hoặc muộn đã tử vong hết 13 trường hợp.

BÀN LUẬN

Trong giao ban buổi sáng, thường gặp những biến chứng, có khi nặng, có khi vừa phải, cần theo dõi, đặc biệt là xuất huyết sau mổ. Mổ lại, sẽ gặp khó, không biết chảy máu ở nơi nào. Gặp may thì có thể thấy chảy máu ở chỗ nối hay chỗ cắt. Không may thì vì nhiều chỗ nối hay khâu, không rõ chỗ nào thì phải mở nhiều chỗ, tìm đúng chỗ chảy máu rồi khâu. Nếu chảy máu khắp nơi trên niêm mạc dạ dày, có thể rối loạn đông máu, hay stress thì thật khó, vậy phải đóng bụng và truyền máu, hay cắt dây 10, nối vị tràng hay cắt gần hết dạ dày. Trong trường hợp ruột non, không rõ chỗ chảy máu, có thể cho nội soi, nhưng lúc đó huyết áp thấp, không thấy chảy máu hay chảy máu loang ra khắp ruột như trường hợp mổ ung thư tuyến tiền liệt, nội soi thấy chỗ chảy máu không rõ, phải cắt gần hết ruột, chấp nhận ngắn ruột nhưng sau đó bị viêm phúc mạc. Ở gan hay đường mật, chỗ chảy máu thật sự không rõ, phải khâu hết những chỗ nghi ngờ, may ra tự hết hay chảy máu tiếp, rồi cứ truyền máu, dần dần bệnh suy gan, hôn mê. Ở đại tràng, trực tràng đã cắt bị chảy máu thì rất may là chảy máu ở đường khâu, chỉ cần mở ra và khâu lại tốt hay để hậu môn nhân tạo, nhưng chảy máu ở phúc mạc sau thì gặp khó, phải khâu từng chỗ, hình x rồi đắp gạc, dẫn lưu. Như vậy, BS phẫu thuật khi mổ một người bệnh lại lo gặp biến chứng, ngoài xì dò còn xuất huyết. Khi nào cũng lo làm sao cho người bệnh mình mổ được an toàn cho đến ngày ra viện rồi còn theo dõi cả nhiều tuần mới yên tâm.

Ở đây mổ dạ dày, biến chứng xuất huyết nhiều nhất, lý do thành dạ dày có nhiều máu nuôi, lại ở gần động mạch chủ nên phải khâu buộc thật chặt mới khỏi xuất huyết. Phẫu thuật cắt gan ung thư thường xuất huyết tái phát vì thường khâu không phải chỉ mạch máu mà cả chủ mô gan nên nút khâu buộc không chặt, vả lại gan bị xơ nên không tự cầm máu nên mặt cắt thường chảy máu. Trong phẫu thuật Whipple, mô tụy máu nuôi nhiều nên khi cắt đầu tụy, khâu buộc bằng chỉ không tiêu để hơn 10 ngày mô mới lành sẹo. Mổ các u sau phúc mạc ác tính, không biết máu nuôi ở đâu nên khó có thể cầm máu.

Nếu mổ chậm hay không định bệnh rõ, chờ đợi BS mổ ban đầu đến thì huyết áp hạ, bệnh nhân bị sốc, gặp biến chứng, dư chứng như suy đa tạng, nguy cơ không lường trước được. Khoảng 20% và tử vong 9% đã xảy ra[10].

Đó là chưa kể ngày nằm viện, cần truyền máu và dịch, dùng kháng sinh mạnh, kéo dài, có khi phải thở máy và cho chạy thận nhân tạo nhiều ngày.

KẾT LUẬN

Như vậy, trong 2 năm, có khoảng hơn 2000 trường hợp mổ lớn, có thể chảy máu nặng sau mổ, tỉ lệ là 85/2000 và tử vong 13/2000. Nếu kể hết những trường hợp xuất huyết sau mổ trung bình, chỉ theo dõi và truyền máu thì số này gấp 5 lần. Do đó phải cẩn thận khi mổ, phải đắn đo, suy nghĩ là phải làm gì để không gặp hay ít gặp biến chứng, đặc biệt là chảy máu. Nếu thật sự chảy máu sau mổ thì phải hội chẩn với đàn anh có kinh nghiệm và phải bắt tay vào mổ lại ngay thì mới đỡ tốn kém vừa tiền bạc, vừa sức khỏe cho bệnh nhân, và cứu được người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gouma DJ (2000): Rates of complcations and death after pancreaticoduodenectomy. Risks and the Impact of hospital volume. Annals of Surgery 232(6); 786 - 795.
2. Lê Hữu Phước, Lê Văn Cương, Nguyễn Cao Cương et al (2018): KQ PT cắt khối tá-tụy ung thư tại BV Bình Dân. Y học TP HCM, phụ bạn 22, số 2, tr 474 - 482.
3. Lee TY et al (2007): Outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis. World J Surgery 31:479 - 482.
4. Nguyễn Cao Cương, Văn Tần (2008): Biến chứng PT Whipple. Y học TP HCM 12(1): 83 - 88.
5. Queiroz (2013): Arterial embolisation in the treatment of post traumatic hemobilia. Radiol Bras 45(1): 63 - 64.
6. Sagar J, Kumar V, Shah, DK: Meckel diverticulum, a systemic review (2005). J of the royal society of medecine, 99: 501 - 505.

7. Sarlieve P, Delabrousse K, Michalakis D et al: Multidetector and diagnosis of jujenal perforation by a chicken bone (2004). LBR-BTR 87: 294 - 295.

8. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J et al: Practice parameter for the use of red blood cell transfusion. Arch Pathol Lab Med 122: 130 - 138, 1998.

9. Văn Tần, Trần Vĩnh Hưng, Dương thanh Hải: Viêm loét dạ dày, tá tràng: Đặc điểm, Điều trị và Kết quả (2013); Y học TP. HCM, tr 32 - 34.

10. Văn Tần, Trần Vĩnh Hưng, Dương Thanh Hải (2018): NC BC tiêu hóa và gan mật nặng sau mổ tại BV Bình Dân 2015 - 2016. Y học TP. HCM, Phụ bản 22, Số 2. Tr 601 - 609.

11. Văn Tần, Nguyễn Cao Cương, Bùi Mạnh Côn (2014): NCTB BC cắt gan ung thu. Y học TP HCM tr 93 - 99.

12. Lee TY et al (2007): Outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis. World J Surgery 31:479 - 482.

THAM LUẬN

1- Tiến sĩ Lâm Việt Trung BV Chợ Rẫy Chủ tịch đoàn: Báo cáo rất hay, dã cho hội trường biết cần cảnh giác khi mổ. Trường hợp XH sau mổ thường gặp, là biến chứng thứ hai sau xì dò. Nếu xảy ra, nhất là nặng, phải mổ lại có thể tử vong khi phát hiện chậm, chưa nói là người bệnh bị ảnh hưởng nặng nề nào là sức khỏe, nào là tốn kém.

2- PGS. Tiến sĩ Phạm Đức Huấn BV. Việt Đức Chủ tịch đoàn; Ý kiến tôi cũng như Anh BV Chợ Rẫy, nhất là 4/5 có thể tránh khỏi nhờ khai thác kỹ bệnh sử. Khi mổ phải hết sức cẩn thận về vấn đề cầm máu. Ở hậu phẫu phải theo dõi sát bệnh nhân, đặc biệt là BS phẫu thuật, tự mình theo dõi, không được lơ là giao cho đàn em thay mình, khi biết thì đã trễ.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT GAN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

NGUYỄN QUANG TRUNG[1], NGUYỄN ĐÌNH HIẾU[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư gan nguyên phát và thứ phát tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.*

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: *Mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp tiến cứu các bệnh nhân ung thư gan nguyên phát và thứ phát được phẫu thuật cắt gan tại BVUB Nghệ An từ 1/2018 - 12/2018.*

Kết quả: *Có 23 BN UT gan nguyên phát và 8 BN UT gan thứ phát được mổ cắt gan. 25 BN có HbsAg (+) và Anti-HCV (+) chiếm 80,6%. Đường mổ được sử dụng chủ yếu là đường dưới sườn phải (51,6%) và đường giữa trên dưới rốn (41,9%). Chủ yếu là cắt 2 HPT (48,2%), cắt 1 HPT chiếm 25,9%, phương pháp kiểm soát chảy máu chủ yếu là cặp cuống gan chọn lọc (80,7%). Tai biến trong mổ gặp 2 BN (6,5%), 7 BN (22,6%) gặp biến chứng sau mổ (tràn dịch màng phổi 3 BN, áp xe tồn dư 2 BN, nhiễm trùng vết mổ 2 BN), thời gian nằm viện từ 6 - 16 ngày. Không có biến chứng rò mật, suy gan, chảy máu sau mổ, không có tử vong trong và sau mổ.*

Kết luận: *Phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư gan là phương pháp an toàn, không có tai biến biến chứng lớn, có thể thực hiện được ở các BV tuyến tỉnh.*

ABSTRACT

Results of hepatectomy for liver cancer at Nghe An Oncology

Objects: *To evaluate results of hepatectomy for primary and secondary liver cancer treatment at Nghe An Oncology Hospital.*

Methods: *This is post operative and prospective operative research.*

Results: *31 patients (23 primary tumors and 8 secondary tumors) undergoing liver resection from 1/2018 to 12/2018. Most of them is due to hepatitis B and C (80,6%). The J-shaped right subcostal inscion (51,6%) and midline incision (41,9%) are most used. Anatomy resection is performed in most cases (74,1%). Intra operative bleeding occurs in 2 cases, blood transfusion is not necessary. Post operative complications are minor (wound infection: 2 cases, plural effusion: 3 cases, remain abcess: 2 cases), there is no bile leak, liver failure and bleeding. No intraoperative and postoperative mortality during the first 30 days.*

Conclusions: *Hepatectomy for liver cancer are safe and feasible with no major complication.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan (UTG) bao gồm các loại ung thư gan nguyên phát và thứ phát[1,2]. Ung thư gan nguyên phát bao gồm ung thư tế bào gan (HCC), ung thư biểu mô đường mật (cholangioma), các loại ung thư tổ chức liên kết tại gan (sarcoma), u thần kinh nội tiết... Tuy nhiên ung thư tế bào gan (HCC) hay gặp nhất nên khi nói đến ung thư gan nguyên phát người ta thường nói đến HCC, đây là loại ung thư xuất phát trên nền gan bệnh lý (xơ gan) có liên quan đến nhiễm virus viêm gan B hay rượu[1,3].

Hiện nay có một số phương pháp được coi là điều trị triệt căn UTG bao gồm: cắt gan, ghép gan và đốt sóng cao tần[5,6]. Ghép gan và đốt sóng cao tần chỉ được áp dụng trên một số ít trường hợp UTG giai đoạn sớm, kích thước u nhỏ (<3cm)[1,3]. Đối với những trường hợp UTG có khả năng cắt bỏ thì cắt gan là biện pháp điều trị được hầu hết các nghiên cứu trên thế giới lựa chọn với kết quả xa tốt, tỷ lệ sống sau 5 năm đạt 50%[6,7], tuy nhiên tỉ lệ UTG khi được phát hiện còn khả năng cắt bỏ chỉ còn 20-30% do phát hiện ở giai đoạn muộn, bệnh thường xuất

[1] TS. Giám đốc bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

[2] ThS.BS. Trưởng Khoa Ngoại Tổng Hợp

hiện trên nền gan xơ và một số bệnh nhân từ chối phẫu thuật[4,8].

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Đối với U gan nguyên phát: Được chẩn đoán trước mổ là UTG:

Có kết quả sinh thiết trước mổ khẳng định UTG; hoặc có triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm AFP và hình ảnh cận lâm sàng điển hình của UTG.

Đối với u gan thứ phát: Phải xác định được nguồn gốc ung thư nguyên phát, phẫu thuật cắt u gan thứ phát + phẫu thuật triệt căn tổ chức nguyên phát.

Tiêu chuẩn loại trừ

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ của khối u gan không phải UTG.

Không tham gia đầy đủ quá trình nghiên cứu: điều trị nội trú, theo dõi sau điều trị.

Hồ sơ bệnh án không đầy đủ (đối với nhóm bệnh nhân hồi cứu).

Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu kết hợp hồi cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các đặc điểm lâm sàng

Tuổi, giới tính

Nam giới chiếm đa số, có 24 BN nam (77,4%), nữ có 7 BN (22,6%), tỉ lệ nam: nữ là 3,43:1; tuổi trung bình là 56,2 ± 9,08, thấp nhất là 32 tuổi, cao nhất là 72 tuổi.

Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 1. *Các dấu ấn viêm gan*

Dấu ấn viêm gan virus	Số BN	Tỉ lệ %
HbsAg (+)	22	70,9%
Anti-HCV (+)	3	9,7%
HbsAg (+) và Anti-HCV (+)	0	0%
HbsAg (-) và Anti-HCV (-)	6	19,4%
Tổng	**31**	**100%**

Nhận xét: Có 25/31 BN nhiễm virus viêm gan, trong đó HbsAg (+) chiếm tỉ lệ 70,9%. Chỉ 3 BN có anti-HCV (+) chiếm tỉ lệ 9,7%, số BN không mang virus viêm gan B và C là 6 BN, với tỉ lệ 19,4.

Bảng 2. *Chỉ định cắt gan*

Nhóm chỉ định		Số BN	Tỉ lệ %
K gan nguyên phát		23	74,2%
K gan di căn	Tụy	1	3,2%
	Dạ dày	2	6,4%
	Đại trực tràng	5	12,9%
Tổng		**31**	**100%**

Nhận xét: Các trường hợp cắt gan chủ yếu là K gan nguyên phát với 23 BN chiếm tỉ lệ 74,2%, có 5 BN cắt gan do K gan di căn đường tiêu hóa: 1BN (3,2%) di căn từ tụy, 2 BN (6,4%) di căn từ dạ dày và 5 BN (12,9%) di căn từ đại trực tràng.

Bảng 3. *Tỉ lệ các đường mở bụng*

Đường mổ	Số BN	Tỉ lệ %
Mercedes	0	0%
Dưới sườn bên phải	16	51,6%
Dưới sườn hai bên	2	6,5%
Trên dưới rốn	13	41,9%
Tổng	**31**	**100%**

Nhận xét: Đường mổ được sử dụng nhiều nhất trong nghiên cứu là đường dưới sườn phải với 16 (51,6%), đường trắng giữa trên dưới rốn có 13 (41,9%). Không có BN sử dụng đường mổ Mercedes.

Bảng 4. *Các loại hình cắt gan*

Phương pháp cắt gan	Số BN	Tỉ lệ %
Cắt 1 HPT	8	25,9
Cắt 2 HPT	15	48,2
Cắt 3 HPT	5	16,2
Cắt 4 HPT	3	9,7
Tổng	**31**	**100**

Cắt gan theo giải phẫu có 23 trường hợp, chiếm tỉ lệ 74,1%.

Cắt phân thùy sau cũng là phẫu thuật hay gặp với 6 trường hợp (19,1%).

Bảng 5. *Các phương pháp kiểm soát chảy máu*

Phương pháp	Số BN	Tỉ lệ %
Kiểm soát cuống gan chọn lọc đơn độc	25	80,7%
Kết hợp nghiệm pháp Pringle	6	19,3%
Tổng	**31**	**100%**

Kết quả phẫu thuật

Kết quả trong mổ

Thời gian mổ trung bình: 93,7 ± 29,3 phút.

Thời gian thực hiện cắt nhu mô gan trung bình: 21,5 ± 12,4 phút.

Lượng máu mất trung bình trong mổ 204,8 ± 106,5ml, không có BN nào cần truyền máu trong mổ.

2/31 BN có tai biến trong mổ chiếm 6,5%, toàn bộ là tai biến phẫu thuật, không có tai biến trong mổ do gây mê. Các tai biến bao gồm: 1 trường hợp rách tĩnh mạch trên gan phải, 1 trường hợp rách tĩnh mạch cửa phải. Không có trường hợp nào tử vong trong mổ.

Kết quả gần

Bảng 6*. Các biến chứng sau mổ*

Biến chứng	Số BN	Tỉ lệ %
Tràn dịch màng phổi	3	9,7%
Áp xe tồn dư	2	6,5%
Nhiễm trùng vết mổ	2	6,5%

Nhận xét: 7/31 BN có biến chứng sau mổ chiếm tỉ lệ 22,6%, trong đó biến chứng hay gặp nhất là tràn dịch màng phổi gặp trong 3/31 BN (9,7%). Không có bệnh nhân nào bị suy gan, rò mật và chảy máu sau mổ.

Thời gian nằm viện

Thời gian nằm viện trung bình sau mổ là 8,6 ± 5,4 ngày (6 - 16 ngày).

BÀN LUẬN

Chỉ định cắt gan điều trị ung thư gan

Chức năng gan

Đánh giá chức năng gan trước mổ dựa trên phân loại Child-Pugh là phổ biến và được hầu hết các PTV sử dụng. Trong cắt gan, tỉ lệ tử vong sau mổ ở BN Child-A là 3,7% tăng lên 16,7% ở BN Child-B[8]. Vì vậy đối với các trường hợp Child-A sẽ cho phép thực hiện phẫu thuật cắt gan lớn, Child-B thực hiện cắt gan nhỏ chọn lọc, Child-C chống chỉ định cắt gan[6,7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, toàn bộ các BN đều được phân loại chức năng gan trước mổ là Child A và kết quả thu được rất khả quan, không có BN nào tử vong sau phẫu thuật cắt gan liên quan tới rối loạn chức năng gan.

Chỉ định cắt gan trong nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 23/31 BN được chẩn đoán UTG nguyên phát trước mổ chiếm tỉ lệ 74,2%, có 8/31 BN chẩn đoán UTG thứ phát chiếm tỉ lệ 25,8%, trong đó có 2 BN K dạ dày di căn gan HPT 7 được phẫu thuật cắt đoạn dạ dày + vét hạch hệ thống + cắt gan phân thùy sau, 1 BN UTG HPT 5. Ung thư biểu mô tuyến đầu tụy được phẫu thuật cắt khối tá tụy 1 năm + hóa chất 6 đợt được phẫu thuật cắt gan HPT 5, 5BN ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng di căn gan và được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng + cắt gan có khối u di căn. Cách đây khoảng 30 năm các hình thái di căn này được coi là ung thư giai đoạn cuối và không có phương pháp điều trị. Tuy nhiên trong những năm gần đây những tiến bộ đáng kể về ung thư học đã kéo dài thời gian sống của những BN ung thư có di căn gan. Phẫu thuật triệt căn ngày càng được thực hiện nhiều hơn trên những BN ở giai đoạn bệnh này.

Đặc điểm liên quan đến phẫu thuật

Mở bụng và di động gan: Trong nghiên cứu này có 2/31 BN (6,5%) mổ đường dưới sườn 2 bên, 13/31 BN (41,9%) mổ đường trắng giữa trên dưới rốn, 16/31 BN (51,6%) mổ đường dưới sườn phải và không có BN nào sử dụng đường Mercedes. Đường dưới sườn phải hay đường chữ J: Là một trong những đường mở bụng phổ biến nhất trong nghiên cứu này. Chúng tôi nhận thấy đường mổ này có khả năng bộc lộ gan tốt, trường mổ rộng rãi, không gặp khó khăn trong vấn đề phẫu tích và di động gan với đường mổ này. Sau phẫu thuật không có BN nào có biến chứng liên quan tới vết mổ cũng như xuất hiện thoát vị qua vết mổ sau đó.

Kiểm soát mạch máu: Có 2 nhóm kỹ thuật kiểm soát mạch máu chính: kiểm soát dòng máu vào gan và kiểm soát toàn bộ mạch máu gan. Có thể kiểm soát dòng máu vào gan bằng cách kẹp toàn bộ cuống gan (nghiệm pháp Pringle) hoặc kiểm soát chọn lọc.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chủ yếu sử dụng kỹ thuật kiểm soát mạch máu vào gan có chọn lọc với 25/31 BN chiếm tỉ lệ 80,7%. Nghiệm pháp Pringle được sử dụng kết hợp ở 6/31 BN chiếm tỉ lệ 19,3%. Các trường hợp cắt 1 hạ phân thùy gan trong nghiên cứu đều thực hiện cắt gan theo phương pháp Tôn Thất Tùng. Trong một số trường hợp u to, thời gian mổ cắt u kéo dài thì có thể áp dụng kỹ thuật kiểm soát mạch máu của Bismuth (cặp chọn lọc cuống mạch nửa gan cắt bỏ), của Lortat Jacob (thắt trước khi cắt).

Phương pháp và các loại hình cắt gan

Có 3 phương pháp phẫu thuật cắt gan chính: phương pháp của Tôn Thất Tùng, phương pháp của Lortat - Jacob, và phương pháp kết hợp giữa Tôn Thất Tùng và Lortat - Jacob. Trong nghiên cứu của chúng tôi cắt gan nhỏ có 23/31 BN chiếm tỷ lệ 74,2%; cắt gan lớn có 8/31 BN chiếm tỷ lệ 25,8%. Tỉ lệ cắt gan lớn của nghiên cứu này thấp hơn so với

nghiên cứu của Đào Thành Chương (2002) trên 172 BN cắt gan do ung thư: cắt gan lớn 39,1%, cắt gan nhỏ 60,9%[10] và thấp hơn so với nghiên cứu của Lê Văn Thành (2012) trên 96 BN cắt gan do UTG thì tỉ lệ cắt gan lớn là 61,5%, cắt gan nhỏ là 38,5%[9], nghiên cứu của Lê Lộc (2010) trên 1245 trường hợp cắt gan do ung thư thì tỉ lệ cắt gan lớn là 60,41%, cắt gan nhỏ là 39,59%[9]. Vị trí của các khối u trong mổ cũng tương tự với kết quả chẩn đoán hình ảnh trước mổ: u gan phải 19/31 BN (61,3%), u gan trái 10/31 BN (32,3%), u gan trung tâm 2/31 BN (6,4%).

Kết quả phẫu thuật cắt gan

Thời gian mổ và truyền máu: Thời gian mổ trung bình trong nghiên cứu là 93,7 ± 29,3 phút, thời gian này thấp hơn so với nghiên cứu của Lê Văn Thành (2011) trên 96 BN cắt gan với tỉ lệ cắt gan lớn 61,4% là 100,4 ± 37,2 phút, con số này theo tổng kết của Jarnagin (2002) là 253 ± 2 phút[9].

Lượng máu mất trong mổ trung bình: 204,8 ± 106,5 ml, không có BN nào phải chuyền máu trong và sau mổ. Việc kiểm soát chảy máu trong mổ cần được đánh giá và kiểm soát ngay từ trước khi tiến hành phẫu thuật. Theo Yamanaka, 5 yếu tố nguy cơ gây chảy máu nhiều trong phẫu thuật (>1500ml) bao gồm: Prothrombin < 70%, khối u nằm sâu, xâm lấn tĩnh mạch gan, chỉ số khối cơ thể (BMI) ≥ 23 và phẫu thuật cắt gan lớn[3]. Về thời điểm tiến hành truyền máu, Nanashima và cộng sự (2012) cho rằng cần bắt đầu truyền máu khi lượng máu mất đạt 850ml[3].

Tai biến và tử vong trong mổ

Trong nghiên cứu có 2 trường hợp tổn thương rách tĩnh mạch ở thì kiểm soát mạch máu và giải phóng gan gồm: 1 trường hợp rách tĩnh mạch cửa phải, 1 trường hợp rách tĩnh mạch gan phải những nhánh này gây chảy máu, được khâu cầm máu bằng chỉ prolen 4.0. Theo Tôn Thất Tùng (1986), mốc bên ngoài của tĩnh mạch gan phải rất khó nhận biết một cách chính xác, đặc biệt trong trường hợp khối u lan sát vào thành tĩnh mạch và do đó dễ bị tổn thương, theo thống kê của tác giả tỉ lệ gặp biến chứng này là 10/1055 trường hợp (~0,95%)[9]. Chúng tôi không gặp BN nào tử vong trong và sau mổ 30 ngày.

Biến chứng và tử vong

Không có BN nào tử vong trong vòng 30 ngày sau mổ và 3 tháng sau mổ. 7/31 BN có biến chứng sau mổ, chiếm tỉ lệ 22,6%. Trong đó biến chứng hay gặp nhất là tràn dịch màng phổi, gặp trong 2/31 BN chiếm tỉ lệ 9,7%, không có BN nào bị suy gan, rò mật và chảy máu sau mổ, các tỉ lệ này là tương đương với một số nghiên cứu khác trên thế giới[6,9]. Chúng tôi không gặp trường hợp nào suy gan sau mổ.

Thời gian nằm viện

Thời gian nằm viện trung bình sau mổ trong nghiên cứu này là 8,6 ± 5,4 ngày, ngắn nhất 6 ngày, dài nhất 16 ngày. Trong nghiên cứu Lê Văn Thành (2011) thời gian nằm viện trung bình 11,2 ± 6,2 ngày, ngắn nhất là 6 ngày, dài nhất là 40 ngày[9], nghiên cứu của Lê Lộc (2010) thời gian nằm viện trung bình là 13,7 ngày, ngắn nhất 8 ngày, dài nhất 25 ngày[9].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 31 trường hợp được mổ cắt gan điều trị các khối u gan nguyên phát và thứ phát chúng tôi nhận thấy đây là kỹ thuật an toàn, có thể triển khai tại các bệnh viện tuyến tỉnh, nơi có các phẫu thuật viên được đào tạo tốt. Đây là phương pháp có hiệu quả, góp phần cùng với các phương pháp khác trong việc nâng cao khả năng điều trị ung thư gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Josep M. Llovet (2005). Review: Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. J Gastroenterology. 40. 225 – 235.
2. Trần Văn Huy (2003), Nghiên cứu dấu ấn của các virus viêm gan B,C và đặc điểm lâm sàng của ung thư biểu mô tế bào gan, Luận án tiến sĩ Y học.
3. Okuda K and Okuda H (1991). Primary liver cell carcinoma. Hepatology;22.2.1(2):1019 – 1053.
4. Dindo, D., N. Demartines, and P. A. Clavien. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 240:205 - 213.
5. H. Bismuth (1978). Les hepatectomies. Encycl MĐd Chir. Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 4.2.07 – 40762.
6. J. L. Lortat-Jacob, H.G. Robert, Ch. Henry (1952). Un cas d'hepatectomie droite rdglde. Mem Acad Chir, 78: 244 – 251.
7. Bruix J. and Sherman M (2010), Management of Hepatocellular carcinoma: an Update. AASLD PRACTICE GUIDELINE. Hepatology, July: 1-35.
8. Belghiti, J.,S. Ogata (2005), Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection, J Hepatobiliary Pancreat Surg, 12 (1), 1-3.
9. Lê Văn Thành, Nguyễn Cường Thịnh, Lương Công Chánh (2012), Kết quả 96 trường hợp cắt gan kết hợp phương pháp Tôn Thất Tùng và

Lortat - Jacob điều trị ung thư biểu mô tế bào gan, Ngoại khoa, số đặc biệt, 43 - 48.

10. Jaeck, D., P. Bachellier, E. Oussoultzoglou, J.C. Weber,P. Wolf (2004), "Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview", Liver Transpl, 10 (2 Suppl 1), S58-63.

GIÁ TRỊ CỦA CỘNG HƯỞNG TỪ TRONG ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN TẠI CHỖ UNG THƯ TRỰC TRÀNG

PHÙNG ANH TUẤN[1], HOÀNG XUÂN THỦY[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: *Xác định giá trị của cộng hưởng từ trong đánh giá tình trạng xâm lấn và tình trạng hạch của các khối ung thư trực tràng.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *50 bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ UTTT tại Bệnh viện Quân Y 103 và Bệnh viện Việt Đức từ 3 - 2018 đến 2 - 2019. So sánh giai đoạn khối u và tình trạng hạch trên CHT với đánh giá sau phẫu thuật dựa trên bảng 2×2 và hệ số Kappa. So sánh kích thước khối u và số lượng hạch ác tính trên CHT với kết quả sau phẫu thuật bằng Intraclass Correlation (ICC).*

Kết quả: *Phù hợp tốt giữa đánh giá giai đoạn giai đoạn khối u trên CHT với đánh giá sau phẫu thuật, Kappa = 0,731. Độ chính xác chung của CHT trong đánh giá giai đoạn T là 84%. Đối với T1, 2 CHT có Se 58,3%, Sp 97,4%. Đối với T3 CHT có Se 96%, Sp72%. Đối với T4 CHT có Se 84,6%, Sp 100%. Phù hợp mức độ trung bình số lượng hạch trên CHT và sau phẫu thuật, ICC = 0,489. Chẩn đoán có hạch ác tính trên CHT có Se 88,2%, Sp 43,8.*

Kết luận: *CHT có độ chính xác cao trong đánh giá giai đoạn T, độ chính xác trung bình trong đánh giá hạch các khối ung thư trực tràng.*

Từ khóa: *Cộng hưởng từ, ung thư trực tràng, hạch, xâm lấn, giai đoạn.*

ABSTRACT

Value of MRI in local staging of rectal cancer

Objective: *Calculating the Se, Sp of MRI in determening the extramural invasiveness and the lympho node metastasis of rectal cancer.*

Material and method: *50 patients with definitive diagnosis as rectal cancer underwent surgery at 103 hospital and Viet Duc hospital from Mar. 2018 to Feb. 2019. Comparision T and N staging by MRI and T and N staging postoperatively with Kappa and matrix table 2×2. Comparision tumor size, number of malignant lympho node on MRI and those postoperatively with ICC.*

Results: *Good correlation between T staging by MRI and those postoperatively, Kappa = 0.731. Overall, accuracy of MRI in T staging were 84%. Se, Sp of MRI for T1, 2 were 58.3% and 97.4%, respectively. Se, Sp of MRI for T3 were 96% and 72%, respectively. Se, Sp of MRI for T4 were 84.6% and 100%, respectively. Se, Sp of MRI in determening lympho node metastasis were 88.2% and 43.8%, respectively.*

Conclusion: *MRI is helpful for local staging of rectal cancer.*

Key words: *MRI, rectal cancer, lympho node, stage, invasiveness.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng (UTTT) là một bệnh ác tính hay gặp ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Phẫu thuật cắt bỏ trực tràng toàn bộ (total mesorectal excision – TME) là phương pháp có giá trị nhất trong điều trị bệnh. Tuy nhiên, phẫu thuật này đòi hỏi xác định chính xác các đường bờ không bị u xâm lấn cũng như tình trạng di căn hạch tại chỗ. Nói một cách khác, việc xác định chính xác giai đoạn của khối u có ý nghĩa quyết định đối với thành công của phẫu thuật[1]. Trên thế giới, cộng hưởng từ (CHT) đã được xác định là phương pháp chẩn đoán hình ảnh

[1] TS.BSCKII. Phó Giám đốc Trung tâm, Phó Chủ nhiệm Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Học viện Quân Y, Bệnh viện Quân Y 103

[2] Bệnh viện Đa khoa khu vực Phố Nối

có độ chính xác cao trong đánh giá xâm lấn của khối u, tuy nhiên giá trị của CHT trong đánh giá hạch còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu này của chúng tôi nhằm mục đích đánh giá giá trị của CHT trong xác định giai đoạn tại chỗ khối UTTT trước phẫu thuật.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

50 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán UTTT và được phẫu thuật cắt bỏ UTTT tại Bệnh viện Quân Y 103 và Bệnh viện Việt Đức từ 3-2018 đến 2-2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Các BN được chẩn đoán xác định UTTT trên nội soi trực tràng ống mềm có sinh thiết và kết quả mô bệnh là UTTT.

Tất cả các BN đều được chụp CHT trực tràng theo một quy trình thống nhất.

Tất cả BN đều được phẫu thuật cắt bỏ UTTT và có kết quả đánh giá giai đoạn sau phẫu thuật.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang

Chụp CHT trực tràng: Thực hiện trên máy CHT 1.5 Tesla Intera của hãng Philips, Hà Lan và Magnetom hãng Siemen. Sử dụng các chuỗi xung T2W 3 hướng axial, coronal, sagittal và chuỗi xung khuếch tán theo quy trình do Hiệp Hội Điện Quang bụng và ống tiêu hóa Châu Âu đưa ra[2].

Đánh giá giai đoạn khối u và hạch trên CHT

T1, 2: tổn thương chưa tới lớp thanh mạc, tín hiệu khối u giới hạn trong lớp cơ, bảo toàn bề mặt lớp cơ và lớp mỡ trực tràng xung quanh.

T3: khối u đã xâm lấn qua lớp thanh mạc. Biểu hiện lớp cơ mất tính chất giảm tín hiệu đồng nhất, xuất hiện các nốt, các gai gây gián đoạn thành trực tràng, mở rộng vào lớp mỡ mạc treo[3].

T4: khối u xâm lấn tổ chức xung quanh. Biểu hiện các tổ chức bị xâm lấn thay đổi tín hiệu, liên tục với khối u, mất lớp mỡ ranh giới[4].

Hạch là những nốt tròn hoặc bầu dục, kích thước ≥ 3mm, nằm trong cân mạc treo trực tràng (MTTT) hoặc xung quanh khối UTTT có tín hiệu thấp hơn lớp mỡ quanh trực tràng, cao hơn động tĩnh mạch bên cạnh[5]. Xác định hạch ác tính dựa trên 2 tiêu chí về hình thái và kích thước. Có 3 đặc điểm hình thái nghi ác tính: bờ không xác định, tín hiệu không đồng nhất, hình tròn. Kích thước hạch được xác định theo trục ngắn. Hạch được coi là ác tính khi: kích thước hạch < 5mm và có cả 3 đặc điểm hình thái. Kích thước hạch 5 – 9mm và có 2 đặc điểm hình thái. Hạch >9mm luôn coi là ác tính[2].

Đánh giá sau phẫu thuật khối u và hạch: cả về đại thể và vi thể do các bác sỹ phẫu thuật và giải phẫu bệnh đánh giá.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS16.0.

So sánh kích thước khối u, số lượng hạch ác tính trên CHT và sau phẫu thuật bằng Intraclass Correlation (ICC). So sánh giai đoạn T trên phim CHT với đánh giá giai đoạn T sau mổ dựa trên bảng 2×2 và hệ số Kappa.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung

50 BN nghiên cứu gồm 29 nam, 21 nữ.

Tuổi trung bình 68,2 ± 9,86, thấp nhất 40, cao nhất 81. Tuổi trung bình BN nam 65,24 ± 9,37, BN nữ 67,52 ± 10,59, p=0,929.

Phân bố BN theo nhóm tuổi: 40 - 49: 8%, 50 - 59: 14%, 60 - 69: 32%, 70 - 79: 40%, trên 80 tuổi: 6%. Số BN từ 60 tuổi trở lên chiếm tới 78%.

Đặc điểm hình ảnh và giá trị của CHT trong đánh giá giai đoạn UTTT

Bảng 1. *Đặc điểm hình ảnh các khối UTTT trên CHT*

	Hình CHT		Số bệnh nhân (%)
Khối ung thư trực tràng	Vị trí	Trên	13 (26)
		Giữa	23 (46)
		Dưới	14 (28)
	Hình dạng	Polyp	12 (24)
		Khối	38 (76)
	Tín hiệu	Đặc	39 (78)
		Nhầy	11 (22)
	Tình trạng xâm lấn	Mạc treo trực tràng	26 (52)
		Nếp gấp phúc mạc	7 (14)
		Cơ thắt	3 (6)
		Tạng	4 (8)
	Kích thước	42,94 ± 15,05, nhỏ nhất 12mm, lớn nhất 98mm	
Hạch	Có hạch	42 (84)	
	Hạch ác tính	39 (78)	
	Tổng số hạch ác tính	135	

Nhận xét: Đa số UTTT có hình dạng khối và tín hiệu đặc. 52% có xâm lấn MTTT. Đa số có hạch.

Bảng 2. *Phù hợp vị trí và kích thước khối UTTT trên CHT và sau phẫu thuật*

Khối UTTT	Phù hợp CHT và kết quả sau mổ
Vị trí (trên, giữa, dưới)	Kappa = 0,697
Kích thước	ICC = 0,785 (0,651 - 0,872)
Số hạch ác tính	ICC = 0,489 (0,246 - 0,674)

Nhận xét: Có sự phù hợp tốt giữa xác định vị trí và kích thước khối u trên CHT và đánh giá sau phẫu thuật. Đánh giá số lượng hạch ác tính phù hợp mức độ trung bình.

Bảng 3. *Sự phù hợp đánh giá giai đoạn T trên CHT và sau phẫu thuật*

CHT \ PT	T1, 2	T3	T4	Tổng	Kappa
T1, 2	7	1	0	8	0,731
T3	5	24	2	31	
T4	0	0	11	11	
Tổng	12	25	13	50	

Nhận xét: Có sự phù hợp tốt giữa đánh giá giai đoạn UTTT trên CHT và đánh giá sau phẫu thuật. Độ chính xác chung là 84% ((7 + 24 + 11)/50). Đánh giá giai đoạn T1, 2 CHT có Se 58,3% (7/12), Sp 97,4% (37/38), Acc 88% (44/50). Giai đoạn T3, Se 96% (24/25), Sp72% (18/25), Acc 84% (42/50) và giai đoạn T4, Se 84,6% (11/13), Sp 100% (37/37), Acc 96% (48/50).

Bảng 4. *Giá trị của CHT trong phát hiện hạch ác tính*

CHT \ PT	Có	Không	Tổng
Có	30	9	39
Không	4	7	11
Tổng	**34**	**16**	**50**

Nhận xét: Se 88,2%, Sp 43,8.

BÀN LUẬN

Đặc điểm hình ảnh các khối UTTT trong nghiên cứu của chúng tôi được trình bày ở bảng 1. Kết quả cho thấy đa số các trường hợp có hình khối ở thành và có tín hiệu đặc. Các khối u có kích thước trung bình 42,94 ± 15,05mm, nhỏ nhất 12mm, lớn nhất 98mm. Về vị trí các khối u ở trực tràng trên chiếm 26%, ở trực tràng giữa chiếm 46% và ở trực tràng dưới chiếm 28%. Có 24% các khối u chiếm toàn bộ chu vi lòng trực tràng. MTTT là cân bao bọc toàn bộ MTTT, 1 cấu trúc giải phẫu được xác định rõ gồm trực tràng, lớp mỡ quanh trực tràng, các mạch máu, thần kinh, hạch bạch huyết. Trong UTTT, các hạch đa số trường hợp giới hạn ở MTTT, và cân MTTT là bờ giới hạn sự phát triển của khối u[6]. Chính vì vậy, việc xác định chính xác cân MTTT có ý nghĩa rất quan trọng trong phẫu thuật triệt để TME. Trong nghiên cứu này, cân MTTT được thấy rõ trên CHT ở tất cả các BN. 52% các trường hợp có xâm lấn cân MTTT.

Kết quả bảng 2 cho thấy có sự phù hợp tốt giữa hình ảnh CHT và kết quả phẫu thuật trong đánh giá vị trí, kích thước khối UTTT. Chỗ tiếp giáp hậu môn trực tràng được xác định là vị trí chuyển tiếp từ tín hiệu T2W thấp (bờ trên cơ thắt và phức bộ mu trực tràng) đến T2W trung gian (thành trực tràng và lớp niêm mạc) cũng như điểm gập góc ra sau giữa trực tràng và ống hậu môn[7]. Từ vị trí này lên trên 5cm là trực tràng dưới. Tiếp theo 5cm là trực tràng giữa và 5cm tiếp theo là trực tràng trên. Kích thước khối UTTT được đo trên bình diện sagittal bằng những đoạn thẳng nối tiếp có hướng đi theo đường cong của trực tràng[7]. Trong nghiên cứu trên 108 BN, Gollub MJ nhận thấy có sự phù hợp rất tốt trong phép đo kích thước chiều dài khối u với ICC = 0,838[7].

Để xác định giá trị của CHT trong đánh giá giai đoạn T khối UTTT, chúng tôi so sánh đánh giá giai đoạn T trên CHT với đánh giá giai đoạn T sau phẫu thuật. Cả 2 đánh giá này đều phân chia UTTT thành 3 giai đoạn là T1, 2, T3 và T4. Giai đoạn T1 và T2 được gộp chung do không thể phân tách được trên cả CHT cũng như sau phẫu thuật. Kết quả bảng 3 cho thấy có sự phù hợp rất tốt giữa đánh giá giai đoạn khối u trên CHT và phẫu thuật với Kappa 0,731. Độ chính xác (Acc) chung của CHT khi đánh giá giai đoạn khối u là 84% (42/50). Đối với từng giai đoạn cụ thể, khi đánh giá khối u T1, 2 CHT có Se 58,3%, Sp 97,4%, Acc 88%. Đối với khối u T3, Se 96%, Sp72%, Acc 84% và đối với khối u T4, Se 84,6%, Sp 100%, Acc 96%. Mặt khác, kết quả ở bảng 3 cũng cho thấy trong các giai đoạn thì giai đoạn T1, 2 có tỷ lệ chẩn đoán sai lớn nhất. 12 khối u giai đoạn T1, 2, CHT chỉ chẩn đoán đúng 7. Có tới 5 trường hợp nhầm là giai đoạn T3. 1 trường hợp giai đoạn T3 nhầm là T2. Iannicelli E[3] nhận thấy có sự phù hợp tốt giữa đánh giá giai đoạn trên CHT và đánh giá giai đoạn sau phẫu thuật với Kappa 0,85. Acc đánh giá giai đoạn trên CHT là 93,6%. Đối với từng giai đoạn cụ thể, tác giả nhận thấy các khối u giai đoạn T1, 2 có Acc 91,8%, Se 86,2%, Sp 95,5%. Các khối u T3 có Acc 90,4%, Se 94,6%, Sp 86,1%. Các khối u T4 có Acc 98,6%, Se 85,7% và Sp 100%. Có 4 trường hợp khối u T2 chẩn đoán nhầm là T3 do các phản ứng xơ tổ chức tạo thành các gai nhọn vượt quá lớp thanh mạc và nhầm là xâm lấn cân MTTT. Trong nghiên cứu của Beets-Tan trên 76 BN,

tác giả nhận thấy đánh giá giai đoạn khối UTTT trên CHT phù hợp với mô bệnh ở 63/76 BN với Kappa 0,77[6]. Se, Sp đối với khối UTTT giai đoạn T2 là 38% (5/13) và 94% (59/63), đối với T3 là 95% (38/40) và 75% (27/36), đối với T4 là 100% (16/16) và 100% (60/60). Tác giả nhận xét những trường hợp nhầm lẫn chủ yếu là đánh giá quá giai đoạn T2 thành T3 do CHT khó khăn trong phân biệt những phản ứng xơ vượt quá lớp thanh mạc ở giai đoạn T2 với sự xâm lấn của khối u.

Kết quả ở bảng 1 cũng cho thấy có tới 42 BN (84%) phát hiện hạch trên CHT, trong đó có 39BN (78%) có hạch ác tính. Có tất cả 135 hạch được xác định là ác tính trên CHT. Mặc dù CHT cho phép phát hiện hạch ngay cả khi kích thước chỉ 2-3mm, tuy nhiên để khẳng định hạch ác tính khó khăn hơn rất nhiều[8]. Để xác định hạch ác tính, tiêu chí đầu tiên của chẩn đoán hình ảnh luôn là kích thước. Tuy vậy, chưa có sự thống nhất trong các nghiên cứu về kích thước để coi hạch là ác tính. Iannicelli E coi hạch có kích thước trục ngắn >5mm là ác tính[3]. Trái lại, Elias A. Zerhouni sử dụng tiêu chí ≥10mm xác định hạch ác tính trong nghiên cứu[9]. Kim YW tổng kết y văn đã nhận thấy có sự trùng lắp lớn về kích thước giữa hạch bình thường, hạch phản ứng với hạch di căn trong các nghiên cứu và kích thước hạch đơn thuần là tiêu chí ít có giá trị trong đánh giá di căn hạch. Nghiên cứu của tác giả không sử dụng tiêu chí về kích thước mà thay vào đó hạch được coi là ác tính khi bờ không đều hoặc tín hiệu hỗn hợp[10]. Trên cơ sở các nghiên cứu đó, ESGAR năm 2016 đã thống nhất bổ sung các tiêu chí về đường bờ (nhẵn – không đều), tín hiệu (đồng nhất – không đồng nhất) thêm vào tiêu chí kích thước (>9mm) để xác định hạch ác tính[2]. Các tiêu chí này đã được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả bảng 3 cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch ác tính đánh giá trên CHT và số hạch ác tính sau phẫu thuật chỉ phù hợp với nhau ở mức độ trung bình với ICC 0,489. Bảng 4 cho thấy CHT có Se 88,2%, Sp 43,8% trong xác định hạch ác tính. Do sử dụng các tiêu chí khác nhau để khẳng định hạch ác tính nên kết quả các nghiên cứu về giá trị của CHT trong đánh giá giai đoạn hạch cũng rất khác nhau. Gina Brown đã nghiên cứu giá trị của từng yếu tố hình ảnh CHT trong đánh giá giai đoạn hạch[11]. Sử dụng tiêu chí kích thước đơn thuần, với giá trị ngưỡng >5mm, tác giả nhận thấy CHT có Se là 42% (25/60) và Sp 87% (194/224). Khi giá trị ngưỡng là ≥10mm, Sp tăng lên tới 100% (224/224), tuy nhiên khi này Se chỉ còn 3% (2/60). Sử dụng tiêu chí tín hiệu hỗn hợp để xác định hạch ác tính, CHT có Se 48% (29/60), Sp 99% (218/221). Sử dụng dấu hiệu đường bờ như một tiêu chí duy nhất phân biệt hạch ác tính, chỉ có 15/232 hạch bờ nhẵn ác tính trong khi có tới 45/49 hạch bờ không đều ác tính. CHT có Se 75% (45/60), Sp 98% (217/221). Kết hợp tất cả các tiêu chí, tác giả kết luận CHT có Se 85% (51/60), Sp 98% (216/221) trong phân biệt hạch ác tính.

Để đánh giá hạch, như vậy cần phải kết hợp cả những đặc điểm hình thái (tính chất tín hiệu, đường bờ) và kích thước. Bên cạnh đó, cần xác định hạch trên những chuỗi xung khác nhau. Mặc dù ESGAR đã xác định chỉ cần chuỗi xung T2W để đánh giá khối UTTT, tuy nhiên Bellows CF đã nhận thấy việc kết hợp thêm chuỗi xung khuếch tán giúp phát hiện thêm hạch 29% so với việc chỉ sử dụng chuỗi xung T2W đơn thuần[5]. Ucar A đã tổng kết những cạm bẫy hình ảnh dẫn tới dương tính giả hạch bao gồm: Những hạch viêm phồng to cần phân biệt với hạch di căn. Những trường hợp u vệ tinh tách rời khỏi u chính, khó để phân biệt với hạch. Những trường hợp phù, xơ sau xạ trị cũng gây ảnh hưởng đến đánh giá hạch[12].

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu 50 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Đánh giá trên CHT và sau phẫu thuật phù hợp tốt về vị trí, kích thước và giai đoạn khối u. Phù hợp trung bình về số hạch ác tính.

- Độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của cộng hưởng từ đối với khối u giai đoạn T1, 2 là 58,3%, 97,4% và 88%. Đối với khối u giai đoạn T3 là 96%, 72% và 84%, Đối với khối u giai đoạn T4 là 84,6%, 100% và 96%. Sai sót chính của cộng hưởng từ là chẩn đoán quá giai đoạn T1, 2 thành T3.

- Đánh giá hạch ác tính, CHT có độ nhạy 88,2%, độ đặc hiệu 43,8 và độ chính xác 74%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al (2017). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology, 28(4), 22 - 40.

2. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al (2018). Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol, 28(4), 1465 - 1475.

3. Iannicelli E, Di Renzo S, Ferri M, et al (2014). Accuracy of high-resolution MRI with lumen distention in rectal cancer staging and

circumferential margin involvement prediction. Korean J Radiol, 15(1):37 - 44.

4. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, et al (2008). A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. American journal of roentgenology, 191(6), 1827 - 1835.
5. Bellows CF, Jaffe B, Bacigalupo L, et al (2011). Clinical significance of magnetic resonance imaging findings in rectal cancer. World journal of radiology, 3(4), 92 - 104.
6. Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, et al (2001). Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. The Lancet, 357(9255), 497 - 504.
7. Gollub MJ, Maas M, Weiser M, et al (2013). Recognition of the anterior peritoneal reflection at rectal MRI. American journal of roentgenology, 200(1):97 - 101.
8. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al (2009). Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). Radiotherapy and oncology, 92(2), 148 - 163.
9. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, et al (1996). CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. Radiology, 200, 443 - 451.
10. Kim YW, Cha SW, Pyo J, et al (2009). Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study. World journal of surgery, 33(9), 1952 - 1960.
11. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al (2003). Morphologic Predictors of Lymph Node Status in Rectal Cancer with Use of Use of High-Spatial-Resolution MR Imaging with Histopathologic Comparison. Radiology, 227, 371 - 377.
12. Ucar A, Obuz F, Sokmen S, et al (2013). Efficacy of high resolution magnetic resonance imaging in preoperative local staging of rectal cancer. Molecular imaging and radionuclide therapy, 22(2), 42 - 8.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT KHỐI TÁ TỤY MIỆNG NỐI TỤY- DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

ĐÀO QUANG MINH[1], VŨ THÀNH CHUNG[2], VŨ KHANG NINH[2] VÀ CS

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật cắt khối tá tràng, đầu tụy (DPC) là phẫu thuật bao gồm cắt cả khối gồm tá tràng, đầu tụy, đường mật chính, túi mật, một phần dạ dày và đoạn đầu hỗng tràng được Whipple thực hiện thành công lần đầu tiên trên người vào năm 1935[1,2].

Trong cắt khối tá tụy thực hiện miệng nối tụy - ruột (viết tắt PJ: pancreticojejunostomy) là kỹ thuật thông thường được hầu hết các phẫu thuật viên sử dụng. Mặc dù nối tụy - ruột sinh lý hơn nối tụy - dạ dày và được nhiều tác giả sử dụng. Tuy nhiên nhờ những ưu điểm của nối tụy với dạ dày như nhờ acid trong dịch dạ dày có khả năng ngăn ngừa quá trình hoạt hoá các men của tụy, dễ dàng thực hiện khâu nối, sonde dạ dày giúp miệng nối được giảm áp. Khi có biến chứng xuất huyết tiêu hóa thì có thể điều trị bảo tồn bằng hút, rửa qua sonde dạ dày, cầm máu qua nội soi dạ dày,…Vì vậy phương pháp nối tụy - dạ dày sau cắt khối tá tràng đầu tụy ngày càng phổ biến hơn với tỉ lệ biến chứng và tử vong sau phẫu thuật thấp.

Từ 2016 đến nay bệnh viện Thanh Nhàn đã thực hiện kỹ thuật này trên 15 trường hợp và đạt kết quả tốt.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

15 bệnh nhân được chỉ định cắt khối tá tụy và được áp dụng phương pháp lập lại lưu thông tiêu hóa tụy dạ dày tại khoa Ngoại tổng hợp bệnh viện Thanh Nhàn từ 1/2016 - 12/2018.

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu hồ sơ bệnh án.

Chỉ tiêu nghiên cứu trước mổ: Bao gồm giới, tuổi, chỉ số BMI, phân loại nguy cơ theo Hiệp hội hồi sức Mỹ (ASA).

Chỉ tiêu nghiên cứu trong mổ: lượng máu mất, lượng máu và huyết tương truyền, thời gian mổ, số lượng hạch nạo vét được.

Chỉ tiêu nghiên cứu sau mổ: thời gian nằm viện, biến chứng sau mổ (theo phân loại Clavien - Dindo), biến chứng rò tụy, rò mật, chậm lưu thông dạ dày.

Kỹ thuật

Thực hiện cắt khối tá đầu tụy trình tự các bước theo phương pháp Whipple kinh điển hoặc cải tiến. Miệng nối tụy dạ dày: mỏm tụy được nối vào mặt sau dạ dày, mở mặt trước dạ dày dài khoảng 5cm, qua mặt trước dạ dày tiếp tục mở mặt sau dạ dày kích thước vừa đủ với kích thước mỏm tụy, không nên mở quá rộng hoặc quá hẹp, trung bình 2,5 - 3cm, khâu 2 lớp mũi rời bằng chỉ monoxyl 3 - 0: lớp ngoài khâu thanh mạc cơ của dạ dày với nhu mô tụy, lớp trong khâu lớp toàn thể với nhu mô tụy ở phía trong niêm mạc của dạ dày, miệng nối tụy dạ dày cách miệng nối vị tràng ít nhất là 6cm, miệng nối mật ruột tận bên, miệng nối vị tràng tận bên, mặt trước dạ dày được khâu vắt một lớp bằng chỉ vicryl 2 - 0, đặt một dẫn lưu dưới gan và luôn luôn mở thong hỗng tràng để nuôi dưỡng.

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung

Trong 15 bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối tá tụy miệng nối tụy dạ dày có 9 nam và 6 nữ, tuổi trung bình 56,1 (24 - 75 tuổi), tiền sử có 4 bệnh nhân đái tháo đường, 3 bệnh nhân có bệnh lý tụy mạn tính (sỏi tụy, viêm tụy mạn).

Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng cơ năng: đau bụng (73,3%), ăn kém (80%) là các triệu chứng thường gặp.

Triệu chứng toàn thân và thực thể: vàng da (60%); gan to (13,3%); túi mật to (40%).

Đặc điểm phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật trung bình là 315 phút tương đương các tác giả khác.

Thời gian thực hiện miệng nối tụy - dạ dày trung bình là 25,5 phút.

[1] PGS.TS. Bệnh viện Thanh Nhàn, Hà Nội

[2] BS. Bệnh viện Thanh Nhàn, Hà Nội

Máu truyền trong phẫu thuật: 13.3% BN thấp hơn các tác giả khác.

Kết quả điều trị

Kết quả điều trị sớm

Diễn biến bệnh: thời gian trung tiện trung bình là 90,4 giờ. Thời gian rút sonde dạ dày trung bình là 6,4 ngày. Thời gian rút dẫn lưu trung bình là 11,1 ngày. Kết quả này phù hợp với các tác giả khác.

Điều trị: 100% BN được truyền đạm; 48,3% được truyền albumin và 20% BN dùng Sandosteron. Thời gian sử dụng kháng sinh trung bình là 10,3 ngày. Thời gian nằm viện trung bình là 12,3 ngày.

Sinh hóa máu sau phẫu thuật: bilirubin, SGOT, SGPT của BN giảm hơn nhiều so với trước phẫu thuật.

Biến chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ
Xuất huyết tiêu hóa	2	13,3%
Rò tụy	1	6,7%
Rò mật	0	0
Chậm lưu thông dạ dày	0	0
Chảy máu trong ổ bụng	0	0
Áp xe tồn dư	1	6,7%
Nhiễm trùng vết mổ	2	13,3%
Viêm phổi	1	6,7%

Bảng 1. *Biến chứng sau phẫu thuật*

Nhận xét: Có 6,7% rò tụy, 13,3% xuất huyết tiêu hoá, 6,7% có áp xe tồn dư. Tất cả các biến chứng ở mức độ I, II. Tỷ lệ biến chứng chung là 33,3%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn hoặc tương đương với các tác giả khác như Bratch (34,3%); DeOlivera (58,5%); Fang (45,1%); O'Neil (34%). Hồ Văn Linh (31%)

Xuất huyết tiêu hóa (13,3%) điều trị bảo tồn qua hút sonde dạ dày bằng huyết thanh ấm; 1 BN phải truyền 10 đơn vị hồng cầu khối, 7 đơn vị plasma và 2 đơn vị tiểu cầu máy. Chúng tôi chưa thấy có tác giả nào đưa ra tiêu chuẩn cụ thể để chỉ định mổ lại. Theo chúng tôi nếu truyền máu và theo dõi dịch qua sonde dạ dày mà chảy máu tăng, hematocrite giảm thì nên mổ lại để kiểm tra. Điều quan trọng nhất để giảm biến chứng xuất huyết tiêu hoá là phải cầm máu kỹ diện tụy, không nên đốt điện mà phải sử dụng khâu cầm máu và nên kiểm tra kỹ miệng nối tụy - dạ dày khi làm miệng nối dạ dày - hỗng tràng.

Rò tụy 6,7%, đều ở mức độ A về mặt lâm sàng, đây là tỉ lệ rò tụy thấp so với nghiên cứu của Aranha (13,6%); Arnaud (13%)

Chẩn đoán giải phẫu bệnh sau phẫu thuật: u bóng Vater 26.7%; ung thư tụy 13.3%; ung thư phần thấp OMC 13.3%; viêm tụy mạn 26,7%. Các tổn thương lành tính khác chiếm 20%.

Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị

Các yếu tố cận lâm sàng như hồng cầu, protein máu thấp, albumin máu thấp ảnh hưởng đến biến chứng chung.

Tỉ lệ biến chứng chung ở nhóm bệnh nhân có nhu mô tụy xơ cao hơn so với nhóm có nhu mô tụy bình thường. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả như Shinchi, Fang,...

Octreotid, truyền máu sau phẫu thuật có vai trò quan trọng để điều trị các biến chứng, đặc biệt BN có biến chứng chảy máu hoặc rò tụy. Alghamdi (2007) thấy là việc sử dụng octreotide có liên quan với một tỉ lệ giảm đáng kể rò tụy sau phẫu thuật tụy.

Kết quả xa

Chúng tôi đang theo dõi, hiện có 3 bệnh nhân trong nhóm ung thư tụy đã tử vong.

BÀN LUẬN

Kỹ thuật nối tụy vào mặt sau dạ dày được Waugh và Clagette thực hiện lần đầu tiên trên người vào năm 1946, Mackie (1975) vàDelcore (1990). Theo lý thuyết, kỹ thuật này có một số ưu điểm là: miệng nối tụy dạ dày dễ thực hiện, dịch tụy bị bất hoạt trong môi trường acid của dạ dày, giảm số miệng nối trên một quai hỗng tràng và dạ dày thì được giảm áp liên tục nhờ sonde dạ dày[2]. Mason GR (1999), nghiên cứu tổng kết 614 trường hợp nối tụy dạ dày sau cắt khối tá đầu tụy, thấy rằng tỉ lệ dò tụy là (5%)[8], Wen - Liang Fang (2007), nghiên cứu trên 377 BN cắt khối tá đầu tụy, trong đó188 BN nối tụy hỗng tràng và189 BN nối tụy dạ dày, kết quả tỉ lệ tử vong, biến chứng chung và dò tụy là (8,9%), (56,4%) và (17,6%) ở nhóm nối tụy hỗng tràng so với (2,1%), (33,9%) và(3,7%) ở nhóm nối tụy dạ dày[9]. Tuy nghiên, Yeo CJ (1995), nghiên cứu trên 145 BN bao gồm 72 nối tụy hỗng tràng và 73 nối tụy dạ dày, ông cho rằng hai kỹ thuật này không khác nhau có ý nghĩa về tỉ lệ tử vong, biến chứng chung.

KẾT LUẬN

Phẫu thuật cắt khối tá tụy miệng nối tụy dạ dày thực hiện tại Bệnh viện Thanh Nhàn bước đầu đạt nhiều kết quả khả quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hoàng Định, Nguyễn Minh Hải, Nguyễn Thanh Sơn, Đỗ Quang Huy (2002). "So sánh nối tụy - dạ dày và nối tụy - hỗng tràng trong phẫu

thuật cắt bỏ khối tá tụy". Y Học TP. Hồ Chí Minh, 6(2) tr: 177 - 183.

2. Nguyễn Minh Hải, Lâm Việt Trung, Hồ Sỹ Minh (2004). Phẫu thuật cắt khối tá tụy cho bệnh lý đầu tụy và quanh nhú vater tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong 6 năm (1997 - 2003): 101 trường hợp. Y học TP. Hồ Chí Minh, 8(3), tr: 113 - 118.
3. Trịnh Hồng Sơn, Phạm Thế Anh, Nguyễn Hoàng (2009). "Nên nối tụy dạ dày hay nối tụy ruột trong cắt khối tá tụy". Y học thực hành, 678, tr: 13 - 15.
4. A.N Kingsnorth (1994). "Safety and function of isolated Roux loop pancreaticojejunostomy after Whipple's Pancreaticoduodenectomy". Ann R Coll Surg Engl, 76, tr: 175 - 179.
5. Allen O. Whipple. William Barclay Parsons and Clinton R. Mullins (1935). "Treatment of carcinoma of the ampulla of vater". Annals of Surgery, tr 763 - 779.
6. Charles J. Yeo (1995). "Pancreaticogastrostomy and Whipple procedure: radiographic appearance and complications". Radiology, 196, tr: 251 - 255.
7. Christoph Ansorge (2013). "Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy". Karolinska Institutet, tr: 25 - 27.
8. Feng Zhu & Min Wang & Xin Wang et al (2013). "Modified Technique of Pancreaticogastrostomy for Soft Pancreas with Two Continuous Hemstitch Sutures: A Single-Center Prospective Study". J Gastrointest Surg, 17, tr: 1306.
9. Wen - Liang Fang (2007). "Comparison Between Pancreaticojejunostomy and Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy". J Formos Med Assoc, 106(9), tr: 717 - 727.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U GAN NGUYÊN PHÁT BẰNG SÓNG CAO TẦN DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA PHẪU THUẬT NỘI SOI VÀ SIÊU ÂM TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

ĐÀO QUANG MINH[1], VŨ THÀNH CHUNG[2], TRẦN TRUNG KIÊN[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị u bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Thanh Nhàn.*

Đối tượng và phương pháp*: Mô tả hồi cứu trường hợp ung thư gan nguyên phát, đa ổ và kích thước lớn được điều trị bằng nhiệt sóng cao tần đa điện cực tại bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2018.*

Kết quả: *Trong 30 trường hợp nhóm nghiên cứu có 22 trường hợp phẫu thuật nội soi, 08trường hợp hợp RFA qua siêu âm. 08 trường hợp can thiệp phối hợp.100% vùng đốt bao trùm toàn bộ khối u trên CT scaner.Tỷ lệ có tai biến là 13,3%. Có 2/30 trường hợp phát hiện tái phát sau 6 tháng. Thời gian sống trung bình: 12,9 ± 5,3 tháng.*

Kết luận: *Đốt nhiệt u bằng sóng cao tần là phương pháp khả thi cho các trường hợp ung thư tế bào gan không còn chỉ định phẫu thuật. Nó đã và đang ngày càng được áp dụng rộng rãi ở nước ta trong điều trị ung thư tế bào gan từ các bệnh viện tuyến tỉnh đến trung ương.*

Từ khóa: *Ung thư tế bào gan, đốt nhiệt sóng cao tần.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan, chủ yếu là ung thư biểu mô tế bào gan (gọi tắt là ung thư tế bào gan - UTTBG), là một trong những loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ ba, sau ung thư phổi và ung thư dạ dày. Việt Nam nằm trong số những quốc gia có tỷ lệ mắc UTTBG cao nhất thế giới.

UTTBG là loại ung thư có tiên lượng xấu, phần lớn số trường hợp phát hiện bệnh ở giai đoạn tiến triển hoặc giai đoạn muộn, không phù hợp với các phương pháp điều trị triệt căn như phẫu thuật cắt gan, ghép gan. Cho tới nay, phẫu thuật vẫn được xem là phương pháp điều trị tối ưu cho UTTBG. Tuy nhiên phương pháp này chỉ có thể áp dụng cho khoảng 20 - 30% số trường hợp tại thời điểm chẩn đoán. Do vậy phần lớn bệnh nhân HCC được điều trị bằng các phương pháp không phẫu thuật. Trong đó các phương pháp loại bỏ khối u bằng tác nhân vật lý, hóa học được sử dụng rộng rãi.

Năm 1993 Rossi báo cáo lần đầu tiên phương pháp điều trị khối u gan bằng đốt sóng cao tần qua da dưới hướng dẫn của siêu âm. Nghiên cứu khác của Bilchik 2001 chỉ ra rằng đốt gan kết hợp phẫu thuật mở hoặc nội soi cho những bệnh nhân có khối u gan đa ổ, kích thước lớn sẽ đạt hiệu quả tối ưu. Tháng 8/2002 tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai, phương pháp điều trị ung thư gan bằng nhiệt sóng cao tần được tiến hành cho khá nhiều bệnh nhân. Tháng 3/2003, Lê Lộc thực hiện điều trị khối u gan và di căn gan lên tới trên 10cm bằng RFA qua mổ mở không có biến chứng, đạt kết quả tốt[1,2,3,4].

Bệnh viện Thanh Nhàn đã ứng dụng sóng cao tần điều trị u gan và di căn gan qua da dưới hướng dẫn của siêu âm và kết hợp phẫu thuật từ năm 2010 bước đầu cho kết quả khả quan. Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị u bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ 01/2016 - 12/2018.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Gồm 30 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, đa ổ và kích thước lớn được điều trị đốt khối ung thư gan bằng nhiệt sóng cao tần đa điện cực kết hợp với phẫu thuật tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2018.

[1] PGS.TS. Giám Đốc Bệnh viện Thanh Nhàn, Hà Nội

[2] BSCKII. Bệnh viện Thanh Nhàn, Hà Nội

[3] BS. Bệnh viện Thanh Nhàn, Hà Nội

Mẫu nghiên cứu gồm

Nhóm 1: Các trường hợp được điều trị bằng sóng cao tần kết hợp siêu âm.

Nhóm 2: Các trường hợp điều trị bằng sóng cao tần kết hợp phẫu thuật nội soi.

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang, không đối chứng.

Các số liệu xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

Thời gian sống thêm được tính theo phương pháp Kaplan - Meier.

KẾT QUẢ

Đặc điểm RFA

Bảng 1. *Cách thức tiếp cận u*

Cách thức	N	%
RFA qua NS	08	26,7
RFA qua SA	21	70,0
RFA mở (SA)	01	3,3
∑	**30**	**100**

Bảng 2. *Can thiệp phối hợp*

Can thiệp	N	%
Cắt túi mật	03	10
Mở OMC lấy sỏi	02	6,7
Dẫn lưu túi mật	05	16,7
Cầm máu khối u gan vỡ	01	3,3

Bảng 3. *Thay đổi u trên CTScanner sau đốt*

Chỉ số	N	%
Vùng đốt bao trùm ngoài khối u > 1cm	25	62,5
Vùng đốt bao trùm khối u	15	37,5
Vùng đốt bao không bao trùm hết khối u	00	00
∑	**40**	**100**

Bảng 4. *Tai biến của RF*

Tai biến	N	%
Chảy máu	02	6,7
Thủng tạng rỗng	00	00
Tràn dịch màng phổi	01	3,3
Vỡ u	00	00
Suy gan	01	3,3

Kết quả tái khám và thời gian sống sau mổ

Bảng 5. *Kết quả cắt lớp vi tính*

Hình ảnh	N		%	
	1 tháng	3 tháng	1 tháng	3 tháng
Vùng hoại tử vượt quá u 1m	21	16	70	69,6
Vùng hoại tử không vượt quá u	09	07	30	30,4
Còn u chưa hoại tử	00	00	00	00
N	**30**	**23**	**100**	**100**

Bảng 6. *Thời gian sống sau mổ*

Thời gian	N	%
<3 tháng	00	00
3 - 6 tháng	02	6,7
6 - 12 tháng	09	30,0
>12 tháng	19	63,3
Trung bình	**12,9 tháng**	

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi chia làm 2 nhóm là nhóm PTNS (26,7%) và nhóm RFA qua siêu âm có navigation 21/30 trường hợp (70%), có một trường hợp nội soi chuyển mở vì tình trạng ổ bụng dính. Theo nghiên cứu của tác giả Zenichi Morise (2014) có 34 trường hợp RFA qua nội soi thời gian sống trung bình 16,9 ± 8,3 tháng, không có tử vong liên quan đến các biến chứng phẫu thuật, sống thêm 14,7 ± 6,9 tháng, tỷ lệ tái phát trong gan 61,8%. Phẫu thuật nội soi RFA là phương pháp xâm lấn tối thiểu ít gây rối loạn chức năng gan[5].

Có 22 khối u chỉ với một lần RF chiếm 55%, 13 khối u với 2 lần RF (32,5%), tỷ lệ nhóm u có từ 3 lần RF là 12,5% đây là các khối u lớn. Theo nghiên cứu của tác giả Yamakado K. Nakasuka A (2003) thì với u có kích thước từ 5 - 7cm cần ít nhất 2 lần đốt để đảm bảo vùng hoại tử vượt quá u ngay cả với kim đa điện cực[6].

Thời gian RF trung bình của nhóm u dưới 5cm là 18 ± 2,3 phút, nhóm u 5 - 7cm là 25 ± 5,1 phút và nhóm u trên 7cm là 33 ± 6.4 phút. Tác giả Shiina S, Teratani T (2005)với 52 trường hợp có khối u dưới 5cm, nhiệt độ tối đa thường duy trì trong 8 phút 1 lần và tiếp tục đốt sóng sau khi rút kim lên 1,5cm, thời gian đốt sóng trung bình là 14,1 ± 8,2 (8 - 48 phút). So với các tác giả khác thời gian trung bình của chúng tôi thấp hơn do sử dụng đầu đốt đa điện cực.

Trong 8 trường hợp có can thiệp phối hợp, 02 trường hợp có sỏi mật được cắt túi mật mở ống mật chủ lấy sỏi dẫn lưu Kehr, 05 trường hợp xơ gan Child B có vàng da tăng Bilirubin trước mổ nhiều chúng tôi chủ động dẫn lưu túi mật để giảm nguy cơ ứ mật gây suy gan. Ngoài ra có 1 trường hợp u gan vỡ trên nền gan xơ Child B không thể cắt gan chúng tôi phẫu thuật cầm máu và đốt u gan, nhận xét trong mổ cho thấy RFA không những làm đông vón mô u mà còn giúp tăng khả năng cầm máu.

Theo các tác giả Murakami T., Imai Y., Okada M., et al. (2011) chụp cắt lớp vi tính thường được tiến hành ngay sau khi đốt nhiệt và ở các thời điểm sau 1, 3, 6, 9, 12 tháng trong năm đầu tiên, 6 tháng 1 lần ở những năm sau. Tuy vậy nhằm đánh giá sớm hiệu quả điều trị các trường hợp được chụp CT Scanner sau khi đốt sóng cao tần 5 ngày. Có 18 trường hợp (60%) không ngấm thuốc, vùng đốt bao trùm ngoài khối u và 12 trường hợp (40%) vùng đốt bao trùm hết khối u[7].

Tỷ lệ tai biến của hai nhóm phẫu thuật mở và phẫu thuật nội soi là không có sự khác biệt, có 2 trường hợp chảy máu trong bao gan chiếm 6.7%, 1 trường hợp bị tràn dịch màng phổi và một trường hợp suy gan. Với trường hợp suy gan trường hợp có kích thước u lớn 9cm vùng trung tâm hạ phân thùy 8a và 8b, chúng tôi phải thực hiện RF 3 lần. Sau mổ 1 ngày ALT, AST tăng cao trên 800U/ml, bilirubin tăng >400µmol/l, Prothrombin giảm dưới 30%. Trước mổ trường hợp có xơ gan Child B nhưng các chỉ số chỉ dao động dưới 10% quanh ngưỡng. Nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long với 105 trường hợp RF thì có 5 trường hợp có tai biến tỷ lệ 5%, trong đó có trường hợp bị áp xe gan.

Koda M, Ueki M và cộng sự (2004) đã đốt sóng 3554 khối u cho 2320 trường hợp cho thấy tỉ lệ tai biến là 2,2%, bao gồm sốc nhiễm khuẩn, thủng ruột, suy tạng và chảy máu. Tỷ lệ tử vong là 0,3%. Tỷ lệ tai biến của tác giả Riccardo L (Italia) điều trị cho 187 trường hợp và Curley S với 304 trường hợp là 2%[8].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Hechelhammer L và CS trên 137 trường hợp UTTBG (kích thước u trung bình 6,36 ± 1,1cm) đạt đáp ứng hoàn toàn đốt u bằng sóng cao tần theo dõi sau 5 năm thấy tỷ lệ sống thêm không tái phát chỉ có 8,9%. Tỷ lệ tái phát tại chỗ là 48/137 (35,1%), tỷ lệ tái phát khối mới là 39/137 (28.5%) với thời gian tái phát trung bình 13 tháng (4 - 32 tháng). Đặc biệt tái phát tăng cao ở các trường hợp có u gan >5cm trước điều trị[9].

Về cắt lớp vi tính: Tại thời điểm 1 tháng tái khám có đủ 30 trường hợp được chụp thì có 21 trường hợp hoại tử vượt quá u (70%), 9 trường hợp (30%) hoại tử khối u, không có trường hợp nào còn u. Tại thời điểm 3 tháng sau ra viện chúng tôi chưa thấy xác nhận hình ảnh cắt lớp về sự xuất hiện của u gan tái phát hay u mới. Tại thời điểm 6 tháng chúng tôi phát hiện thấy khối u ở 2 trường hợp, trường hợp thứ nhất u có kích thước 12mm x 9mm ở hạ phân thùy 4 trong khi khối u cũ ở hạ phân thùy 8, trường hợp thứ hai u có kích thước 8mm x 13mm, ở hạ phân thùy 5 và u cũ ở hạ phân thùy 4. Các trường hợp này được điều trị giảm nhẹ và điều trị bổ trợ. Về nguyên nhân tái phát cả hai trường hợp này đều có xơ gan do viêm gan, một trường hợp viêm gan B và một trường hợp viêm gan B, C kết hợp.

Theo tác giả Dhanasekaran R có 34 trường hợp RF qua nội soi thời gian sống trung bình 16,9 ± 28,3 tháng, không có tử vong liên quan đến các biến chứng phẫu thuật, sống thêm 14,7 ± 6,9 tháng, tỷ lệ tái phát trong gan 61.8%[10].

Nghiên cứu của các tác giả Prajapati HJ (2012) RFA122 lần với ung thư gan nguyên phát không cắt được từ tháng 04/1997 - 2/2006. Thời gian từ khi chẩn đoán đến khi thực hiện RF là 2 tháng (1 - 4.2), thời gian sống trung bình kaplan-meier là 26 tháng trong đó Child A là 28 tháng, Child B là 15 tháng, Child C là 05 tháng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống trung bình sau mổ là 12.9 ± 5.3 tháng, ngắn nhất là 4.5 tháng. Có 2 trường hợp (6.7%) thời gian sống từ 3 - 6 tháng, 6 trường hợp (20%) từ 6 - 12 tháng, 13 trường hợp (43.3%) trên 12 tháng.

KẾT LUẬN

Kết quả sống thêm lâu dài là tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của một phương pháp điều trị trong ung thư. Đối với ung thư tế bào gan phẫu thuật cắt gan hoặc ghép gan vẫn là phương pháp điều trị tối ưu nhất mang lại hiệu quả sống thêm cho người bệnh. Tuy nhiên số trường hợp phù hợp với các chỉ định điều trị này còn thấp chính vì vậy, đốt nhiệt u bằng sống cao tần là phương pháp khả thi cho các trường hợp ung thư tế bào gan không còn chỉ định phẫu thuật. Thực tế phương pháp phẫu thuật đốt nhiệt u bằng sóng cao tần đã và đang ngày càng được áp dụng rộng rãi ở nước ta trong điều trị ung thư tế bào gan từ các bệnh viện tuyến tỉnh đến trung ương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, et al (1996). Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. AJR 167: 759 - 68.

2. Bilchik AJ, Rose DM, Allegra DP, Bostick PJ, Hsueh E, Morton DL (1999). Radiofrequency ablation: a minimally invasive with multiple applications. Cancer J Sci Am 5:356 - 61.

3. Lê Lộc, PhanThanh Hải (2004). Bước đầu điều trị ung thư gan nguyên phát và thứ phát bằng Radiofrequency. Y học Việt nam 297. 19 - 23.

4. Lê Lộc, Hoàng Trọng Nhật Phương. (2007), Đốt nhiệt cao tần trên đường cắt gan ung thư làm giảm lượng máu mất trong mổ. Tạp chí Gan mật Việt nam sè 1-2007. 54 - 58.

5. Zenichi Morise (2014), "Recent advances in the surgical treatment of hepatocellular carcinoma", World Journal of Gastroenterology. 20(39), pp. 14381 - 1392.

6. Yamakado K. Nakasuka A et al (2003). Combination therapy with radiofrequency ablation and transcatheter chemoembolization for the treatmenf of hepatocellular carcinoma: Short term recurrences and survival. Oncology. 11: 105 - 109.

7. Murakami T., Imai Y., Okada M., et al. (2011), "Ultrasonography, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Hepatocellular Carcinoma: Toward Improved Treatment Decisions", Oncology, 81(s1), pp. 86 - 99.

8. Koda M, Ueki M (2004). The influence on liver parenchymal function and complications of radiofrequency ablation or the combination with transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Hepatology Research. 29. 18 - 23.

9. Hechelhammer L., Pfiffner R., Marincek B., Pfammatter T. (2008). Ablation percutanée par radiofréquence de tumeurs du foie, du rein et des poumons. Forum Med Suisse 8(38): 710 - 712.

10. Dhanasekaran R., Kooby DA., Staley CA, et al. (2009), "Prognostic factors for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization with doxorubicin drug-eluting beads: a preliminary study", Hpb, 12(3), pp. 174 - 180.

PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TRỰC TRÀNG BẢO TỒN CƠ THẮT KIỂU SCHIESSEL.R ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG THẤP TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN - HÀ NỘI

NGUYỄN VĂN TRƯỜNG[1], ĐÀO QUANG MINH[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng thấp kiểu Schiessel.R tại bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội từ tháng 01/2016 đến 06/2019.*

Phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang.*

Kết quả và bàn luận: *Nghiên cứu 37 trường hợp ung thư trực tràng thấp được thực hiện phẫu thuật nội soi. Tỷ lệ nam/nữ = 1.64, tuổi trung bình là 67.4 ± 11.2, hay gặp nhất trong nhóm trên 60-80 tuổi. Triệu chứng lâm sàng đa dạng, không đặc hiệu. Chất chỉ điểm ung thư CEA chỉ tăng ở 43.2%, CA 199 tăng ở 59.5% số trường hợp. Tỷ lệ u sùi và loét chiếm đa số 89.2%, CT và MRI đánh giá mức độ xâm lấn cơ thắt trong 59.4% và di căn xa 5.4%. Hạch kích thước trên 10mm có nguy cơ di căn trên 74.1%. Tạo hình đại tràng 70.3% các trường hợp, điểm Wexner sau mổ trung bình là 8.1 ± 4.35, Kirwan I, II chiếm 75.5%.*

Kết luận: *Phẫu thuật nội soi bảo tồn cơ thắt kiểu Schiessel.R điều trị ung thư trực tràng thấp là khả thi và ưu điểm.*

Từ khóa: *Phẫu thuật nội soi, trực tràng thấp, tạo hình đại tràng, vét hạch.*

ABTRACT

Laparoscopic for low rectal cancer by schiessel.r type at Thanh Nhan - Ha Noi Hospital

Objectives*: To evaluate the results of laparoscopic for low rectal cancer by Schiessel.R type at Thanh Nhan hospital from January 2016 to June 2019.*

Research method*: descriptive retrospective study.*

Results and Discussion*: 37 cases of rectal cancer were performed in laparoscopy. Rate of male/ female = 1.64, Average age was 67.4 ± 11.2, the most common in the group over 60 - 80 years old. Various clinical symptoms, not specific. The incidence of CEA was only increased in 43.2% of cases, CA199 59.5%. The incidence of tumors and ulcers was 89.2%, CT and MRI were 59.4% and 5.4%, respectively. Lymph nodes over 10mm have a 70.2% risk of metastasis. Colon formation 70.3% of cases, postoperative Wexner points average 8.1 ± 4.35, Kirwan I, II accounted for 75.5%.*

Conclusion*: Laparoscopic for low rectal cancer by Schiessel.R types is feasible and beneficial.*

Key words*: Laparoscopic, rectum, lymph node, pouch, Schiessel.R.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng thấp là bệnh lý ác tính chiếm tỷ lệ cao khoảng 40 - 45% ung thư trực tràng. Điều trị đa mô thức kết hợp phẫu thuật và điều trị bổ trợ, có hoặc không kèm hóa xạ trước mổ. Theo nhiều nghiên cứu hiện nay cho thấy khoảng cách dưới 2cm là không còn tế bào ung thư, đặc biệt một số nghiên cứu khoảng cách này là 1cm, và bảo tồn cơ thắt là một trong bốn mục tiêu quan trọng trong ung thư trực tràng thấp[1].

Chỉ định điều trị ung thư trực tràng thấp phụ thuộc vào mức độ xâm lấn cơ thắt, giai đoạn u và một số yếu tố khác. Các phương pháp phẫu thuật nội soi: cắt trực tràng trước thấp, cực thấp, cắt trực tràng nối đại tràng ống hậu môn bảo tồn cơ thắt, cắt trực tràng kèm cắt cơ thắt trong và cắt bó sâu cơ

[1] ThS. Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội

[2] PGS.TS. Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội

thắt ngoài, phẫu thuật Miles… chỉ định tùy theo mức độ xâm lấn khối u.

Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng thấp đã được thực hiện tại nhiều nơi trên thế giới cũng như tại Việt Nam. PTNS đã chứng tỏ nhiều ưu điểm đảm bảo về mặt ung thư, ít xâm lấn, giúp nhanh hồi phục sau mổ. Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội đã triển khai phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng thấp trong 5 năm qua, đã đạt được kết quả đáng khích lệ. Trong nghiên cứu này chúng tôi thực hiện phẫu thuật Schielssel.R cắt gian cơ thắt, lấy bỏ cơ thắt tròn bảo tồn cơ thắt ngoài cho các trường hợp u thực tràng thấp tại bệnh viện, với mục tiêu: *"Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi bảo tồn cơ thắt kiểu Schiessel.R điều trị ung thư trực tràng thấp tại bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội".*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: Gồm 37 trường hợp được chẩn đoán ung thư trực tràng thấp, được phẫu thuật nội soi tại bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội, từ 01/2016 đến 06/2019.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, theo dõi dọc không đối chứng.

Các chỉ số nghiên cứu: Đặc điểm chung, triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, các phương pháp phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, biến chứng trong mổ, biến chứng sau mổ, số hạch di lấy được, tỷ lệ di căn hạch, tỷ lệ tái phát…

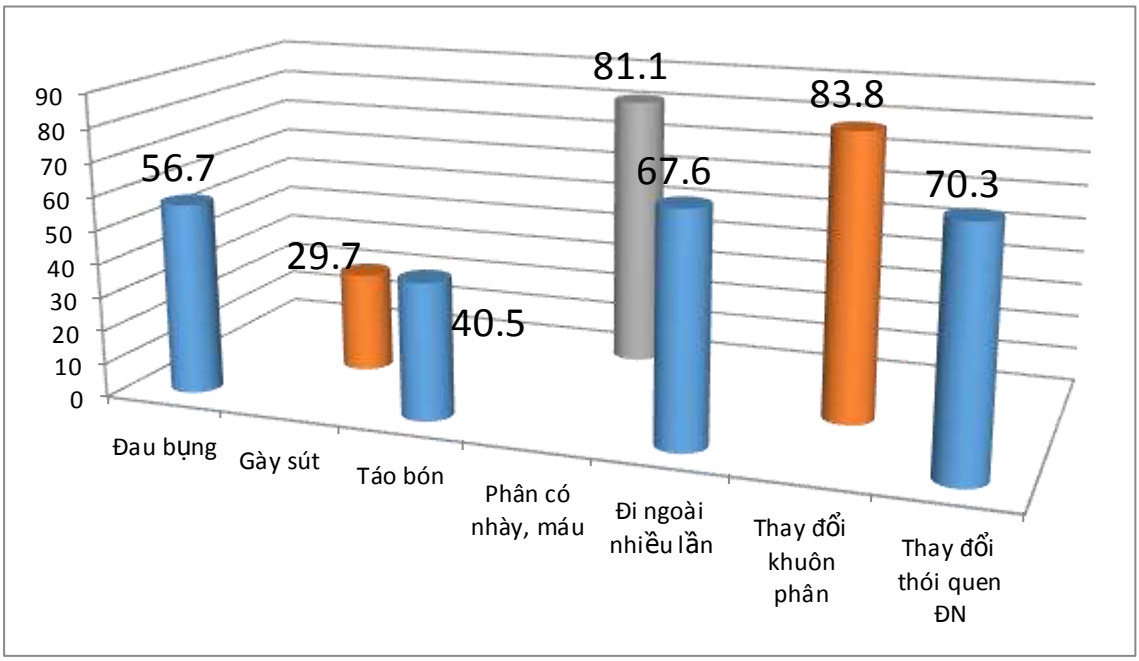
Kết quả tái khám sau mổ: Các trường hợp được điều trị bổ trợ sau mổ, tái khám 3 tháng một lần, đánh giá các chỉ số theo mẫu nghiên cứu.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Về tuổi giới

Giới / Tuổi	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
< 40 tuổi	01	2.7	01	2.7
40-60	08	21.6	04	10.9
60-80	13	35.1	09	24.3
> 80 tuổi	01	2.7	00	00
∑	23	62.1	14	37.9
Tuổi trung bình	67.4 ± 11.2			

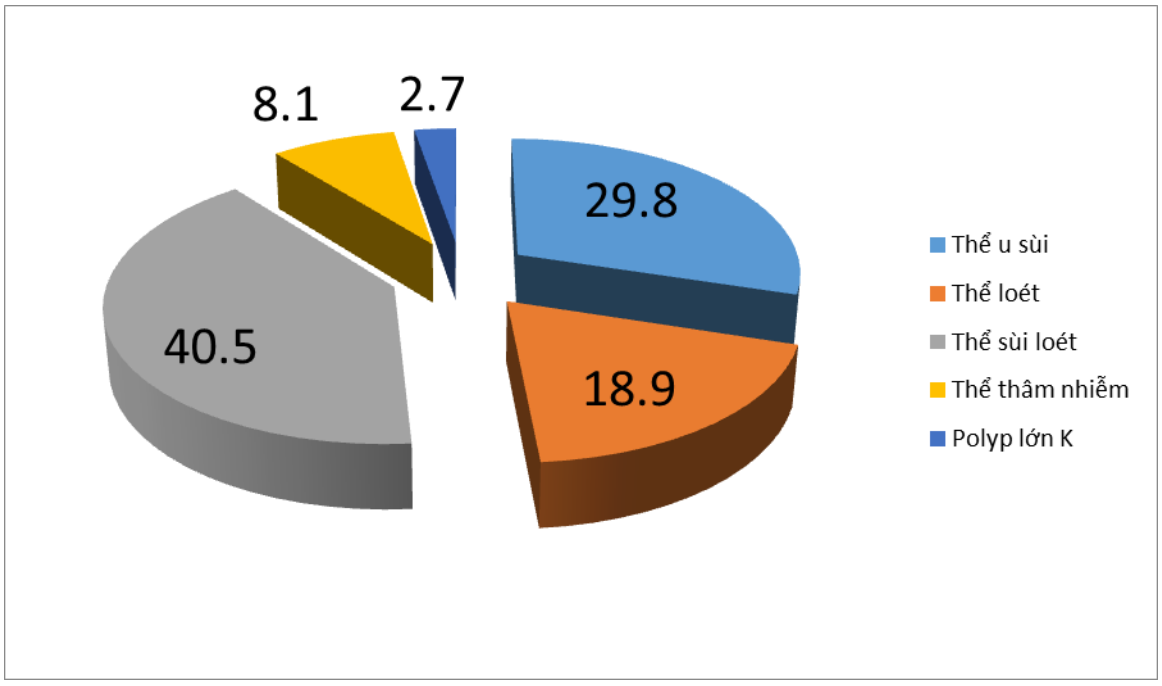
Triệu chứng lâm sàng



Xét nghiệm CEA

Marker	< 5ng/ml		> 5ng/ml	
CEA	n	%	n	%
	21	56.8	16	43.2
CA 199	< 27U/l		> 27U/l	
	15	40.5	22	59.5
CA199 & CEA	Không tăng		Tăng	
	03 (8.1%)		34 (91.5%)	

Nội soi đại trực tràng



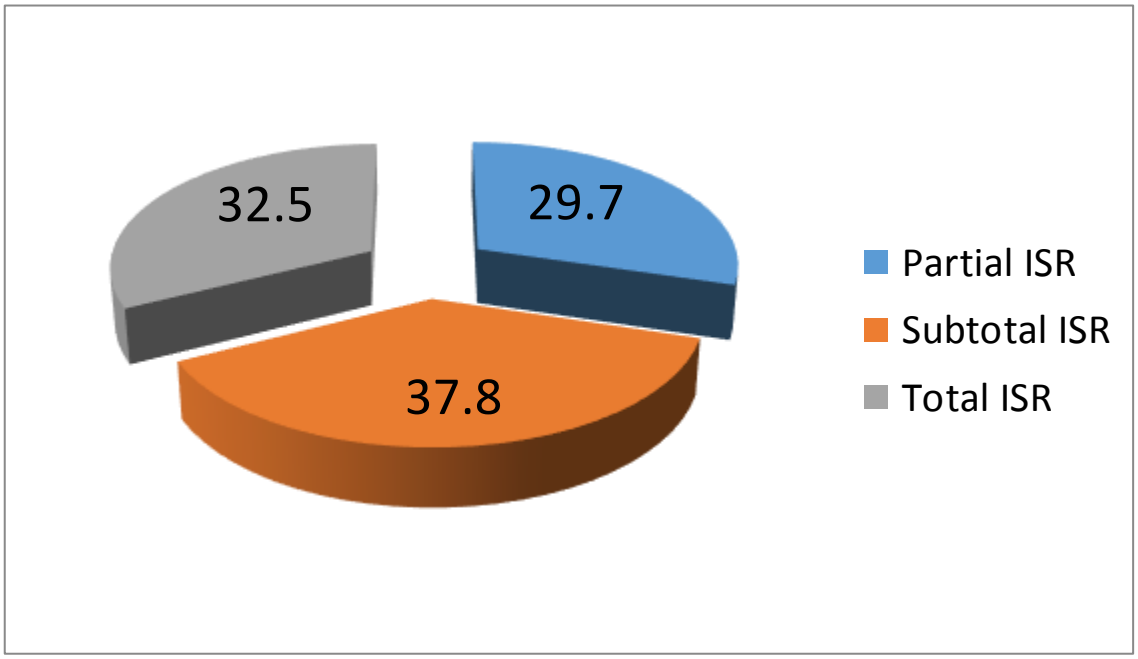
Kết quả CT Scaner và MRI

Tổn thương	n	%
XL không vượt thành TT	34	91.9
XL tổ chức lân cận TT	03	8.1
XL một phần cơ thắt trong	12	32.4
XL bán phần cơ thắt trong	03	8.1
XL hết cơ thắt trong	07	18.9
Hạch quanh trực tràng	16	43.2
Hạch dọc động mạch	08	21.6
Di căn tạng (gan)	02	5.4

Vị trí và mức xâm lấn

Khoảng cách	Ti		T1		T2		T3		∑	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
5 - 6cm	01	2.7	9	24.3	02	5.4	02	5.4	14	37.8
4 - 5cm	00	00	13	35.1	05	13.5	02	5.4	20	54.1
< 4cm	00	00	01	2.7	00	00	01	2.7	03	8.1
∑	01	2.7	23	62.1	08	18.9	05	13.5	37	100

Phương pháp phẫu thuật



Tạo hình đại tràng

Phương pháp	n	%
Không tạo hình	11	29.7
Tạo hình kiểu "J"	19	51.4
Tạo hình kiểu tận bên	07	18.9
∑	37	100

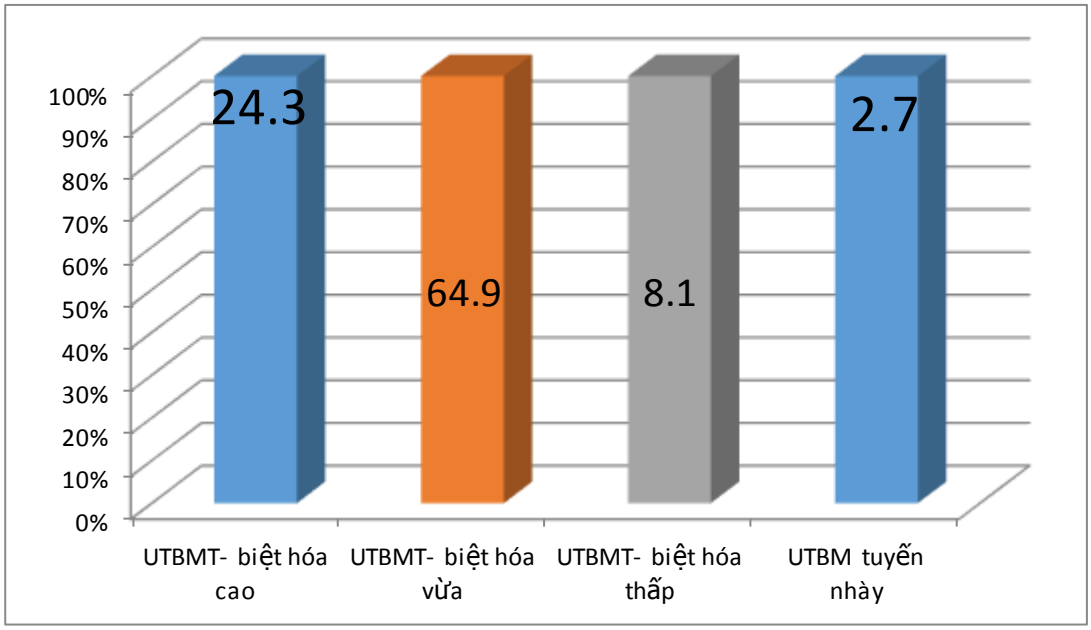
Tai biến trong mổ

Tai biến	n	%
TT phên TT-AĐ	01	2.7
Chảy máu	02	5.4
Tổn thương niệu quản	01	2.7
Tổn thương bàng quang	00	00
Tím quai ruột	01	2.7

Biến chứng sau mổ

Biến chứng	n	%
Bán tắc ruột sau mổ	02	5.4
Nhiễm trùng vết mổ	00	00
Dịch tồn dư	02	5.4
Rò miệng nối	03	8.1
Hoại tử niêm mạc	01	2.7

Kết quả mô bệnh học



Số hạch lấy được và số hạch di căn

Loại u	Nhóm 1		Nhóm 2		Nhóm 3	
Chỉ số	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Số hạch lấy được	232	48.4	201	41.9	46	9.7
Số hạch di căn	21	45.7	18	39.1	07	15.2
Số hạch trung bình	12.7 ± 3.8					
Số hạch di căn trung bình	3.4 ± 1.7					

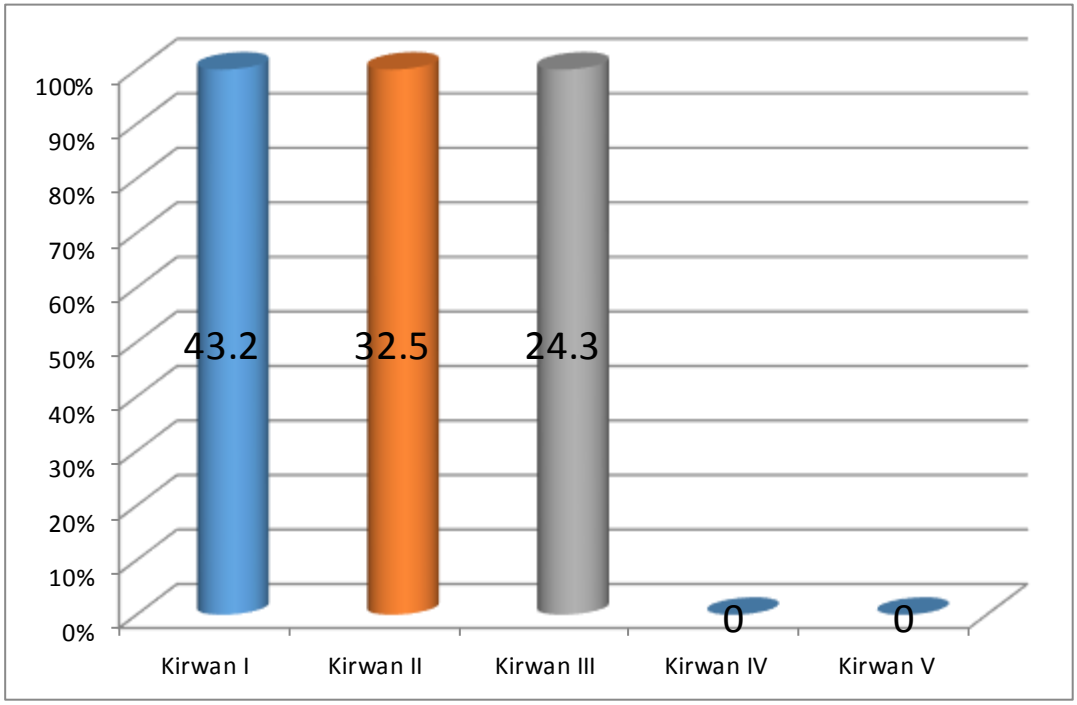
Kích thước hạch

Di căn / Kích thước hạch	Hạch di căn		Hạch không DC		∑
	n	%	n	%	n
< 5mm	07	2.1	322	97.9	329
5 - 0mm	19	15.4	104	84.5	123
> 10mm	20	74.1	07	15.9	27
∑	46	9.6	433	90.4	479

Tỷ lệ tái phát

Tái phát	n	%
Tái phát tại chỗ	01	2.7
Di căn vùng	01	2.7
Di căn xa	01	2.7
∑	**03**	**8.1**

Tiêu chuẩn Kirwan



Thang điểm Wexner

Điểm Wexner	Trước mổ		Sau mổ	
	n	%	n	%
< 5 điểm	24	64.8	21	56.7
5-10 điểm	13	35.2	16	43.3
10 - 20 điểm	00	00	00	00
Trung bình	7.5 ± 3.67		8.1 ± 4.35	

BÀN LUẬN

Về tuổi và giới

Ung thư trực tràng thấp hay gặp ở nhóm trên 60 tuổi, nam giới hay mắc hơn nữ. Nghiên cứu của chúng tôi nhóm trên 60 tuổi chiếm 62.1%, tuổi trung bình của nhóm là 67.4 ± 11.2, tỷ lệ nam/nữ khoảng 1.64. Tác giả Trương Vĩnh Quý nghiên cứu 52 trường hợp tại Bệnh viện TW Huế tỷ lệ trên 60 tuổi là 65.4% và nam/nữ là 1.17[1].

Lâm sàng và cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng đi ngoài phân nhày máu chiếm 81.1%, thay đổi khuôn phân chiếm 83.8% dù đây không phải là triệu chứng đặc hiệu nhưng rất có ích, có tính chỉ điểm trong tầm soát ung thư trực tràng. Các triệu chứng lâm sàng

có tác động lớn tới quyết định nội soi đại trực tràng vì nội soi vẫn là thăm dò có xâm lấn và cần chuẩn bị, thường gây tâm lý ngại thực hiện ở người bệnh. Hiện nay các trường hợp nội soi được thực hiện gây mê, người bệnh đỡ kích thích, đỡ đau và giảm lo âu, sợ hãi khi soi, thuận lợi cho thủ thuật sinh thiết. Tác giả Nguyễn Hoàng Minh, nghiên cứu 96 trường hợp tại bệnh viện K, tỷ lệ phân nhày máu 80.2%, thay đổi khuôn phân 87.5%[2].

Xét nghiệm chất chỉ điểm ung thư CEA, CA199 thực hiện ở tất cả các trường hợp, có 43.2% số trường hợp tăng CEA trên 5ng/ml cho thấy độ nhạy của CEA không cao và thường được dùng để theo dõi sau mổ hơn. CA199 tăng ở 59.5% (22/37) các trường hợp, đặc biệt là mức tăng CA199 thường rõ rệt hơn, tăng trên 20%. Nhưng kết hợp CEA và CA199 cho thấy có 34/37 trường hợp chất chỉ điểm ung thư này tăng cao, như vậy việc kết hợp sẽ cho độ nhạy cao hơn trong chẩn đoán. Tác giả Trần Anh Cường nghiên cứu 116 TH, tỷ lệ tăng CEA đạt 46.6%. Nội soi đại trực tràng: hình ảnh u thể sùi và loét chiếm đa số 89.2% ngoài ra còn gặp ung thư tế bào nhẫn, polyp ung thư hóa. Thể u thâm nhiễm cứng hiếm gặp và khó chẩn đoán, tác giả Trương Vĩnh Quý nghiên cứu 52 trường hợp thì chỉ có 2 trường hợp u thâm nhiễm cứng. Nghiên cứu của tác tác giả Schissel.R thể u thâm nhiễm cứng chỉ khoảng 4 - 5%[1,3].

Chẩn đoán hình ảnh: đối với ung thư trực tràng thực hiện MSCT và MRI thường quy nhằm hai mục tiêu đánh giá mức độ xâm lấn tại chỗ, xâm lấn cơ thắt và mức độ di căn xa, trường hợp có di căn xa có thể làm thêm PET/CT. Tất cả các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi đều được làm MSCT và MRI. Tiêu chuẩn để thực hiện được phẫu thuật Schiessel.R trong nghiên cứu này là u T3, chưa xâm lấn cơ thắt ngoài. Kết quả chẩn đoán hình ảnh cho thấy 8.1% trường hợp có xâm lấn vượt thành trực tràng, tỷ lệ xâm lấn cơ thắt khoảng 69.4%, trong đó xâm lấn một phần cơ thắt trong là chiếm 32.4%, có 18.9% xâm lấn hết cơ thắt. Tỷ lệ phát hiện hạch quanh trực tràng 43.2% và dọc động mạch khoảng 21.6%. Có 2 trường hợp phát hiện di căn gan nhưng tổ chức xung quanh mềm mại khả năng di kiểu nhảy cóc. Tác giả Nguyễn Hoàng Minh nghiên cứu cho thấy MRI có độ nhạy 94.7%, độ đặc hiệu 90.5% trong đánh giá mức độ xâm lấn và di căn hạch[2].

Liên quan vị trí và mức độ xâm lấn: khoảng cách u tới rìa hậu môn được khẳng định qua nội soi và hình ảnh MSCT/MRI, có 14 trường hợp (37.8%) u cách rìa hậu môn 5 - 6cm, 20 trường hợp (54.1%) u cách 4 - 5cm và 3 trường hợp u cách dưới 4cm. Liên quan giữa vị trí u và xâm lấn thì 33 trường hợp u trên 4cm có mức xâm lấn mạnh hơn. Theo tác giả Trần Anh Cường thì u trực tràng cao thì mức xâm lấn, di căn hạch tăng 3.6 lần so với thấp.[3]

Kết quả phẫu thuật

Hiện nay các nghiên cứu cho thấy u trực tràng hiếm khi di căn xuống dưới 2cm, thường di căn ngang nhiều và mức độ xâm lấn cơ thắt sẽ quyết định phương pháp phẫu thuật. Tác giả Akasu T và Cs trong nghiên cứu công bố 2008 tại Nhật Bản cho rằng khoảng cách 1cm vẫn đảm bảo về ung thư học, và mục tiêu đảm bảo chức năng tối đa giúp nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh, đã đến lúc nói không với hậu môn nhân tạo. Tác giả Schissel.R lại dẫn ra những trường hợp làm hậu môn nhân tạo cơ học[4,5]. Do đó vấn đề bảo tồn cơ thắt, bảo tồn chức năng hậu môn tự nhiên dần trở thành mục tiêu hang đầu được xét tới. Tác giả Schiessel.R đã thực hiện khoảng 20 trường hợp cắt u trực tràng thấp khi đã di căn bó sâu cơ thắt ngoài, theo dõi chức năng đại tiện sau mổ 2 năm. Kết quả cho thấy hoàn toàn có thể lấy bỏ bó sâu cơ thắt cơ thắt ngoài mà vẫn đảm bảo chức năng cơ thắt, vì bó nông cơ thắt ngoài là bó chính trong chức năng co thắt của hậu môn. Trong nghiên cứu này phương pháp phẫu thuật được chỉ định dựa vào mức độ xâm lấn khối vào cơ thắt trong chúng tôi lựa chọn các phương pháp khác nhau. Phẫu thuật cắt một phần cơ thắt trong có 11 trường hợp, 14 trường hợp phẫu thuật cắt gần hoàn toàn cơ thắt và 12 trường hợp cắt toàn bộ cơ thắt trong[11].

Về chống căng và giảm áp: Việc phẫu tích cặp cắt động mạch mạc treo tràng dưới sát gốc, giải phóng đại tràng sigmoid trong một số trường hợp là đủ để đưa đại tràng xuống nối tại ống hậu môn, trường hợp đại tràng sigmoid ngắn phải giải phóng hạ đại tràng góc lách sau đó nối với ống hậu môn. Về mở thông hồi tràng ra da giảm áp miệng nối có 1 trường hợp, đây là trường hợp bệnh nhân trẻ 33 tuổi có hóa xạ trị trước mổ, phẫu thuật sau hóa trị 3 tuần nhận xét thấy quai đại tràng có nề nên chúng tôi giảm áp chủ động, nhưng sau đó bệnh nhân vẫn bị biến chứng rò trực tràng âm đạo. Chúng tôi thực hiện dẫn lưu trước xương cùng ra ngoài qua lỗ trocar vùng hố chậu phải 100%. Tác giả Ung Văn Việt nghiên cứu chỉ ra rằng việc dẫn lưu hồi tràng ra da không làm giảm nguy cơ xì bục nhưng có tác dụng làm giảm nguy cơ phải mổ lại khi bị xì bục, giảm mức độ nặng của tình trạng bụng do xì bục. [6]Các yếu tố ảnh hưởng tới miệng nối là khả năng tưới máu miệng nối, sức căng miệng nối, áp lực lòng ống tiêu hóa và một số yếu tố ảnh hưởng như bệnh béo phì, rối loạn chuyển hóa, bệnh hệ thống…

Về tạo hình đại tràng: Yếu tố rất quan trọng đánh giá chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật Schiessel.R là tình trạng đi ngoài của người bệnh,

bao gồm số lần đi ngoài và khuôn phân. Ảnh hưởng đến tình trạng này có nhiều yếu tố cần cân nhắc trước mổ như tần số đi ngoài trước phẫu thuật, áp lực cơ thắt lúc nghỉ hay lúc hoạt động và áp lực trong đại tràng sigmoid. Số lần đi ngoài là yếu tố ảnh hưởng nhiều tới tâm lý người bệnh, do đó tác giả Schiessel.R đưa ra khuyến cáo chủ động tạo hình đại tràng để giảm số lần đi ngoài sau mổ, nâng cao chất lượng cuộc sống ngay sau mổ. Ngoài ra còn 10 yếu tố tác động tới việc tạo hình đại tràng: chiều dài của đại tràng, khả năng tưới máu, chiều dài ống hậu môn, độ dày mạc treo, đường kính khung chậu, áp lực cơ đại tràng, đường kính đại tràng, chức năng cơ thắt trước mổ, kết quả của các phẫu thuật pull-through[4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 29.7% trường hợp không tạo hình đại tràng, 51.4% trường hợp tại hình kiểu "J", có 18.9% tạo hình kiểu tận bên. Với các trường hợp dưới 60 tuổi, có tần suất đi ngoài dưới 2 lần một ngày chúng tôi không thực hiện tạo hình đại tràng mà nối thẳng đại tràng với ống hậu môn.Các trường hợp tại hình đại tràng được chia thành 2 nhóm, tạo hình kiểu "J" và kiểu tận bên, phụ thuộc vào chiều dài đại tràng sau cắt, độ dày mạc treo và đường kính khung chậu. Khi mắc ung thư trực tràng ít nhiều sẽ xảy ra ứ đọng dòng lưu động đại tràng, với hầu hết các trường hợp chúng tôi nhận thấy đường kính đại tràng đều giãn trên 5cm đo đó yếu tố đường kính đại tràng ít tác động tới phương pháp tạo hình trong nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Schissel.R chủ trương tạo hình đại tràng dựa vào chiều dài đại tràng sau cắt so với rìa hậu môn, trên 5cm thì tạo hình "J", dưới 5cm thường rạch dọc khâu ngang[4].

Về tai biến trong mổ: với các tổn thương của niệu quản, bàng quang, phên trực tràng âm đạo hoặc tổn thương tím quai ruột. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp bị chảy máu, 1 trường hợp tổn thương niệu quản, 1 trường hợp có tím quai ruột phải tiến hành giải phóng thêm đại tràng góc lách để hạ xuống thấp. Nghiên cứu của tác giả Mai Đình Điều tỷ lệ biến chứng khoảng 3%, tác giả Portier G và cs thì tỷ lệ tai biến trong mổ dao động 3.6 - 5%. Nghiên cứu này là 8.1%[7,8].

Về biến chứng sau mổ: thường gặp các biến chứng như bán tắc ruột (2 trường hợp), và dịch tồn dư (2 trường hợp) và biến chứng rò miệng nối (3 trường hợp). Biến chứng rò miệng nối là biến chứng rất quan ngại, làm cho người bệnh đối mặt với nguy cơ phải phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo, biến chứng này thường xảy ra ở các trường hợp có dịch tồn dư dẫn lưu không tốt. Chúng tôi xử trí bằng xoay ống dẫn lưu, chọc hút dịch qua siêu âm, tăng cường kháng sinh và hút liên tục dẫn lưu trước xương cùng do cung lượng rò thấp. Một biến chứng có thể gặp sau nối đại tràng ống hậu môn là hoại tử niêm mạc đại tràng tại vị trí nối, chúng tôi gặp 1 trường hợp, phải xử trí làm hậu môn nhân tạo hồi tràng và lấy tổ chức hoại tử[11].

Về mô bệnh học: kết quả mô bệnh học sau mổ đa số là ung thư biểu mô tuyến, với các thể biệt hóa khác nhau, chiếm đa số là thể biệt hóa vừa 64.9%. Các trường hợp đều lấy được trên 12 hạch. Số hạch trung bình lấy được là 12.7 ± 3.8, số hạch di căn là 3.4 ± 1.7. Nhóm u càng cao thì tỷ lệ xâm lấn xung quanh và di căn hạch càng mạnh. Hạch có kích thước trên 10mm thì tỷ lệ bị di căn khoảng 74.1%. Nghiên cứu của tác giả Trần Anh Cường, hạch trên 10mm tỷ lệ di căn 84.4%[3].

Về tái khám: Các trường hợp đều được điều trị bổ trợ sau mổ và tái khám 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng sau mổ. Tái khám bao gồm đánh giá lâm sàng, xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh, MRI sẽ được thực hiện ở tháng thứ 12.

+ Về CEA, CA199: thời điểm 3 tháng còn 24 trường hợp tăng, 6 tháng còn 6 trường hợp tăng, 12 tháng về mức bình thường.

+ Về thang điểm Wexner, Kirwan: Về khả năng tự chủ cơ thắt các trường hợp đều có điểm Kirwan dưới 3 và tốt lên theo thời gian. Điểm Wexner 6 tháng là 9.6 và 12 tháng là 8.5. Thời điểm 24 tháng không có sự khác biệt giữa nhóm tạo hình và không tạo hình

+ Về tái phát: dù thời gian theo dõi chưa lâu nhưng chúng tôi đã ghi nhận 1 trường hợp tái phát tại chỗ và 2 trường hợp xâm lấn di căn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 37 trường hợp u trực tràng thấp, chúng tôi nhận thấy phẫu thuật cắt trực tràng bảo tồn cơ thắt nối đại tràng - ống hậu môn qua nội soi đảm bảo các yêu cầu của phẫu thuật ung thư. Tỷ lệ tạo hình đại tràng chiếm 70.3% giúp làm giảm số lần đi ngoài sau mổ, thang điểm Wexner rất thuận tiện cho đánh giá tình trạng đi ngoài sau mổ của người bệnh[11].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trương Vĩnh Quý "Đánh giá kết quả điều trị triệt căn ung thư trực tràng thấp bằng phẫu thuật nội soi bảo tồn cơ thắt', luận án tiến sĩ, Đại học Y Huế - 2018
2. Nguyễn Hoàng Minh "Di căn hạch trong ung thư trực tràng đối chiếu với mô bệnh học và MRI", luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội - 2017.
3. Trần Anh Cường "Đặc điểm di căn hạch và kết quả phẫu thuật ung thư trực tràng tại bệnh viện K", luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội - 2017.

4. Schiessel R, Novi G, Holzer B (2005) “Technique and Long-Term results of intersphincteric resection for low rectal cancer”. Dis Colon Rectum; 48: 1858 - 1867.

5. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S. (2008) “Intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma: Univariate and Multivariate analyses of risk factors for recurrence”. Annals of surgical oncology; 15(10): 2668 - 2676.

6. Ung Văn Việt (2017) “Vai trò của mở thông hồi tràng trong phẫu thuật nội soi cắt nối thấp trong điều trị ung thư trực tràng thấp”, luận án tiến sĩ, ĐH Y Dược TP Hồ Chí Minh.

7. Mai Đình Điểu (2015) “Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng”, luận án tiến sĩ, Đại học Y Huế.

8. Portier G, Ghouti L, Kirzin S. (2017) “Oncological outcome of ultra-low coloanal anastomosis with and without intersphicteric resection for low rectal adenocarcinoma”. British journal of surgery; 94: 341 - 435.

9. Rullier E, Cunha A. SA, Couderc P. (2013) “Laparoscopic intersphincteric resection with coloplasty and conoanal anastomosis for mid and low rectal cancer”. British journal of surgery. 90: 445-451.

10. Yamada K, Ogata S, Saiki Y. (2007) “Functional results of intersphincteric resection for low rectal cancer”. British journal of surgery; 94: 1272-1277.

11. Calin Molnar, Butiurca Vlad-Olimpiu.(2018) “Survival and functional and oncological outcomes following intersphincteric resection for low rectal cancer: short-term results”. Journal of International Medical Research, Vol. 46(4) 1617-1625.

XÉT NGHIỆM AFP, AFP-L3 VÀ PIVKA-II HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

PHẠM CẨM PHƯƠNG[1], MAI TRỌNG KHOA[2], TRẦN ĐÌNH HÀ[3], NGUYỄN THUẬN LỢI[4], NGUYỄN VIỆT[5], VÕ THỊ THÚY QUỲNH[6], NGUYỄN HẢI LONG[6]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Định lượng các chỉ số AFP, AFP - L3 và PIVKA - II huyết thanh của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.*

Đối tượng và phương pháp: *Tiến hành phân tích trên máy TasWako - i30 các chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA-II trên1931 mẫu huyết thanh của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại bệnh viện Bạch Mai từ năm 2016 đến tháng 3 năm 2019.*

Kết quả: *Số lượng bệnh nhân nam chiếm đa số, tỷ lệ bệnh nhân có độ tuổi cao mắc HCC cao hơn, trong đó nhóm bệnh nhân > 60 tuổi chiếm số lượng lớn nhất ở cả 2 giới (48,9% ở nam và 43,2% ở nữ). Chỉ số trung bình của AFP ở bệnh nhân HCC là 13139, 14ng/mL, của % AFP-L3 là 29,38% và PIVKA-II là 27728,1mAU/mL; đều cao hơn ngưỡng cut-off value (10, 10, 40). Số bệnh nhân HCC có giá trị AFP và PIVKA-II cao hơn cut-off value chiếm 54,4% và 56,2%. Số bệnh nhân có cả 3 chỉ số vượt ngưỡng cut-off chiếm 27,6%. Số bệnh nhân cả 3 chỉ số đều dưới ngưỡng cut-off là 28%.*

Kết luận: *Số lượng bệnh nhân HCC phân hóa theo giới tính và độ tuổi. Số bệnh nhân trong nghiên cứu có các giá trị vượt quá ngưỡng cut-off chiếm số lượng lớn nhưng vẫn còn một nhóm bệnh nhân HCC có cả 3 giả trị đều nằm dưới ngưỡng cut - off.*

ABSTRACT

Quantative test of AFP, AFP-l3 and PIVKA-II for hepatocellular carcinoma patients at Bach Mai Hospital

Objective: *Quantitative test of AFP, AFP-L3 and PIVKA-II for hepatocellular carcinoma patients.*

Objects and method*: Conduct analysis using TasWako-i30 on 1931 serum samples from hepatocelullar carcinoma patients from 2016 to March 2019.*

Results: *Among the patients, male patients were the majority; older patients are more likely to be diagnosed with HCC, the percentage of patients >60 year-old was the highest amon both genders (48,9% in male and 43,2% in female). Themean value of AFP was 13139.14ng/mL, of % AFP-L3 was 29.38% and PIVKA-II was 27728.1mAU/mL; each of these means was higher than the respective cut-off values (10, 10, 40). The number of patients who possess AFP và PIVKA-II values higher than the cut-off values was 54.4% and 56.2%. Percentage of patients with 3 values higher than cut-off values was 27.6%. Percentage of patients with 3 values lower than cut-off values was 28%.*

Conclusion: *Age and gender are the factors that affect the number of HCC patients. The number of patients with values exceed cut-off values was high but there was still a large number HCC of patients with values lower than cut-off values.*

[1] PGS.TS. Giám đốc Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

[2] GS. TS. Đơn vị gen - Tế bào gốc, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

[3] PGS.TS. Đơn vị gen - Tế bào gốc, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

[4] TS. Đơn vị gen - Tế bào gốc, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

[5] ThS. Đơn vị gen - Tế bào gốc, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

[6] CN. Đơn vị gen - Tế bào gốc, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma - HCC) là loại bệnh lý ác tính có tỷ lệ mắc khá cao trong các loại ung thư. Theo GLOBOCAN 2018, trên toàn thế giới, ung thư gan đứng thứ 6 trong số các loại ung thư hay gặp nhất, với 841080 ca mới (4,7%) và đứng thứ 4 về tỷ lệ tử vong, với 781631 ca (8,2%). Tại Việt Nam, ung thư gan là loại ung thư thường gặp nhất, tổng số ca mới là 25335, chiếm 15,4% tổng số ca nhiễm ung thư mới. Ở nam giới, ung thư gan cũng đứng đầu về số ca: 19568 ca (21,5%) còn ở nữ giới, ung thư gan đứng thứ 5, chiếm 7,8% (5767 ca).

Rất nhiều trường hợp ung thư gan không có nguyên nhân rõ ràng. Nhưng trong các nguyên nhân đã được xác định, phần lớn là viêm gan B, viêm gan C và xơ gan do rượu. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm của ung thư gan dao động từ 10-14% ở bệnh nhân có kèm theo xơ gan. Ở bệnh nhân không có xơ gan hay các vấn đề sức khỏe khác, tỷ lệ sống sau 5 năm là trên 50%. Nếu bệnh nhân được phát hiện sớm và được cấy ghép gan, con số này có thể lên tới 60-70%. Do vậy, việc chẩn đoán và phát hiện sớm HCC là rất quan trọng. Có nhiều phương pháp đã được sử dụng trong chẩn đoán ung thư gan hiện nay như chụp CT, chụp cộng hưởng từ, xét nghiệm AFP nhưng độ đặc hiệu của các phương pháp này vẫn chưa cao. Trên thế giới, đặc biệt tại Nhật Bản, xét nghiệm bộ 3 dấu ấn ung thư AFP, AFP - L3 và PIVKA-II có ý nghĩa lớn trong sàng lọc phát hiện sớm, chẩn đoán; có độ đặc hiệu cao; có khả năng hỗ trợ đánh giá, theo dõi hiệu quả điều trị.

AFP (Alpha-fetoprotein) là 1 protein bào thai. Ở bào thai, AFP có nồng độ rất cao và nhanh chóng giảm xuống 10ng/mL trong vòng 300 ngày sau khi sinh. Ở bệnh nhân viêm gan mãn tính nồng độ AFP có thể tăng lên đến 20% và ở bệnh nhân xơ gan có thể tăng lên tới 40%. Bệnh nhân HCC có thể có nồng độ AFP dao động từ ngưỡng bình thường cho đến >100000 ng/mL[1]. AFP có 3 dạng khác nhau: AFP-L1, AFP-L2 và AFP-L3. AFP-L3 là dạng chủ yếu trong huyết thanh của bệnh nhân HCC. 35% số bệnh nhân HCC có khối u nhỏ hơn 2cm được chẩn đoán dương tính với AFP-L3[2]. Có thể chỉ ra tình trạng ung thư gan sớm ở bệnh nhân có chỉ số AFP-L3 lớn hơn 10%, đôi khi còn sớm hơn cả sử dụng phương pháp chẩn đoán hình ảnh.PIVKA-II hay còn gọi là des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) là prothrombin bất thường do thiếu hụt nhóm carboxy ở vị trí gamma trong 10 phân tử glutamic acid nằm ở phía đầu amin của prothrombin, nó làm giảm khả năng gắn kết với ion Ca^{2+} của prothrombin, và đảo lộn quá trình đông máu bình thường. Chỉ số PIVKA có tính đặc hiệu cao trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan[3]. Chỉ số PIVKA có xu hướng cao hơn ở bệnh nhân giai đoạn muộn. Ngoài ra ở những bệnh nhân có hiện tượng tái phát HCC sau điều trị, chỉ số này cao hơn so với những bệnh có chiều hướng thuyên giảm bệnh[4].

Theo khuyến cáo của Hội gan học Nhật Bản (Japan Society of Hepatology-JSH) bổ sung ban hành năm 2015, cần tầm soát định kỳ cho bệnh nhân nguy cơ mắc HCC. Bên cạnh siêu âm, hiệp hội này cũng khuyến cáo làm bộ ba xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh. Khoảng cách giữa các lần tầm soát cũng thay đổi tùy theo các nhóm nguy cơ. Cụ thể, bệnh nhân nhóm nguy cơ rất cao như xơ gan, nên siêu âm và xét nghiệm bộ ba này mỗi 3 - 4 tháng. Có thể kết hợp thêm chụp CT hoặc MRI mỗi 6 - 12 tháng. Nhóm nguy cơ cao như viêm gan B hoặc C, nên siêu âm và xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh mỗi 6 tháng[5].

Tại bệnh viện Bạch Mai, Đơn vị Gen trị liệu đã tiến hành triển khai thường quy xét nghiệm trên mẫu huyết thanh cho bệnh nhân HCC và những người nguy cơ cao mắc HCC. Bên cạnh đó, việc xét nghiệm trên 3 chỉ số này cũng đem lại ý nghĩa lớn cho việc theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị của bệnh nhân HCC.

Chúng tôi làm nghiên cứu này với mục đích định lượng các chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, mô tả mối tương quan chỉ số cận lâm sàng với kết quả xét nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1931 mẫu máu của bệnh nhân HCC đã được thực hiện xét nghiệm bộ 3 AFP, AFP-L3 và PIVKA-II từ năm 2016 đến tháng 3 năm 2019 đã được lựa chọn để nghiên cứu. Phương pháp xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II: Xét nghiệm trên máy TasWako-i30 dựa trên kỹ thuật điện di mao dẫn trên vi chíp (microfluidic) do công ty Wako Pure Chemical Industries - Nhật Bản.Quy trình thực hiện của kỹ thuật bao gồm các bước sau:

Hình 1. *Quy trình xét nghiệm 3 chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA-II*

Nghiên cứu được tiến hành theo phương nghiên cứu mô tả cắt ngang. Điện di mao quản thực hiện tự động trên máy TasWako-i30. Dưới tác dụng của điện trường, các phân tử AFP, AFP-L3 và PIVKA-II di chuyển với tốc độ khác nhau trong mao quản. Các phân tử này sẽ được nhận biết và định lượng bằng đầu dò huỳnh quang đặt ở cuối mao quản. Kết quả sẽ được ghi lại và thông báo trên màn hình của máy.

Các thông số nghiên cứu bao gồm: Tuổi, giới, chẩn đoán xác định, HBsAg, Anti-HCV, giá trị AFP, AFP-L3 và PIVKA-II.

KẾT QUẢ

Bảng 1. *Độ tuổi và giới tính bệnh nhân*

Tuổi	Nam	Nữ
< 30	11 (0,6%)	10 (3,5%)
30 - 40	77 (4,7%)	22 (7,7%)
41 - 50	210 (12,8%)	31 (10,8%)
51 - 60	543 (33%)	100 (34,8%)
>60	803 (48,9%)	124 (43,2%)
Tổng	**1644 (100%)**	**287 (100%)**

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của nhóm là 59,3 Trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất trong nhóm bệnh nhân nam là 22 tuổi, lớn tuổi nhất là 87 tuổi. Ở nhóm bệnh nhân nữ, trẻ tuổi nhất là 22 và lớn tuổi nhất là 90 tuổi. Phần lớn bệnh nhân là nam giới: nam giới chiếm 85,1% và nữ giới chiếm 14,9%. Số lượng bệnh nhân HCC tăng tỷ lệ thuận với độ tuổi và tương đồng ở cả hai giới. Nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (48,9% ở nam giới và 43,2% ở nữ giới).

Bảng 2. *Kết quả xét nghiệm viêm gan B, viêm gan C*

Tình trạng viêm gan	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
HBsAg dương tính	291	15,1
Anti-HCV dương tính	16	0,8
Không xác định	1624	84,1

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân HCC đều chưa xác định được có nhiễm viêm gan B và C hay không, có thể do các yếu tố khác. Bệnh nhân viêm gan B thường thấy hơn so với viêm gan C. Bệnh nhân viêm gan B chiếm 15,1% tổng số bệnh nhân (291 bệnh nhân), bệnh nhân viêm gan C chỉ chiếm 0,8% tổng số bệnh nhân (16 bệnh nhân). Số bệnh nhân không nhiễm viêm gan hoặc chưa rõ tình trạng chiếm 84,1% tổng số bệnh nhân (1624 bệnh nhân).

Bảng 3. *Giá trị nồng độ AFP, AFP-L3 và PIVKA*

Các chỉ số	Giá trị trung bình	Khoảng dao động
AFP (ng/mL)	13139,14	0,3 - 379753
% AFP-L3 (%)	29,38	0,5 - 99,5
PIVKA-II mAU/mL)	27728,1	3,1 - 2166578

Nhận xét: Cả 3 chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA-II của các bệnh nhân HCC đều có giá trị trung bình cao hơn ngưỡng cut-off. AFP: 13139, 14ng/mL >10ng/mL; % AFP-L3: 29,38% >10%; PIVKA II: 27728 mAU/mL >40mAU/mL.

Bảng 4. *Phân bố nồng độ AFP*

Nồng độ AFP	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
< 10	881	45,6
10 - 100	486	25,2
1001 - 1000	280	14,5
10001 - 100000	227	11,8
>100000	57	3

Nhận xét: Số bệnh nhân có giá trị AFP >10ng/mL chiếm 54,4% tổng số bệnh nhân HCC, trong khi đó số bệnh có giá trị dưới ngưỡng cut-off chỉ chiếm 45,6% tổng số bệnh nhân.

Bảng 5. *Phân bố tỷ lệ AFP - L3*

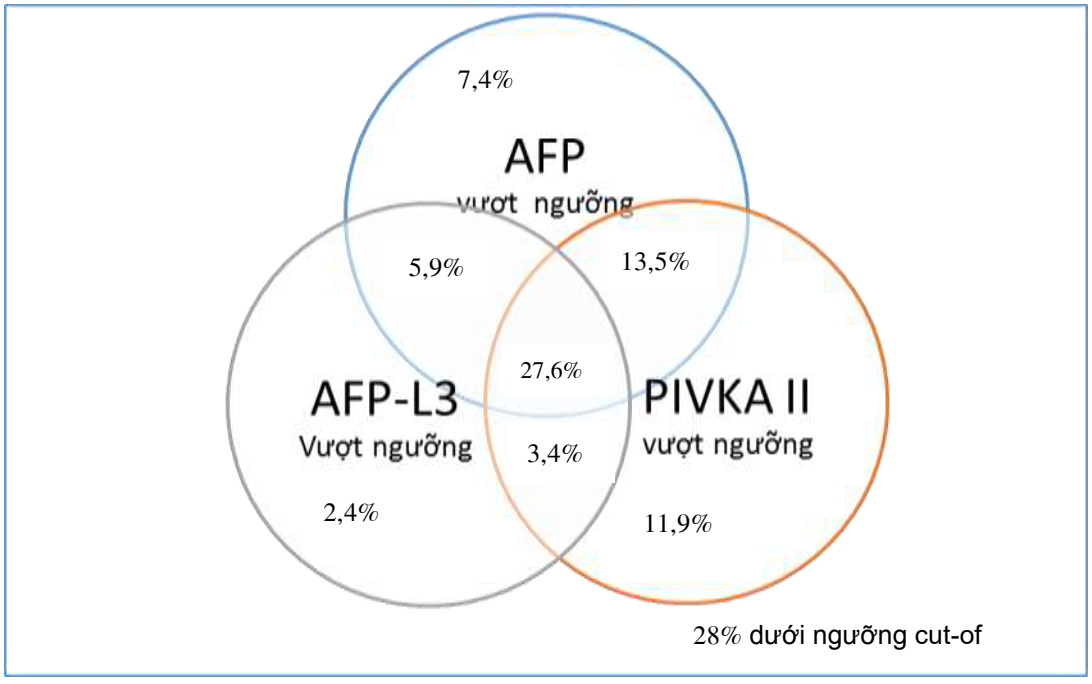
Tỷ lệ AFP - L3	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
< 0,5	762	39,5
0,5 - 10	411	21,3
>10	758	39,3

Nhận xét: Giá trị %AFP xuất hiện nhiều nhất là < 0,5% (39,5%). Số bệnh nhân có giá trị >10% chiếm 39,3% tổng số bệnh nhân.

Bảng 6. *Phân bố nồng độ PIVKA II*

Nồng độ PIVKA II	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
< 40	845	43,8
40 - 1000	586	30,3
1001 - 10000	259	13,4
10001 - 100000	188	9,7
>100000	53	2,7

Nhận xét: Số bệnh nhân có giá trị PIVKA-II dưới ngưỡng cut-off là 845 bệnh nhân, chiếm 43,8% tổng số bệnh nhân. Bệnh nhân có chỉ số PIVKA-II >40mAU/mL chiếm 56,2% tổng số bệnh nhân (1086 bệnh nhân).



Hình 2. *Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có chỉ số vượt quá ngưỡng cut-off*

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân chỉ có 1 chỉ số AFP, AFP-L3 hoặc PIVKA-II vượt quá ngưỡng cut-off lần lượt là 7,4%, 2,4%, 11,9%, 5,9% số bệnh nhân có 2 chỉ số AFP và AFP-L3 cùng cao, 13,5% bệnh nhân có 2 chỉ số AFP và PIVKA cùng cao, 3,4% bệnh nhân có AFP-L3 và PIVKA cao. 27,6% bệnh nhân có cả 3 chỉ số đều vượt quá ngưỡng cut-off, 28% số bệnh nhân có cả 3 chỉ số dưới ngưỡng cut-off.

BÀN LUẬN

Ở những bệnh nhân có chỉ số AFP tăng cao do HCC hay do nguyên nhân khác nên được chỉ định xét nghiệm định kỳ để theo dõi diễn biến của bệnh, đáp ứng đối với điều trị và theo dõi tái phát, di căn sau điều trị. Hiện tại, xét nghiệm định lượng AFP để hỗ trợ chẩn đoán HCC đã được thực hiện thường quy tại các bệnh viện trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Trong thực tế, bên cạnh giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định HCC, để kết luận một trường hợp bệnh nhân HCC chúng ta vẫn phải sử dụng kết quả xét nghiệm AFP kết hợp với siêu âm hoặc hình ảnh.

Xét nghiệm AFP đặc biệt có giá trị khi khi dấu ấn này được kết hợp với 2 dấu ấn khác là AFP-L3 và PIVKA-II. Chưa thể khẳng định rằng bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan khi chỉ số AFP tăng vì xơ gan, viêm gan, có thai và một số loại ung thư khác cũng có thể khiến cho chỉ số AFP tăng. Ngược lại, bệnh nhân vẫn có thể mắc HCC và có AFP bình thường. Ngoài ra, 2 chỉ số % AFP-L3 và PIVKA-II cũng có sự liên quan chặt chẽ đến quá trình diễn tiến của HCC. Do vậy, việc xét nghiệm cả 3 chỉ số đem lại ý nghĩa lớn trong sàng lọc, chẩn đoán, đánh giá đáp ứng điều trị và và theo dõi tái phát bệnh ung thư biểu mô tế bào gan.

Ở Nhật Bản, việc kết hợp bộ 3 chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA-II trong chẩn đoán sớm HCC đã nâng cao tỷ lệ điều trị thành công HCC (thời gian sống toàn bộ 5 năm) cho rất nhiều bệnh nhân. Theo Yukio Osaki và Hiroki Nishikawa, tính từ năm 1981 đến 2013 tỷ lệ chẩn đoán sớm HCC (giai đoạn I, II) đã tăng rõ rệt từ 34,1% tăng lên đến hơn 60%. Cùng với đó tỷ lệ điều trị HCC thành công đã tăng đến gần 40%[6]. Tại Mỹ, theo một nghiên cứu năm 2011 của El-Serag HB, tỷ lệ chữa khỏi bệnh HCC thấp hơn chỉ 12%[7]. Sự khác biệt này phần lớn là do Nhật Bản áp dụng kết hợp 3 chỉ số AFP, AFP - L3 và PIVKA-II trong việc chẩn đoán sớm và theo dõi điều trị HCC.

Trong số 1931 bệnh nhân, số bệnh nhân nam chiếm 85% (1644 bệnh nhân) và bệnh nhân nữ chiếm 14,9% tổng số bệnh nhân (287 bệnh nhân).Nam giới thường tiếp xúc với rượu bia nhiều hơn nữ giới. Trong số các bệnh nhân làm xét nghiệm, nhóm bệnh nhân ngoài độ tuổi lao động (>60 tuổi) chiếm số lượng lớn nhất. Điều này cho thấy bệnh nhân càng lớn tuổi càng có khả năng mắc HCC cao. Nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ như trên rất có thể do những bệnh nhân này đã trải qua quá trình sinh hoạt và làm việc có tiếp xúc với các yếu tố gây ung thư trong một khoảng thời gian dài hơn các bệnh nhân trẻ tuổi. Ngoài ra, những bệnh nhân lớn tuổi có thể đã mắc viêm gan hoặc xơ gan từ trước, những bệnh lý này tiến triển nặng thêm và dẫn tới ung thư gan.Nghiên cứu về sự khác biệt về giới và độ tuổi trong quần thể bệnh nhân HCC ở Mỹ của Pian Liu vào năm 2017 cũng cho kết quả tương tự[8].

Trong tổng số các bệnh nhân HCC làm xét nghiệm, mới chỉ xác định được 291 bệnh nhân viêm gan B (15,1%) và 16 bệnh nhân nhiễm viêm gan C (0.8%). Còn một lượng lớn bệnh nhân chưa rõ tình trạng viêm gan hoặc mắc HCC do các yếu tố khác (1308 bệnh nhân - 84,1%). Như vậy, chưa thể thiết lập được mối liên hệ giữa tình trạng dương tính viêm gan virus B và C với tình trạng ung thư của bệnh nhân.

Chỉ số của cả 3 dấu ấn sinh học AFP, AFP-L3 và PIVKA-II đều có ngưỡng dao động rất lớn. Ngoài tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số % AFP-L3 cao (>10%) chỉ đạt 39,3%, số bệnh nhân có chỉ số AFP và PIVKA-II cao hơn ngưỡng cut-off value đều chiếm đa số (54,4% và 56,2%). Nghiên cứu của Choi JY về giá trị chẩn đoán của AFP và PIVKA-II trên bệnh nhân HCC cho kết quả tương tự[9]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này ngưỡng cut-off value của AFP là >20ng/mL. Kết quả nghiên cứu của Choi JY cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có giá trị AFP < 20ng/mL là 42,2%, từ 20 đến 200ng/mL là 22,2% và bệnh nhân có giá trị AFP >200ng/mL chiếm 35,6% tổng số bệnh nhân. Ngưỡng cut-off value của chỉ số PIVKA-II ở nghiên cứu này cũng lấy giả trị >40mAU/mL.

KẾT LUẬN

Trong 1931 bệnh nhân làm xét nghiệm bộ 3 dấu ấn sinh học AFP, AFP-L3 và PIVKA-II, nam giới chiếm đa số (nam giới chiếm 85,1% và nữ giới chiếm 14,9%) tỷ lệ bệnh nhân HCC cao tuổi lớn hơn bệnh nhân trẻ tuổi. Giá trị trung bình của AFP là 13139,14ng/mL, của % AFP-L3 là 29,38%, của PIVKA-II là 27728,1 mAU/mL, đều cao hơn ngưỡng cut-off. Số bệnh nhân HCC có chỉ số cao hơn ngưỡng cut-off chiếm đa số, trong đó có 533 bệnh nhân có 3 chỉ số vượt mức cut-off value và 541 bệnh nhân có cả 3 chỉ số thấp hơn mức cut-off value.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eldad S. Bialecki and Adrian M. Di Bisceglie. (2005). Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford); 7(1): 26 - 34.

1. Taketa K et al. (1993). A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. Cancer Res; 53(22):5419 - 23.

2. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ et al. (1984) Des-gamma-carboxy (abnomal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N Engl J Med; 310:1427 - 1431.

3. Rentao Yu et al. (2017). Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data. BMC Cancer; 17: 608.
4. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M et al. (2015) Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH - HCC Guidelines). Hepatol Res; 45.
5. Yukio Osaki and Hiroki Nishikawa (2015). Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review. Hepatol Res; 45(1): 59 - 74.
6. El-Serag HB (2011). Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med; 365:1118 - 1127.
7. Pian Liu. (2017). Age-specific sex difference in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. Oncotarget; 8(40): 68131 - 68137.
8. Choi JY et al. (2013). Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. World J Gastroenterol; 19(3):339 - 46.

PHẪU THUẬT MILES ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHẠM HÙNG CƯỜNG[1], PHẠM ĐỨC NHẬT MINH[2], NGUYỄN THỊ BẠCH LÊ[3], NGUYỄN THỊ HUỆ[3]

TÓM TẮT

Mục đích: *Phân tích các thay đổi về điều trị ung thư trực tràng bằng phẫu thuật Miles tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong 20 năm qua (1999 - 2019).*

Bệnh nhân và phương pháp: *Hồi cứu hồ sơ 39 trường hợp ung thư trực tràng loại carcinôm tuyến được điều trị tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/2019 đến 06/2019. So sánh với các bệnh nhân ung thư trực tràng được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã được trình bày trong Hội thảo Phòng chống Ung thư TPHCM năm 1999.*

Kết quả: *So với năm 1999, tỉ lệ phẫu thuật Miles điều trị ung thư trực tràng giảm đáng kể (20% so với 79%, p < 0,001), tuy tỉ lệ nam giới cao hơn (64% so với 41%, p=0,017) và điều trị ở giai đoạn muộn hơn (61% giai đoạn III-IV so với 41%, p < 0,001).*

+ Phẫu thuật Miles chỉ thực hiện trong 47% các trường hợp ung thư trực tràng thấp.

+ Không có trường hợp nào làm phẫu thuật Miles khi bướu cách bờ hậu môn >3cm.

Kết luận: *Điều trị ung thư trực tràng bằng phẫu thuật Miles tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong 20 năm qua (1999 - 2019) đã giảm đáng kể, tương tự với xu thế của thế giới.*

SUMMARY

Abdominoperineal resection for rectal cancer in HCMC Oncology Hospital

Purpose: *To analyse changes in performing abdominoperineal resection (APR) for rectal cancer in HCMC Oncology Hospital in the last 20 years (1999 - 2019).*

Patients and Methods: *Medical records of 39 cases of rectal carcinoma operated on from January through Juin, 2019 in Surgery Department No 2, HCMC Oncology Hospital were studied retrospectively. Data will be compared to that of cases of rectal carcinoma also operated on in HCMC Oncology Hospital and presented at the 2nd HCMC Conference on Cancer in 1999 (1999 group).*

Results: *Compared with 1999 group, the APR rate significantly reduced (20% vs 79%, p<0,001), although there were higher proportions of men (64% vs 41%, p=0,017) and advanced stage patients (61% stage III - IV vs 41%, p<0,001).*

+ APR was performed for 47% low rectal cancer patients.

+ No patient with tumors more than 3cm from the anal verge was operated on with APR.

Conclusion: *There was a significant decline of APR for rectal cancer in HCMC Oncology Hospital in the last 20 years (1999 - 2019). It was not different from worldwide trends.*

Keywords*: Abdominoperineal resection, rectal cancer.*

[1] PGS.TS.BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, Phó Trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

[2] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[3] Điều dưỡng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan năm 2018, ung thư đại-trực tràng là ung thư thường gặp hàng thứ năm tại Việt Nam với 14.733 ca mới[7]. Theo kết quả ghi nhận ung thư tuần thể tại TPHCM năm 2014, ung thư đại - trực tràng là ung thư thường gặp đứng hàng thứ hai (tính chung cả hai giới) với xuất độ chuẩn theo tuổi là 21,3/100.000 dân; chỉ sau ung thư phổi[8].

Phẫu thuật, cho đến nay, vẫn là vũ khí điều trị duy nhất có khả năng điều trị khỏi ung thư đại - trực tràng[12], các phương pháp điều trị khác chỉ có giá trị hỗ trợ.

Trước năm 1990, Fry[6] đã nhận định: Từ rất lâu phẫu thuật cắt cụt trực tràng qua đường bụng và tầng sinh môn (phẫu thuật Miles) đã được coi là phương pháp điều trị quy ước dành cho ung thư trực tràng, tuy nhiên sau mổ phẫu thuật này bệnh nhân phải chấp nhận mang một hậu môn nhân tạo vĩnh viễn ở bên hông, một điều phiền toái mà một số bệnh nhân không thể chấp nhận được. Gần đây với những hiểu biết rõ hơn về sinh học của ung thư trực tràng, việc phát hiện chẩn đoán bệnh ở những giai đoạn sớm hơn, sự tiến bộ của các dụng cụ phẫu thuật (các stapler) và các vũ khí điều trị khác (xạ, hóa,…) mà tỉ lệ các trường hợp ung thư trực tràng được điều trị bảo tồn hậu môn ngày một nhiều hơn.

Tuy nhiên, trong một báo cáo trình bày tại Hội thảo Phòng chống Ung thư TP. HCM năm 1999, tỉ lệ các bệnh nhân phải làm phẫu thuật Miles tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM lên đến 79%[10]. Hai mươi năm đã trôi qua (1999 - 2019), tình hình điều trị ung thư trực tràng bằng phẫu thuật Miles tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM có gì thay đổi?

Chúng tôi thực hiện công trình này nhằm mục tiêu: Phân tích các thay đổi về điều trị ung thư trực tràng bằng phẫu thuật Miles tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong 20 năm qua (1999 - 2019).

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư trực tràng loại carcinôm tuyến điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2019.

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án.

Các biến số chính

Vị trí bướu

1/3 trên trực tràng: Bướu cách bờ hậu môn 11 - 15cm khi nội soi.

1/3 giữa trực tràng: Bướu cách bờ hậu môn 6 - 10cm khi nội soi.

1/3 dưới trực tràng: Bướu cách bờ hậu môn 0 - 5cm khi nội soi.

Các loại phẫu thuật điều trị tận gốc ung thư trực tràng

- Phẫu thuật cắt đoạn trực tràng - nối ngay (hoặc phẫu thuật cắt trước): Cắt đoạn trực tràng qua đường bụng trước, nối ngay đại tràng sigma - trực tràng bằng tay hoặc bằng stapler.

- Phẫu thuật Miles: Cắt cụt trực tràng qua đường bụng và tầng sinh môn, đưa đại tràng sigma ra da làm hậu môn nhân tạo vĩnh viễn.

- Phẫu thuật Hartmann: Cắt đoạn trực tràng qua đường bụng trước, đóng kín đầu dưới (trực tràng), đưa đầu trên (đại tràng sigma) ra da làm hậu môn nhân tạo.

- Cắt rộng bướu ngã hậu môn: Banh hậu môn, cắt rộng và sâu quanh bướu.

Số liệu được ghi nhận vào bảng thu thập số liệu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 for Windows.

So sánh số liệu từng cặp giữa các bệnh nhân trong nghiên cứu này và các bệnh nhân ung thư trực tràng được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã được trình bày trong Hội thảo Phòng chống Ung thư TP. HCM năm 1999.

Giá trị $p < 0,05$ được chọn là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

Mối tương quan giữa hai biến số định lượng được kiểm định bằng phép kiểm *t*.

Mối tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).

Bàn luận và so sánh với y văn.

KẾT QUẢ

Các đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu này và các bệnh nhân ung thư trực tràng được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã được trình bày trong Hội thảo Phòng chống Ung thư TP. HCM năm 1999 được trình bày trong Bảng 1

Bảng 1. *Các đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng*

Đặc điểm	Nghiên cứu này	Nghiên cứu năm 1999[10]	p
Thời gian nghiên cứu	6 tháng (01 - 06/2019)	5 năm (01/1993 - 12/1997)	
Số bệnh nhân	39	129	
Tuổi	Tuổi trung bình 59 ± 13 (nhỏ nhất 26, lớn nhất 84 tuổi)	Tuổi trung bình 56 ± 13 (nhỏ nhất 24, lớn nhất 80 tuổi)	0,211
Giới			0,017
Nam	25 (64%)	53 (41%)	
Nữ	14	76	
Vị trí bướu			0,199
1/3 trên trực tràng	3	6	
1/3 giữa trực tràng	19 (49%)	46 (36%)	
1/3 dưới trực tràng	17 (43%)	77 (60%)	
Giai đoạn lâm sàng			<0,001
I	7	1	
II	8 (21%)	75 (58%)	
III	22 (56%)	42 (33%)	
IV	2 (5%)	10 (8%)	
Phẫu thuật			<0,001
Cắt đoạn trực tràng - nối ngay	29 (74%)	6 (5%)	
PT Miles	8 (20%)	102 (79%)	
PT Hartmann	1 (3%)	21 (16%)	
Cắt rộng bướu ngã hậu môn	1 (3%)	0	

Không có sự khác biệt về tuổi và vị trí bướu nguyên phát ở trực tràng giữa hai nhóm nghiên cứu (p >0,05).

Các bệnh nhân trong nghiên cứu này có tỉ lệ nam giới cao hơn (64% so với 41%, p = 0,017), điều trị ở giai đoạn muộn hơn (61% giai đoạn III - IV so với 41%, p <0,001) nhưng lại có tỉ lệ phẫu thuật Miles giảm đáng kể (20% so với 79%, p <0,001).

Vị trí bướu ở trực tràng

Bảng 2. *Vị trí bướu ở trực tràng và các loại phẫu thuật*

Vị trí bướu ở trực tràng	Cắt đoạn trực tràng - nối ngay	PT Miles	PT Hartmann	Cắt rộng bướu ngã hậu môn
1/3 trên	3 (100%)	0	0	0
1/3 giữa	18 (95%)	0	1	0
1/3 dưới	8	8 (47%)	0	1

Có sự khác biệt đáng kể về vị trí bướu giữa các loại phẫu thuật (p = 0,001).

Gần 100% các trường hợp bướu ở 1/3 trên và giữa trực tràng đều làm phẫu thuật cắt đoạn trực tràng – nối ngay.

Phẫu thuật Miles chỉ thực hiện trong 47% các trường hợp bướu ở 1/3 dưới trực tràng

Chi tiết vị trí bướu cách bờ hậu môn của các trường hợp bướu ở 1/3 dưới trực tràng được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. *Vị trí bướu cách bờ hậu môn của các trường hợp bướu ở 1/3 dưới trực tràng và các loại phẫu thuật*

Vị trí bướu cách bờ hậu môn	Cắt đoạn trực tràng - nối ngay	PT Miles	Cắt rộng bướu ngã hậu môn
0cm	0	**1**	0
1cm	0	**3**	0
2cm	0	**3**	0
3cm	**1**	**1**	0
4cm	**1**	0	0
5cm	**6**	0	**1**

Có sự khác biệt đáng kể về vị trí bướu cách bờ hậu môn của các trường hợp bướu ở 1/3 dưới trực tràng giữa các loại phẫu thuật (p=0,002).

Không có trường hợp nào làm phẫu thuật Miles khi bướu cách bờ hậu môn >3cm.

So sánh với nghiên cứu năm 1999 được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. *Vị trí bướu và các loại phẫu thuật (Nghiên cứu năm 1999)[10]*

Vị trí bướu	Cắt đoạn trực tràng - nối ngay	PT Miles	PT Hartmann
1/3 trên trực tràng	3	0	3
1/3 giữa trực tràng	3 (7%)	25 (54%)	18 (39%)
1/3 dưới trực tràng	0	77 (100%)	0

Tất cả các trường hợp bướu ở 1/3 dưới trực tràng đều làm phẫu thuật Miles.

Trong các trường hợp bướu ở 1/3 giữa trực tràng, có 54% phải làm phẫu thuật Miles, chỉ 7% được làm phẫu thuật cắt đoạn trực tràng - nối ngay.

BÀN LUẬN

Để điều trị khỏi ung thư trực tràng, phẫu thuật là vũ khí điều trị đầu tiên đối với phần lớn bệnh nhân. Kết quả điều trị phẫu thuật có thể được cải thiện hơn nhờ sự hỗ trợ của xạ trị và hóa trị[12].

Phẫu thuật ung thư trực tràng những năm 1990 và 2000

Theo Cohen A.M.[3], 1989, đối với:

* Ung thư trực tràng ở 1/3 trên (>10cm): Phẫu thuật cắt trước, sự lưu thông của đường ruột luôn luôn có thể hồi phục bằng cách nối đại tràng - trực tràng bằng tay hoặc bằng máy.

* Ung thư trực tràng ở 1/3 giữa (6 - 10cm): Phẫu thuật Miles với hậu môn nhân tạo vĩnh viễn không cho kết quả tốt hơn phẫu thuật cắt trước. Việc chọn lựa phương pháp phẫu thuật tùy thuộc vào kinh nghiệm của phẫu thuật viên, thể trạng của bệnh nhân, độ rộng của khung chậu và tình trạng bệnh lý của đại tràng kèm theo (như bệnh đa túi thừa).

* Ung thư trực tràng ở 1/3 dưới (≤ 5cm): Hầu hết cần phải được làm phẫu thuật Miles. Các phẫu thuật bảo tồn cơ vòng hậu môn có thể thực hiện được nếu bướu còn nhỏ và chưa xâm lấn sâu. Các phương pháp điều trị khu trú như cắt rộng bướu, cắt đốt, xạ trị tiếp cận cũng có thể được chọn lựa đối với một số bệnh nhân chọn lọc.

Theo Tabbarah H.J.[12], 1995, các khối ung thư của trực tràng có thể điều trị khỏi bằng cách cắt rộng khối bướu và nối ngay mà không cần phải làm hậu môn nhân tạo dù là tạm thời nếu bờ dưới của sang thương cách bờ hậu môn >8cm nếu ở nữ hoặc >9 - 10cm nếu ở nam. Các loại phẫu thuật được chọn lựa:

+ Bướu ở 1/3 trên và giữa trực tràng (6 - 15cm): Phẫu thuật cắt trước.

+ Bướu ở 1/3 dưới trực tràng: Các phẫu thuật cắt nối đại tràng - hậu môn bằng các đường xuyên hậu môn, xuyên cơ vòng hoặc cạnh xương cùng. Phẫu thuật Miles (cắt cụt trực tràng qua đường bụng và tầng sinh môn). Các loại điều trị khu trú bao gồm: cắt rộng bướu, cắt đốt điện hoặc laser, xạ trị tiếp cận.

Tỉ lệ các loại phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng những năm 1990 và 2000 theo y văn được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. *Tỉ lệ các loại phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng những năm 1990 và 2000 theo y văn*

Tác giả, năm công bố, thời gian nghiên cứu, cỡ mẫu	Cắt đoạn trực tràng - nối ngay	PT Miles
Abraham, 2005[1], 1989-2000, 5201 bn	Tăng, 40% - 50,1%	Giảm, 60% - 49,9%
Schoetz, 2006[11], 1994-2005	75% (tăng 28%)	25%
Tilney, 2008[13], 1996-2004, 52643 bn	75,1%	Giảm 29,4% -21,2%

VT Long, 1998[10], 1986-1993, 88 bn	10%	50%[(*)90%]
NB Trung, 2005[9], 2000-2004, 162 bn	12%	70%[(*)84%]

(*): Phẫu thuật Miles và phẫu thuật Hartmann

Tỉ lệ mổ phẫu thuật Miles của các tác giả Âu - Mỹ trong giai đoạn này là 21 - 50%, trong khi tại Việt Nam là 50 - 79%. Tuy nhiên, nếu tính cả các trường hợp phải làm phẫu thuật Hartmann, thì tỉ lệ các bệnh nhân ung thư trực tràng phải mang hậu môn nhân tạo vĩnh viễn hoặc lâu dài sau mổ tại Việt Nam sẽ lên đến 84 - 90%.

Có sự khác biệt này, theo chúng tôi, có thể vì hai lý do sau:

+ Tại thời điểm này, quan điểm diện cắt xa của trực tràng tối thiểu phải cách bờ dưới khối bướu 5cm thì mới an toàn về mặt ung thư học vẫn còn phổ biến. Quan điểm này dựa trên lời khuyên của Dukes sau khi đã phẫu tích hàng loạt bệnh phẩm ung thư trực tràng mà không tìm thấy sự xâm lấn dưới niêm mạc hoặc hạch bạch huyết ở vị trí cách bướu 4,5cm[6].

Do vậy, trong nghiên cứu năm 1999 (Bảng 4), 100% các trường hợp bướu cách bờ hậu môn ≤5cm đều phải mổ phẫu thuật Miles.

+ Mặt khác, hoàn cảnh chung của Việt Nam tại thời điểm này, việc khâu nối trực tràng trong vùng chậu chỉ thực hiện bằng tay mà không có sự trợ giúp của máy khâu (stapler). Do vậy các trường hợp ung thư trực tràng dù có bướu cách bờ hậu môn >5cm nhưng khung chậu hẹp cũng phải làm phẫu thuật Miles hoặc phẫu thuật Hartmann.

Trong nghiên cứu năm 1999 (Bảng 4), đối với các trường hợp bướu cách bờ hậu môn 6 - 10cm, có 54% phải làm phẫu thuật Miles và 39% làm phẫu thuật Hartmann.

Phẫu thuật ung thư trực tràng những năm 2010

Theo một đồng thuận năm 2016[16]

+ Cắt bỏ trực tràng qua đường bụng là phẫu thuật tiêu chuẩn dành cho ung thư trực tràng, bất kể là giai đoạn nào.

+ Các loại phẫu thuật có thể chọn lựa là: cắt trước (cắt đoạn trực tràng - nối ngay), cắt gian cơ thắt, phẫu thuật Miles (cắt cụt trực tràng đường bụng và tầng sinh môn), cắt rộng bướu qua đường hậu môn.

+ Chọn lựa loại phẫu thuật nào tùy thuộc chủ yếu vào vị trí của bướu nguyên phát.

Đối với những trường hợp ung thư trực tràng có bướu ở đoạn dưới trực tràng[5,16].

* Khi phần trực tràng cách bờ dưới bướu >1cm không liên quan đến phần lớn cơ thắt ngoài hậu môn, các phẫu thuật được chỉ định là: cắt trước cực thấp nối máy (stapler) hoặc nối đại tràng - hậu môn, cắt gian cơ thắt.

* Phẫu thuật Miles được chỉ định khi phần trực tràng cách bờ dưới bướu >1cm liên quan đến phần lớn cơ thắt ngoài hậu môn.

Tỉ lệ các loại phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng những năm 2010 theo y văn được trình bày trong Bảng 6.

***Bảng 6.** Tỉ lệ các loại phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng những năm 2010 theo y văn*

Tác giả, năm công bố, thời gian nghiên cứu, cỡ mẫu	Cắt đoạn trực tràng - nối ngay	PT Miles
Warschkow, 2017[15], 1998 - 2011, 36488 bn		Giảm, 31,8% - 19,2%
Deijen, 2016[4]		25 - 30%
VN Phương, 2017[14], 2014 - 2015, 119 bn (*)	74%	24%

(*): Các trường hợp ung thư trực tràng giữa và dưới, có hóa - xạ tiền phẫu

Tỉ lệ mổ phẫu thuật Miles tại Việt Nam trong giai đoạn này không khác biệt đáng kể so với các tác giả Âu - Mỹ (p>0,05).

Giải thích về sự sụt giảm tỉ lệ phẫu thuật Miles trong nghiên cứu của mình, Warschkow[15] đã quy cho hai nguyên nhân:

+ Thực hiện thường quy hóa - xạ tiền phẫu các trường hợp ung thư trực tràng giữa và dưới giai đoạn II và III.

+ Các máy nối (stapler) có sẵn và được dùng phổ biến trong phẫu thuật.

Trong nghiên cứu này (Bảng 1 và 3), tỉ lệ bệnh nhân ung thư trực tràng phải làm phẫu thuật Miles là 20% (KTC 95%: 9 - 36%), không khác với y văn (p>0,05). Không có trường hợp nào làm phẫu thuật Miles khi bướu cách bờ hậu môn >3cm.

Sự sụt giảm tỉ lệ phẫu thuật Miles trong nghiên cứu này, theo chúng tôi, có được vì:

+ Quan điểm diện cắt xa của trực tràng tối thiểu phải cách bờ dưới khối bướu chỉ cần 1cm, với điều kiện phải có điều trị hóa - xạ trước hoặc sau mổ.

+ Các máy nối (stapler) có sẵn và được dùng phổ biến trong phẫu thuật.

Các nguyên nhân góp phần làm giảm tỉ lệ phẫu thuật Miles trong điều trị ung thư trực tràng

Quyết định làm phẫu thuật Miles hay phẫu thuật bảo tồn hậu môn phụ thuộc vào nhiều yếu tố[15]:

1. Vị trí của bướu trực tràng (quan trọng nhất là khoảng cách bướu so với cơ thắt hậu môn).

2. Bướu nguyên phát ở giai đoạn muộn (T4), nam giới có khung chậu hẹp.

3. Chức năng cơ vòng hậu môn kém.

Các nguyên nhân sau đã góp phần làm giảm tỉ lệ phẫu thuật Miles trong điều trị ung thư trực tràng thấp:

+ Diện cắt xa của trực tràng tối thiểu phải cách bờ dưới khối bướu 5cm thì mới an toàn về mặt ung thư học từ những năm 1930 của Dukes đã thay đổi chỉ còn là 1cm.

Trong một nghiên cứu hậu kiểm năm 2012[2], với 5574 bệnh nhân trong 17 nghiên cứu, các tác giả kết luận diện cắt trong thành ruột chỉ cần 1cm là đủ an toàn về mặt ung thư học. Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu này đều có xạ trị trước hoặc sau mổ.

Theo Dumont[5], trong một bài tổng quan năm 2015, đối với ung thư trực tràng thấp, diện cắt xa trực tràng chỉ cần 1cm là đủ.

+ Hóa-xạ tiền phẫu các trường hợp ung thư trực tràng giữa và thấp giai đoạn II và III giúp giảm tái phát sau mổ. Phác đồ dài ngày (50,4Gy với 28 phân liều) giúp giảm kích thước bướu và giúp giảm giai đoạn bệnh[16].

Theo Dumont[5], các bệnh nhân có bướu T4 hoặc hạch di căn nếu không được hóa - xạ tiền phẫu, với diện cắt xa trực tràng 1cm có thể vẫn còn tế bào ung thư.

+ Các kỹ thuật mổ mới như phẫu thuật cắt gian cơ thắt và nối đại tràng - hậu môn bằng tay[4].

+ Các máy khâu (stapler) giúp khâu nối trực tràng trong vùng chậu dễ dàng hơn khâu nối tay, đặc biệt là các bệnh nhân nam có khung chậu hẹp[15].

Trong nghiên cứu này, chỉ có 2 trường hợp hóa - xạ tiền phẫu (12%) và 2 trường hợp nối đại tràng - hậu môn bằng tay (12%).

So sánh với công trình nghiên cứu cũng thực hiện tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM với 100% các bệnh nhân ung thư trực tràng được hóa - xạ tiền phẫu (Bảng 7), chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa (p = 0,768).

Bảng 7. *Tỉ lệ các loại phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng thấp*

Tác giả, năm công bố, thời gian nghiên cứu, cỡ mẫu	Cắt đoạn trực tràng - nối ngay	PT Miles	Cắt rộng bướu ngã hậu môn
VN Phương, 2017[14], 2014-2015, 65 bn	37	28 (43%)	0
NC này	8	8 (47%)	1

Nếu số bệnh nhân ung thư trực tràng được hóa - xạ tiền phẫu tăng hơn, mọi phẫu thuật viên đều nắm vững kỹ thuật mổ cắt gian cơ thắt và nối đại tràng-hậu môn bằng tay thì tỉ lệ phẫu thuật Miles có thể còn giảm hơn nữa.

KẾT LUẬN

Điều trị ung thư trực tràng bằng phẫu thuật Miles tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong 20 năm qua (1999 - 2019) đã giảm đáng kể, tương tự với xu thế của thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abraham N.S., Davila J.A., Rabenec L., Berger D.H. et al (2005). “Increased use of low anterior resection for veterans with rectal cancer”. Aliment Pharmacol Ther, 21(1):35 - 41.

2. Bujko K., Rutkowski A., Chang G.J., Michalski W. et al (2012). “Is the 1-cm Rule of Distal Bowel Resection Margin in Rectal Cancer Based on Clinical Evidence? A Systematic Review”. Ann Surg Oncol, 19:801 - 808.

3. Cohen A.M., Shank B., Friedman M.A. (1989). “Colorectal cancer”. In: Devita V.T., Jr.Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 3rd edition. J.B.Lippincott Company: 895 - 964.

4. Deijen C.L., van den Broek J.J., Poelman M.M., Schreurs W.H. et al (2016). “State of the Art in Rectal Cancer Surgery: Historical Overview and

New Perspectives After the COLOR II Trial". Cir Esp, 94:1 - 3.

5. Dumont F., Mariani A., Elias D., Goéré D. (2015). "Surgical strategy for low rectal cancers". J Visc Surg, 152(1): 23 - 31
6. Fry R.D., Fleshman F.W., Kodner I.J. (1990). "Sphincter-saving procedures for rectal cancer". In: Schwartz S.I., Ellis H. Maingot's Abdominal Operations, 9th edition. Appleton & Lange: 1119 - 1130.
7. Globocan 2018. (https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704 - Viet-Nam - fact - sheets.pdf).
8. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và cs (2016). "Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2014". Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 3, tr.13 - 21.
9. Nguyễn Bá Trung (2005). "Ung thư trực tràng: chẩn đoán và điều trị". Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Luận án Bác sĩ Chuyên khoa cấp II.
10. Phạm Hùng Cường, Vương Nhất Phương (1999). "Điều trị phẫu thuật ung thư trực tràng tại Trung tâm Ung Bướu TP. HCM". Y học TP. HCM, 3 (4), tr.216 - 225.
11. Schoetz D.J.Jr (2006). "Evoloving practice patterns in colon and rectal cancer". J Am Coll Surg, 203(3):322 - 327.
12. Tabbarah H.J. (1995). "Gastrointestinal tract cancers". In: Casciato D.A., Lowitz B.B. Manual of Clinical Oncology, 3rd edition. Little, Brown and Company: 152 - 164.
13. Tilney H.S., Heriot AG., Purkayastha S., Antoniou A. et al (2008). "A national perspective on the decline of abdominoperineal resection for rectal cancer". Ann Surg, 247(1): 77 - 84.
14. Vương Nhất Phương và cs (2017). "Kết quả bước đầu hóa-xạ tiền phẫu kết hợp phẫu thuật trong điều trị ung thư trực tràng giai đoạn II-III". Tạp chí Y học Việt Nam, 459 (Tháng 10, Số đặc biệt), tr.445 - 451.
15. Warschkow R., Ebinger S.M., Brunner W., Schmied B.M. et al (2017) "Survival after Abdominoperineal and Sphincter-Preserving Resection in Nonmetastatic Rectal Cancer: A Population-Based Time-Trend and Propensity Score - Matched SEER Analysis". Gastroenterology Research and Practice, vol. 2017, Article ID 6058907, 12 pages.
16. Xynos E. et al (2016). "Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO)". Ann Gastroenterol, 29 (2):103 - 126.

KẾT QUẢ HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ BEVACIZUMAB KẾT HỢP XELIRI TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN MUỘN

PHẠM THỊ QUẾ[1], HOÀNG THỊ CÚC[1], NGUYỄN HOÀNG GIA[2], VŨ HỒNG THĂNG[3], TRẦN ĐÌNH ANH[4]

TÓM TẮT

***Mục tiêu**: Đánh giá kết quả điều trị phác đồ bevacizumab kết hợp XELIRI trong ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn.*

***Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, có theo dõi dọc. Từ 01/2017 đến tháng 06/2019, 55 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được điều trị dụng hóa chất phác đồ XELIRI phối hợp bevacizumab tại Bệnh viện K; bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo "Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho U đặc" (RECIST), độc tính của phác đồ theo tiêu chuẩn NCI 4.0 – WHO và thời gian sống thêm.*

***Kết quả:** Tuổi trung bình là 57,1± 12,2. Tỷ lệ nam/nữ là 1,2/1. Di căn gan là tổn thương hay gặp nhất, chiếm 56,4%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 60,0%; đáp ứng một phần 50,9%, đáp ứng hoàn toàn đạt 9,1%. Thời gian theo dõi trung bình là 18,5 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ là 10,5 và 19,2 tháng. BN dung nạp tốt. Tác dụng phụ phác đồ hay gặp nhất là tiêu chảy 55,7%; hội chứng bàn tay-bàn chân chiếm 36,5%; hạ bạch cầu 35,8%. Tăng huyết áp gặp 20,0%, 9 bệnh nhân có chảy máu trong quá trình điều trị,tất cả đều ở mức độ nhẹ I&II, không có trường hợp nào phải giảm liều hay ngừng điều trị do độc tính của phác đồ.*

***Kết luận:** Điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn bằng phác đồ bevacizumab kết hợp XELIRI, kết quả tốt với độc tính chấp nhận được.*

***Từ khóa:** Ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn, phác đồ kết hợp bevacizumab - XELIRI.*

ABSTRACT

Results of bevacizumab combined with XELIRI chemotherapy regimen for recurrent or metastastic colorectal cancer at K Hospital

***Objectives:** to evaluate results of bevacizumab combined with XELIRI chemotherapy regimen for metastastic or recurrent colo-rectal cancer at K Hospital.*

***Patients and Methods:** Clinical trial, no control group. From January 2017 to June 2019, we enrolled 55 metastastic/recurrent colo-rectal cancer. All patients were treated with XELIRI-bevacizumab chemotherary regimen. We assessed response rate, survival and toxicity.*

***Results:** Clinical features: median of age 57,1± 12,2. Male/female rate was 1,2/1. Liver metastasis was the most common(56,4%). Efficacy: Overall response rate was 60.0%. Complete response rate was 9.1%, partial response was 50.9%. Median of the progression - free survival was 10,5 months and overall survival was 19,2 months.Treatment was well tolerated. The most common toxicity was diarrhea (55,7%), hand - foot syndrom (36,5%), neutropenia (35,8%) Hypertention was 20,0% and nine patient has minor bleeding. No reduction or discontinuation of treatment due to toxicity was recorded.*

***Conclusion:** Bevacizumab combined with XELIRI chemotherapy regimen for metastastic/recurrent colo-rectal cancer is feasible, high efficacy and long survival.*

***Keywords:** metastastic/recurrent colo-rectal cancer, bevacizumab - XELIRI.*

[1] ThS.BS Khoa Nội 4 - Bệnh viện K

[2] ThS.BS. Khoa Nội yêu cầu - Bệnh viện K

[3] PGS.TS. Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội

[4] ThS.BSNT. Đại học Y Hà Nội

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những bệnh lý ác tính thường gặp. Theo GLOBOCAN năm 2012, UTĐTT đứng thứ 3 về tỷ lệ mắc mới và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 4 trong các bệnh ung thư thường gặp. Ở Mỹ, theo thống kê năm 2013 có 136.830 trường hợp mắc mới và 50.310 ca tử vong do UTĐTT chiếm xấp xỉ 9% tổng số ca tử vong do ung thư. Ở Việt Nam, UTĐTT cũng nằm trong nhóm 5 bệnh ung thư thường gặp. Bệnh có xu hướng gia tăng, theo thống kê năm 2000, tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng chuẩn hóa theo tuổi ở nam và nữ tương ứng là 11,4/100.000 dân và 8,3/100.000 dân, đến năm 2010 các tỷ lệ này tăng rõ rệt, tương ứng là 19/100.000 dân và 14,5/100.000 dân[1].

Trong những bệnh nhân mới được phát hiện thì có đến 40% trường hợp đã có di căn tại thời điểm chẩn đoán. Vị trí di căn thường gặp nhất là gan sau đó là di căn phổi, não và các vị trí khác[2]. Mặc dù có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân với các khối u di căn đơn độc ở phổi hoặc gan còn khả năng điều trị triệt căn bằng phẫu thuật và hóa chất, 80% các bệnh nhân ở giai đoạn lan tràn không còn khả năng phẫu thuật. Với nhóm bệnh nhân này hóa trị trong trường hợp này giúp nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm[3]. Thời gian gần đây với sự ra đời của các hoạt chất mới và đặc biệt là kỷ nguyên của điều trị nhắm trúng đích, thời gian sống thêm của BN UTĐTT di căn được cải thiện đáng kể. Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGF) hiện đã được phê duyệt ở Mỹ và Châu Âu trong UTĐTT tái phát di căn. Việc kết hợp bevacizumab với XELIRI đã được nghiên cứu và cho hiệu quả cao, thuận tiện trong việc sử dụng với capecitabine đường uống[5].

Tại Bệnh viện K, điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn với phác đồ XELIRI - bevacizumab đã được tiến hành trong những năm gần đây, bước đầu cho thấy có sự cải thiện kết quả điều trị. Tuy nhiên cho tới nay, vẫn chưa có một nghiên cứu, báo cáo nào cho kết quả đầy đủ của hóa trị liệu kết hợp điều trị đích trong ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Kết quả hóa trị phác đồ bevacizumab kết hợp XELIRI trong ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn" với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá đáp ứng của phác đồ bevacizumab kết hợp XELIRI trong điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn tại bệnh viện K từ tháng 01/2017 đến 06/2019.

2. Ước tính thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ các bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được điều trị phác đồ bevacizumab kết hợp XELIRI.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

55 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được điều trị hóa chất phác đồ bevacizumab kết hợp XELIRI tại Bệnh viện K từ 1/2017 đến 6/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Tuổi trên 18.

Được chẩn đoán xác định UTĐTT bằng mô bệnh học (tại u nguyên phát hoặc vị trí di căn).

Bệnh ở giai đoạn tái phát hoặc di căn với một hoặc nhiều thương tổn đo được trên thăm khám lâm sàng hoặc với kỹ thuật thường quy (chụp XQ hoặc C.T.Scanner, MRI).

Điểm toàn trạng theo ECOG: PS = 0 – 1.

Được điều trị ít nhất 3 chu kì.

Bilan trước điều trị chức năng gan, thận, huyết học ở giới hạn bình thường.

Tình nguyện tham gia nghiên cứu và có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đã điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ có Irinotecan trong vòng 12 tháng trước đó.

Chẩn đoán có di căn não hoặc màng não.

Bệnh nhân không có chỉ định điều trị hóa chất và kháng thể đơn dòng (bệnh toàn thân nặng như: Bệnh hô hấp, bệnh tim không ổn định hoặc mất bù, bao gồm cả loạn nhịp, bệnh gan hoặc thận).

Phẫu thuật lớn bụng hoặc ngực gần đây (< 28 ngày) trước khi tham gia vào nghiên cứu hoặc một thủ thuật được coi là có nguy cơ đáng kể chảy máu. Có vết thương phẫu thuật chưa hoàn toàn lành.

Xuất huyết đáng kể (>30ml/ một lần trong 3 tháng trước) hoặc ho ra máu (>5ml máu tươi trong 4 tuần trước).

Phụ nữ có thai.

Tiền sử mắc bệnh ác tính khác.

Bệnh nhân nhân bị tăng huyết áp không kiểm soát được, đang dùng thuốc chống đông máu như aspirin (>325mg/ngày).

Phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn và ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.

Bước 2: Điều trị hóa chất theo phác đồ bevacizumab và XELIRI:

Bevacizumab 7,5mg/kg cân nặng truyền 2h Ngày 1.

Irinotecan 240mg/m^2/ngày truyền TMC 2h Ngày 1.

Capecitabine 1000mg/m^2 x 2 lần/ngày, từ ngày 1 - 14. Chu kỳ 3 tuần.

Thời gian điều trị: Hóa trị liệu bước đầu sẽ được dùng cho tới khi bệnh tiến triển (hoặc đáp ứng các tiêu chuẩn ngừng trị liệu khác) hoặc hoàn thành 8 chu kì; hoặc bệnh nhân có độc tính không thể dung nạp được thuốc.

Bước 3: Đánh giá hiệu quả điều trị.

Đánh giá đáp ứng theo "Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho U đặc" (RECIST 1.0) tại thời điểm kết thúc 4 chu kì, 8 chu kì hoặc bất cứ khi nào nghi ngờ bệnh tiến triển.

Đánh giá các độc tính của phác đồ theo tiêu chuẩn của WHO - NCI 4.0.

Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ bằng phương pháp Kaplan – Meier.

Thu thập và xử lý số liệu

Nhập số liệu, làm sạch, mã hóa số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh tỷ lệ: Test Chi square ($p < 0,05$).

KẾT QUẢ

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Tuổi, giới

Tuổi trung bình là 57,1 ± 12,2. Tuổi cao nhất 74 và thấp nhất là 27 tuổi.

Độ tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 tuổi chiếm 29,1%. Ít nhất dưới 30 tuổi chiếm 3,6%.

Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ; tỷ lệ nam/nữ: 1,2/1.

Bảng 1. *Vị trí di căn và số vị trí di căn*

Vị trí di căn	Số bệnh nhân	%
Gan	31	56,4
Phổi	9	16,4
Hạch cổ	1	1,7
Phúc mạc	5	9,1
Hạch ổ bụng	9	16,4

Nhận xét: Di căn gan là tổn thương hay gặp nhất với 31 BN chiếm 56,4%. Tiếp theo là di căn hạch ổ bụng và phổi có tỷ lệ là 16,4%.

Bảng 2. *Đặc điểm mô bệnh học*

	Số BN	Tỉ lệ %
Thể mô học		
UTBM tuyến	53	96,4
UTBM chế nhày	2	3,6
Tổng	**55**	**100**

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến chiếm 96,4%; thể chế nhày chiếm 3,6%.

Kết quả điều trị

Bảng 3. *Đáp ứng điều trị*

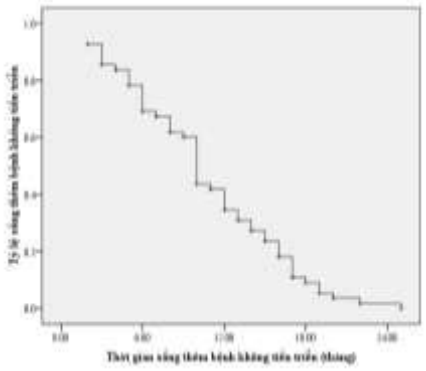
Mức độ đáp ứng	n	%
Hoàn toàn	5	9,1
Một phần	28	50,9
Bệnh giữ nguyên	13	23,6
Bệnh tiến triển	9	16,4
Đáp ứng toàn bộ	33	60,0

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt được khá cao 60,0%; trong đó 9,1% BN đạt đáp ứng hoàn toàn, 50,9% bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần.

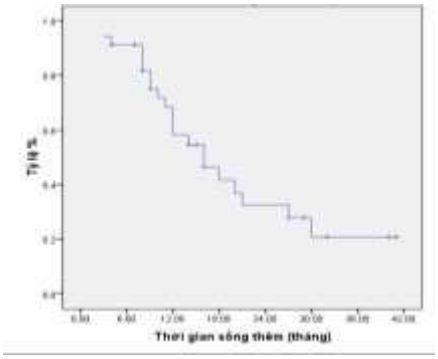
9 bệnh nhân tiến triển chiếm 16,4%. Bệnh giữ nguyên chiếm 23,6%.

Bảng 4. *Thông tin theo dõi chung*

Tình trạng hiện tại	Số bệnh nhân	%
Tiến triển	34	61,8
Chưa tiến triển	21	38,2
Thời gian theo dõi trung bình	18,5 ± 7,3 tháng	
Thời gian theo dõi dài nhất	30 tháng	
Thời gian theo dõi ngắn nhất	3 tháng	



Biểu đồ 1. *Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển*



Biểu đồ 2. *Thời gian sống thêm toàn bộ*

Nhận xét: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, 34/55 BN xuất hiện tiến triển bệnh

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 10,5 ± 4,8 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 19,2 ± 2,5 tháng.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng lần lượt là 63,1%, 32,4% và 20,9%.

Các tác dụng không mong muốn

Bảng 6. *Một số tác dụng không mong muốn*

Độc tính (n = 392)	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bạch cầu	252	64,2	72	18,4	51	13,0	12	3,1	5	1,3
Tiểu cầu	381	95,8	9	3,2	4	1,0	0	0	0	0
Huyết sắc tố	317	80,8	33	8,4	32	8,2	10	2,6	0	0
Tăng men gan	309	90,6	35	8,9	2	0,5	0	0	0	0
Tăng Creatinin	389	99,2	3	0,8	0	0	0	0	0	0
HC bàn tay - bàn chân	249	63,5	108	27,6	27	6,9	8	2,0	0	0
Nôn, buồn nôn	331	95,7	15	4,3	0	0	0	0	0	0
Đi ngoài	174	44,3	101	25,8	93	23,7	24	6,2	0	0

Nhận xét: Sau 8 chu kì hóa trị, hay gặp nhất là đi ngoài với tỷ lệ 55,7%; hội chứng bàn tay - bàn chân 36,5%; hạ bạch cầu 35,8%. Hầu hết là tác dụng phụ độ I & II. Độc tính độ III & IV ít gặp.

Không có BN nào dừng điều trị do tác dụng phụ thuốc.

Bảng 7. *Tác dụng không mong muốn liên quan bevacizumab*

Độc tính	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Cao huyết áp		
Không cao	44	80,0
Cao huyết áp sau dùng thuốc	11	20,0
Chảy máu		
Có chảy máu	9	16,4
Không chảy máu	46	83,6

Vị trí chảy máu		
Mũi	4	7,3
Chân răng	3	5,5
Âm đạo	2	3,6
Protein niệu	1	1,9
Thủng đường tiêu hóa	0	0
Chậm liền vết thương	0	0
Huyết khối	0	0

Nhận xét: Tăng huyết áp gặp 20%, đều ở mức độ nhẹ. Có 9/55 BN (16,4%) có hiện tượng chảy máu và đều ở mức độ nhẹ, không tái diễn trong các chu kỳ hóa trị sau. Các vị trí chảy máu gồm mũi (7,3%), chân răng (5,5%) và âm đạo (3,6%). 1 BN được phát hiện protein niệu sau chu kỳ hóa trị thứ 6, chiếm tỷ lệ 1,9%. Không gặp các độc tính nặng như thủng đường tiêu hóa, huyết khối.

BÀN LUẬN

Triệu chứng lâm sàng lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 27, lớn tuổi nhất là 74, tuổi trung bình 57,1 ± 12,2. Độ tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 tuổi chiếm 29,1%. Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,2/1. Điều này phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước bệnh chủ yếu gặp ở lứa tuổi trung niên và nam mắc nhiều hơn nữ.

Di căn gan là tổn thương gặp nhiều nhất trong nghiên cứu chúng tôi với 31 BN (56,4%), di căn phổi và di căn hạch ổ bụng cùng có 9 BN (16,4%), di căn hạch cổ gặp ở 1 bệnh nhân chiếm 1,7%. Nghiên cứu của Trần Thắng cho thấy tỷ lệ di căn gan chiếm 41,2% BN UTĐTT di căn[1]. Theo Libulti Steven K, Joshua D.I và Cameron Robert B, ung thư đại tràng và trực tràng di căn tới gan nhiều nhất (60 - 71%), tiếp theo là di căn phổi[2]. Trong 55 BN được lựa chọn vào nghiên cứu này, đa số BN có di căn tại 1 cơ quan, vị trí (29/55 BN chiếm 52,7%), có đến 15 BN di căn trên 2 vị trí (27,3%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBM tuyến chiếm 96,4%; UTBM tuyến chế nhày chiếm 3,6%. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của tác giả Lê Đình Roanh và Ngô Thu Thoa trong nghiên cứu những năm 1994-1997 cũng nhận thấy UTBM tuyến chiếm 79,6% UTĐTT; UTBM tuyến nhày chiếm 17,3%[3]. Kết quả này có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn thấp, hơn nữa chúng tôi chỉ nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân giai đoạn muộn, được điều trị với phác đồ cụ thể, không thể mang đặc điểm điển hình cho ung thư đại trực tràng.

Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị: Theo nghiên cứu của chúng tôi trên 55 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn được điều trị bằng phác đồ XELIRI kết hợp bevacizumab, mức độ đáp ứng được tính là đáp ứng cao nhất của bệnh nhân sau 8 chu kì. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt được khá cao 60,0%; trong đó 9,1% BN đạt đáp ứng hoàn toàn, 50,9% bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần. 9 bệnh nhân tiến triển chiếm 16,4%. Bệnh giữ nguyên chiếm 23,6%.

Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự kết quả nghiên cứu sử dụng các phác đồ hóa chất khác kết hợp với bevacizumab. Cao hơn kết quả nghiên cứu của Ducreux và CS (2013) với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 62,0%, đáp ứng hoàn toàn là 7,0%; tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 21,0%; tỷ lệ bệnh tiến triển là 14%[4]. Cao hơn kết quả nghiên cứu của Schmigeal (2013) với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 52,0%[5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 34/55 BN còn sống chiếm tỷ lệ 61,8%. Thời gian theo dõi trung bình 18,5 tháng, trong đó thời gian theo dõi dài nhất là 30 tháng, ngắn nhất là 3 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm và 3 năm tương ứng là 63,1%, 32,4% và 20,9%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình đạt được 19,2 ± 2,5 tháng. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, 34 BN đã tiến triển bệnh, trong đó 6 BN xuất hiện tiến triển bệnh ngay sau 3 chu kỳ hóa trị, thời gian ổn định bệnh dài nhất là 25 tháng. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung bình là 10,5 ± 4,8 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không tiến triển bệnh so với các nghiên cứu trong nước trước đây sử dụng các phác đồ hoá chất đơn thuần. Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu trên thế giới sử dụng phác đồ kết hợp bevacizumab và XELIRI.

Một số tác dụng phụ

Đi ngoài là tác dụng phụ hay gặp nhất với 55,7%, hầu hết độc tính độ I & II, độc tính độ III chỉ gặp ở 2,6%. Không gặp trường hợp nào độc tính độ IV. Kết quả tương tự với các nghiên cứu của Schmigeal (2013) hay Ducreux (2013)[4,5].

Giảm bạch cầu: Trong nghiên cứu của chúng tôi, giảm bạch cầu gặp ở 35,2% các trường hợp, hầu hết ở mức độ I & II, độc tính độ III & IV chỉ gặp ở 4,4%, không có trường hợp nào hạ BC kèm sốt. Theo nghiên cứu pha III 40983 của EORTC, giảm bạch cầu độ III & IV gặp ở 15,9%[6] cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể giải thích trong nghiên cứu của chúng tôi, việc dự phòng độc tính hạ bạch cầu đã được quan tâm và quản lý tốt hơn.

Thiếu máu: Trong quá trình điều trị, độc tính thiếu máu gặp ở 19,2%; chủ yếu gặp độc tính tính độ nhẹ I & II. Theo nghiên cứu pha III 40983 của EORTC, thiếu máu độ 3, 4 gặp tỷ lệ 0,9%[7]. Một nghiên cứu khác mang tên N 9741 cho biết tỷ lệ thiếu máu độ 3, 4 chiếm 3%[6].

Giảm tiểu cầu: Trong nghiên cứu, không gặp tác dụng phụ hạ tiểu cầu độ nặng III & IV. Độ nhẹ I & II chỉ gặp ở 4,2%. Thực sự đây là biến chứng ít gặp.

Tăng huyết áp, chảy máu và protein niệu: Đây là các tác dụng phụ liên quan đến bevacizumab sử dụng trong phác đồ nghiên cứu. Chỉ có 20 BN THA xuất hiện trong quá trình điều trị, tuy nhiên ở mức độ 1 và kiểm soát được ổn định bằng thuốc thông thường, không cần giảm liều bevacizumab. Một số BN có cảm giác nóng bừng, đỏ mặt trong quá trình truyền thuốc, tuy nhiên ghi nhận chỉ số huyết áp cùng thời điểm đó không tăng, do đó không cần bất cứ can thiệp hay thay đổi về liều thuốc.1 BN trong nghiên cứu xuất hiện protein niệu ở chu kỳ thứ 6. 4 BN (12,5%) có chảy máu mũi nhẹ, không ảnh hưởng đến quá trình điều trị, tính chung có 9 bệnh nhân xuất hiện chảy máu chiếm 16,4%. Nghiên cứu BEAT có tỷ lệ bệnh nhân cao huyết áp độ III, IV là 5%[6], tuy nhiên nghiên phối hợp cùng hóa trị liệu làm gia tăng tỷ lệ cao huyết áp độ III, IV lên 7,7% so với nhóm bệnh nhân điều trị hóa chất không có bevacizumab là 0,7%[8].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 55 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn nhằm đánh giá hiệu quả của phác đồ XELIRI tại Bệnh viện K từ tháng 01 năm 2017 đến tháng 06 năm 2019, chúng tôi xin rút ra một số kết luận sau:

- Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư trực tràng giai đoạn muộn: Tuổi mắc bệnh trung bình là 57,1. Tỷ lệ nam/nữ là 1,2/1. Di căn gan hay gặp nhất (56,4%); tiếp theo di căn hạch ổ bụng (16,4%); di căn phổi (16,4%). Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (96,4%).

Kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và toàn bộ lần lượt là 9,1% và 60,0%; đáp ứng một phần lần là 50,9%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ lần lượt là 10,5 và 19,2 tháng. Tác dụng phụ hay gặp nhất của phác đồ bao gồm: tiêu chảy (55,7%), hội chứng bàn tay - bàn chân 36,5% và hạ bạch cầu (35,8%). Tác dụng không mong muốn của bevacizumab ở liều điều trị ít gặp, ở mức độ nhẹ và không có trường hợp nào phải giảm liều hay ngừng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thắng (2003), Đánh giá kết quả hóa trị liệu trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng tại bệnh viện K từ 1997 đến 2002, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
2. Libutti SK Saltz LB, Rustgi AK, Tepper JE (2005), “Cancer of the colon”, Cancer: Principle and practice of oncology, edited by De Vita VT, Hellman JS, Rosenberg SA, Lippincott – Williams and Wilkins, 7th editon, pp. 1061-1109.
3. Lê Đình Roanh, Ngô Thu Thoa (1999), Nghiên cứu hình thái học ung thư đại trực tràng gặp tại Bệnh viện K 1994 - 1997, Tạp chí thông tin y dược. Số đặc biệt chuyên đề ung thư, 66 - 70.
4. Ducreux M., Adenis A., Pignon J. P. et al (2013), Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study), Eur J Cancer. 49(6), 1236 - 45.
5. Schmiegel W., Reinacher-Schick A., Arnold D. et al (2013), Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group, Ann Oncol. 24(6), 1580 - 7.
6. Van Cutsem E., Rivera F., Berry S. et al (2009), Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study, Ann Oncol. 20(11), 1842 - 7.

7. Rolf Sauer Claus Rodel, (2010), "Radiation Therapy: Adjuvant vs. Neoadjuvant Therapy", Rectal cancer, International Perspective on Multimodality Management, Human Press, Springer, 223 - 234.

8. Hurwitz H. I., Tebbutt N. C., Kabbinavar F. et al (2013), Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials, Oncologist. 18(9), 1004 - 12.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỚM CỦA PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN K

LÊ THẾ ĐƯỜNG[1], NGUYỄN ĐẠI BÌNH[2], PHẠM VĂN BÌNH[2], ĐOÀN TRỌNG TÚ[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật nội soi cắt gần toàn bộ dạ dày, vét hạch D2 tại bệnh viện K.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu*: Gồm 83 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được chẩn đoán và phẫu thuật nội soi cắt gần toàn bộ dạ dày vét hạch D2 tại Bệnh Viện K từ 01/2017 đến 01/2019.*

Phương pháp nghiên cứu: *Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu*

Kết quả*: Tuổi trung bình là 55,1 ± 10,2 (27 - 78 tuổi); BMI trung bình 20,8 ± 1,98; 12 trường hợp (14,4%) u ở niêm mạc (T1a); 14 (16,9 %) trường hợp u xâm lấn hạ niêm mạc; 42 (50,7%) u xâm lấn lớp cơ (T2); 5 (6%) trường hợp xâm lấn lớp dưới thanh mạc (T3), và 10 (12%) trường hợp xâm lấn thanh mạc (T4a). Số hạch trung bình nạo được là 15,31 ± 3,98 hạch (7 - 29). 100% trường hợp diện cắt âm tính, có 1 trường hợp chuyển mổ mở. Thời gian phẫu thuật trung bình là 153,37 ± 21,97 phút (100 - 220 phút); thời gian trung tiện trung bình là 2,7 ± 0,8 ngày (1- 4 ngày); thời gian nằm viện trung bình là 9,7 ± 3,2 ngày (6 - 31 ngày). Tỷ lệ biến chứng sớm sau mổ chiếm 7,2% trong đó có 1 trường hợp rò tiêu hóa, 2 trường hợp rò dưỡng chấp và 3 trường hợp nhiễm trùng vết mổ, không có trường hợp nào tử vong.*

Kết luận*: Phẫu thuật nội soi cắt gần toàn bộ dạ dày vét hạch D2 có thể thực hiện an toàn và hiệu quả trong điều trị ung thư dạ dày. Bệnh nhân có thời gian hồi phục và nằm viện được rút ngắn.*

Từ khóa: *ung thư dạ dày, vét hạch D2, phẫu thuật nội soi.*

ABSTRACT

Short - term outcomes of laparoscopic-assisted distal gastrectomy for cancer at Viet Nam National cancer Hospital

Objective: *Evaluate short - term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy (LADG) with D2 lymph node dissection for gastric cancer at Viet Nam National Cancer Hospital.*

Population and methods*: This is a prospective and descriptive study. For this study, 83 patients with gastric adenocarcinoma underwent LADG at Viet Nam National Cancer Hospital from 1/2017 to 1/2019.*

Results: *Mean age was 55.1 ± 10.2 (youngest patient was only 27 and the oldest was 78). Mean BMI was 20.8 ± 1.98 kg/m^2. 14.4% patients were T1a, 16.9% patients were T1b, 50.7% patients were T2, 6% patients were T3, and 12% patients were T4a in terms of depth of invasion. Number of haversted lymph nodes in average was 15.31 ± 3.98 (range 7 - 29). 100% proximal resection margins were negative. There was 1 case transfering to open surgery. Mean operative time was 153.37 ± 21.97 (range 100 - 220) minutes. Mean time to first flatus was 2.66 ± 0.79 (range 1 - 4) days. Mean postoperative hospital stay was 9.7 ± 3.2 (range 6 - 31) days. Early postoperative complication rates were 7.2% including 1 case of gastroenteric fistula, 2 cases of chylous fistula, 3 cases of wound infection and none of death.*

Conclusion*: Distal gastrectomy with D2 lymph node dissection shows safety and effective for gastric cancer with less times of postoperation and recovery.*

Keywords: *Gastric cancer, D2 lymph node dissection, laparoscopy*

[1] Trường Đại Học Y Hà Nội

[2] Bệnh viện K

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong các loại ung thư phổ biến trên thế giới, với hơn 90% là ung thư biểu mô. Trong các nước thuộc khu vực Đông Nam Á thì Việt Nam là nước có tỷ lệ mắc thuộc hàng cao. Cho tới nay, phương pháp điều trị bằng phẫu thuật vẫn là lựa chọn hàng đầu khi khối u vẫn còn khả năng cắt bỏ. Các biện pháp khác như hóa chất, miễn dịch, xạ trị… chỉ được coi là những phương pháp điều trị hỗ trợ tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân và giai đoạn bệnh.

Gần đây, có nhiều nghiên cứu so sánh giữa phẫu thuật mở và phẫu thuật nội soi (PTNS) hỗ trợ điều trị ung thư dạ dày cho kết quả tương đương về mặt ung thư học[1,2]. Tại bệnh viện K đã bước đầu đưa PTNS cắt gần toàn bộ dạ dày, vét hạch D2 vào thường quy trong điều trị UTDD và đã thu được những kết quả khả quan. Trên cơ sở thực tế đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá tính khả thi, an toàn và khả năng điều trị triệt căn ung thư bằng phẫu thuật nội soi cắt gần toàn bộ dạ dày vét hạch D2 tại bệnh viện K.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân (BN) được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến của dạ dày được điều trị PTNS cắt gần toàn bộ dạ dày, vét hạch D2 tại bệnh Viện K từ 01/2017 đến 01/2019.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Cỡ mẫu: Theo công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{P(1-P)}{d^2}$$

Cỡ mẫu tính tối thiểu là 61 bệnh nhân với P = 2,6% (theo Ryu KW)[3].

Trong nghiên cứu này chúng tôi thực hiện trên 83 bệnh nhân.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến dạ dày có chỉ định phẫu thuật nội soi cắt gần toàn bộ dạ dày vét hạch D2, đánh giá giai đoạn trước mổ khu trú chưa xâm lấn ra ngoài. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, và có đầy đủ thông tin bệnh án. Chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn lâm sàng và bệnh học theo hiệp hội ung thư thế giới (UICC) và hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (AJCC) phiên bản 7[4].

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có bệnh nội khoa nặng kèm theo, cắt lại ung thư dạ dày do tái phát, phẫu thuật nội soi mang tính chất thăm dò chuyển mổ mở.

Thu thập vào xử lý số liệu

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án thống nhất, thông tin thu được từ hồ sơ bệnh án. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

Kỹ thuật

Bệnh nhân nằm ngửa đầu cao, dạng 2 chân. Chúng tôi sử dụng 5 trocars bao gồm 1 trocar 10mm dưới rốn cho camera, 2 trocars 10mm tại vị trí mạn sườn phải và trái, 2 trocars 5mm tại vị trí hạ sườn phải và trái.

Chúng tôi thực hiện nạo vét hạch D2 bằng PTNS theo hướng dẫn Hội Ung thư Nhật Bản (JGCA) phiên bản 4[5]. Mở bụng đường trắng giữa trên rốn 4 - 5cm, cắt tá tràng dưới môn vị khoảng 1 - 2cm bằng máy cắt thẳng, cắt dạ dày gần toàn bộ trên u từ 5 - 6cm, nối vị tràng thực hiện ngoài ổ bụng.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi trung bình là 55,1 ± 10,2, thấp nhất là 27 cao nhất là 78 tuổi.

Tỷ lệ mắc bệnh Nam là 55,4%; Nữ là 44,6%.

Chỉ số BMI trung bình 20,8 ± 1,98; thấp nhất là 16,7 cao nhất là 28,1.

Bảng 1. *Hình ảnh tổn thương qua nội soi*

Đặc điểm	N	%
Tính chất tổn thương		
Loét	58	69,9
Loét thâm nhiễm	4	4,8
Loét chảy máu	2	2,4
Sùi	19	22,9
Thâm nhiễm cứng	0	0
Kích thước u		
< 1cm	6	7,2
1cm - 3cm	65	78,3
3cm - 5cm	10	12,1
5cm - 10cm	2	2,4
Vị trí tổn thương		
Môn vị	3	3,6
Hang vị	54	65,1
Bờ cong nhỏ	22	26,5
Bờ cong lớn	3	3,6
Thân vị	1	1,2

Nhận xét: Qua hình ảnh nội soi dạ dày, gặp chủ yếu ở hình ảnh loét 58 BN (69,9%), hình ảnh loét thâm nhiễm và thâm nhiễm cứng ít gặp hơn. Đặc biệt gặp 02 BN (2,4%) có loét chảy máu ở mức độ Forrest 2.

Các trường hợp được PTNS có kích thước u nhỏ, chủ yếu trong khoảng 1 - 3cm (78,3%) và có 2 trường hợp nào u trên 5cm.

Vị trí tổn thương dạ dày chủ yếu gặp ở vùng hang vị (65,1%) và bờ cong nhỏ (26,5%). Có một trường hợp u vị trí thân vị tuy nhiên kích thước u < 1cm nên vẫn có chỉ định cắt gần toàn bộ dạ dày.

Bảng 2. *Đặc điểm vi thể ung thư dạ dày*

Đặc điểm		n	%
Hình ảnh Vi thể	Tuyến ống	48	57,8
	Tuyến nhầy	2	2,4
	TB nhẫn	19	22,9
	Tuyến nhú	14	16,9
	Tổng	**83**	**100**

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến ống gặp nhiều nhất 48BN (57.8%), ung thư biểu mô tuyến nhầy ít nhất chiếm 2,4%.

Bảng 3. *Độ xâm lấn khối u sau mổ*

T	N	%
T1a	12	14,4
T1b	14	16,9
T2	42	50,7
T3	5	6
T4a	10	12
T4b	0	0
Tổng	**83**	**100**

Nhận xét: Mức độ xâm lấn của khối u chiếm phần lớn ở T2 (50,7%), không có trường hợp nào u xâm lấn T4b.

Đặc điểm phẫu thuật

Bảng 4. *Phương pháp lập lại lưu thông tiêu hóa sau cắt dạ dày*

Phương pháp nối	N	%
Finsterer	49	59,0
Pean	25	30,1
Roux en Y	9	10,9
Khác	0	0
Tổng	**83**	**100**

Nhận xét: Phương pháp lập lại lưu thông tiêu hóa chủ yếu theo kiểu Billroth II chiếm 69,9%. Kiểu Billroth I chiếm 30,1%.

Bảng 5. *Tai biến trong mổ*

Tai biến trong mổ (TBTM)	N	%
Rách thanh cơ đại tràng	3	3,6
Tổn thương mạch đại tràng	1	1,2
Rách bao lách	1	1,2
Rách bao gan	2	2,4
Tổng	**7**	**8,4**

Nhận xét: Có 7 BN (8,4%) xảy ra tai biến trong mổ. Trong đó có 1 BN tổn thương mạch đại tràng giữa phải cắt đoạn đại tràng ngang kèm theo, 3 BN tổn thương thanh cơ đại tràng được khâu phục hồi qua nội soi an toàn, 2 BN rách bao gan trong quá trình vét hạch được chèn gạc tự cầm máu không cần can thiệp. Trường hợp BN rách bao lách, không cầm được máu nên phải cắt lách bằng PTNS.

Bảng 6. *Kết quả nạo vét hạch bằng phẫu thuật nội soi*

Hạch	TB	Độ dao động
Hạch lấy được	15,31	7-29
Hạch di căn	1,2	0-12

Bảng 7. *Kết quả phẫu thuật*

Đặc điểm	Giá trị
Thời gian phẫu thuật	153,37 ± 21,97 (100 - 220) phút
Thời gian trung tiện	2,7 ± 0,8 (1 - 4) ngày
Thời gian nằm viện	9,7 ± 3,2 (6 - 31) ngày

Bảng 8. *Biến chứng sớm sau mổ*

Biến chứng	n	Tỷ lệ %
Xì bục mỏm tá tràng, miệng nối	1	1,2
Nhiễm trùng vết mổ	3	3,6
Rò dưỡng chấp sau mổ	2	2,4
Tử vong sau mổ	0	0
Tổng	**6**	**7,2**

Nhận xét: Tỷ lệ biến chứng sau mổ là 6/83 = 7,2%, trong đó 1 BN xì miệng nối đại tràng do trong mổ làm tổn thương mạch đại tràng giữa phải cắt đoạn đại tràng kèm theo, được mổ lại diễn biến sau mổ ổn định, ra viện sau 31 ngày hậu phẫu. 2 BN bị rò dưỡng chấp sau mổ do vét hạch hệ thống,

được lưu dẫn lưu muộn điều trị nội khoa diễn biến ổn định. 3 BN (5%) có nhiễm trùng vết mổ.

BÀN LUẬN

Trong bệnh lý ung thư nói chung và đặc biệt là trong ung thư dạ dày (UTDD) nói riêng, đặc điểm tuổi và giới của bệnh nhân (BN) được xem là các yếu tố tiên lượng bệnh và liên quan đến tỉ lệ mắc bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi với số liệu 83 BN, gồm 46 nam và 37 nữ. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là 55,1 ± 10,2 thấp nhất là 27 tuổi, cao nhất là 78 tuổi. Trước đây tuổi cao là một yếu tố làm các phẫu thuật viên phải cân nhắc không chỉ trong mổ nội soi UTDD mà còn trong PTNS nói chung, vì thời gian mổ kéo dài. Tuy nhiên khi trình độ PTNS và gây mê hồi sức phát triển, PTNS cắt dạ dày có thể thực hiện an toàn đối với các bệnh nhân già, giúp rút ngắn thời gian phục hồi sau mổ và tránh được các biến chứng toàn thân do ít đau hơn.

100% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được nội soi dạ dày và sinh thiết trước mổ. Thăm dò nội soi và sinh thiết trước mổ đóng vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán xác định bệnh cũng như vị trí khối u. Thể phổ biến nhất của UTDD qua hình ảnh nội soi trong nghiên cứu của chúng tôi là thể loét chiếm tới 58 trường hợp (69,9%), tiếp đến là thể sùi chiếm 22,9%, loét thâm nhiễm có 4 trường hợp (4,8%). Có 02 bệnh nhân có loét chảy máu ở mức độ Forrest 2 phải điều trị nội khoa trước phẫu thuật. Vị trí tổn thương chủ yếu ở vùng hang vị (65,1%) và bờ cong nhỏ (26,5%), phù hợp với dịch tễ của ung thư dạ dày và chỉ định phẫu thuật cắt gần toàn bộ dạ dày. Về kích thước tổn thương trong nhóm BN nghiên cứu chủ yếu trong nhóm 1cm - 3cm (78,3%), cho thấy lựa chọn BN thuận lợi cho PTNS.

Đánh giá thể trạng chung của bệnh nhân nhóm nghiên cứu có BMI trung bình là 20,8 ± 1,98kg/m^2, trong đó nhóm BMI từ 18 - 23kg/m^2 chiếm 80,7%, nhóm BMI >23kg/m^2 chiếm 8,4%. Phân tích thể trạng của bệnh nhân so với thời gian phẫu thuật, chúng tôi nhận thấy chỉ số BMI làm kéo dài thời gian phẫu thuật do gặp nhiều khó khăn trong phẫu tích, vét hạch ($p < 0,05$). Kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Ke Chen[6]. Các tác giả kết luận mặc dù PTNS cắt DD nạo vét hạch là kỹ thuật phức tạp, thời gian phẫu thuật lâu hơn nhưng BN béo phì được hưởng lợi nhiều hơn do lợi ích của PTNS là giảm đau, hồi phục nhanh.

Về phương pháp lập lại lưu thông tiêu hóa sau cắt dạ dày có 49 BN (59,0%) được nối lưu thông tiêu hóa kiểu Finsterer, 25 BN (30,1%) được nối lưu thông tiêu hóa kiểu Pean, 9 BN (10,9%) được nối lưu thông tiêu hóa kiểu Roux en Y. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trong nước về phương pháp lập lại lưu thông tiêu hóa. Kyu Chul Kang và cộng sự[7] nghiên cứu 1259 bệnh nhân được mổ cắt dạ dày nội soi tại 10 bệnh viện cho biết có 875 BN (64,5%) được nối lưu thông tiêu hóa kiểu Billroth I, 384 BN (35,5%) được nối kiểu Billroth II, không có sự khác biệt về tai biến, biến chứng cũng như thời gian sống thêm sau mổ, tuy nhiên thời gian mổ của nhóm nối Billroth I thấp hơn nhóm Billroth II giảm hiện tượng viêm miệng nối sau mổ. Cách tái lập lưu thông tiêu hóa của Billroth I sinh lý hơn chúng tôi thường áp dụng với bệnh nhân giai đoạn sớm, với những bệnh nhân ung thư ở giai đoạn muộn hơn chúng tôi nối theo phương pháp Billroth II, Đỗ Văn Tráng (2012)[8] cũng có nhận xét tương tự.

Thời gian trung tiện lần đầu sau mổ là 2,7 ± 0,8 ngày. Thời gian nằm viện sau mổ trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 9,7 ± 3,2 ngày, thấp nhất 6 ngày và cao nhất 31 ngày (BN này có tổn thương mạch đại tràng giữa phải cắt đoạn đại tràng kèm theo, điều trị sau 31 ngày ổn định ra viện). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả như Đỗ Văn Tráng[8], Đỗ Trường Sơn[9]. Nhìn chung số ngày nằm viện sau mổ của các nghiên cứu về PTNS thấp hơn so với mổ mở, do BN ít đau hơn, khả năng vận động sớm hơn nên ít có các biến chứng sau mổ về hô hấp, tiết niệu. BN có thể xuất viện sớm hơn so với mổ mở.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số hạch trung bình nạo vét được là 15,31 ± 3,9 hạch với số hạch di căn trung bình là 1,2 ± 2,2 hạch. Không có tai biến biến chứng nào lớn liên quan đến nạo vét hạch. Nạo vét hạch trong mổ ung thư nói chung và ung thư dạ dày nói riêng đóng vai trò rất quan trọng nhằm đảm bảo tính triệt căn trong điều trị ung thư. Đây là vấn đề được tranh luận nhiều khi khởi phát mổ ung thư dạ dày bằng PTNS, cho đến nay đã được giải đáp khi hầu như tất cả các nghiên cứu đều chỉ ra số lượng hạch nạo vét được tương đương với mổ mở[1,2]. Nhiều tác giả còn cho rằng với dao mổ siêu âm và độ phóng đại của tổ chức trên màn hình, việc nhận diện và phẫu tích hạch có khi còn thuận lợi hơn mổ mở. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa chứng minh tính an toàn và hiệu quả của nạo vét hạch trong mổ cắt dạ dày nội soi. Ngoài khả năng nạo vét hạch thì thời gian mổ trung bình của một ca PTNS cắt dạ dày do ung thư là vấn đề được nhiều phẫu thuật viên quan tâm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mổ trung bình là 153,37 ± 21,97 phút, tương đương với nghiên cứu của Đỗ Văn Tráng, Phạm Đức Huấn[8]. Thời gian mổ của chúng tôi ngắn hơn với các nghiên cứu mổ mở cắt dạ dày nạo hạch D2 của Trịnh Hồng Sơn (228,3 phút) có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn sớm

hơn. Như vậy có thể thấy thời gian mổ giữa 2 nhóm mổ mở và mổ nội soi không khác biệt nhiều, những lo ngại về thời gian mổ của nhóm nội soi so với mổ mở đã được giải đáp.

Về biến chứng sớm sau mổ chúng tôi gặp 6 BN (7,2%). Bao gồm: 1 BN xì miệng nối đại tràng do trong mổ làm tổn thương mạch đại tràng giữa phải cắt đoạn đại tràng kèm theo, được mổ lại diễn biến sau mổ ổn định, ra viện sau 31 ngày hậu phẫu. 2 BN bị rò dưỡng chấp sau mổ do vét hạch hệ thống, được lưu dẫn lưu muộn điều trị nội khoa diễn biến ổn định. 3 BN (5%) có nhiễm trùng vết mổ, cả 2 BN có tiền sử đái tháo đường phối hợp do đường huyết cao gây nhiễm trùng vết mổ và 1 BN béo phì được điều trị ổn định bằng thay băng và ổn định đường huyết. T. Bo gặp 7%[10] biến chứng sau mổ khi nghiên cứu 302 BN, bao gồm: Xì mỏm tá tràng, rò miệng nối, viêm tụy cấp, rò bạch huyết, Kitano 9,7%[11]. Như vậy tỉ lệ biến chứng của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu của tác giả khác.

KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi cắt gần toàn bộ dạ dày vét hạch D2 là một phẫu thuật lớn, đòi hỏi cơ sở gây mê hồi sức tốt, phẫu thuật viên có kinh nghiệm. PTNS có thể thực hiện an toàn và hiệu quả trong điều trị ung thư dạ dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Park YK, Yoon HM, Kim YW, et al; COACT group (2018), Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT 1001). Ann Surg Oncol, 267(4):638 - 645.
2. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al (2017), Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. Gastric Cancer, 20(4):699 - 708.
3. Ryu KW, Kim YW, Lee JH, Nam BH (2008), Surgical complications and the risk factors of laparoscopy assisted distal gastrectomy in early gastric cancer. Ann Surg Oncol, 15:162 – 1631.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
5. Japanese Gastric Cancer Association (2017), Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver 4). Gastric Cancer, 20(1):1 - 19.
6. Ke Chen, Yu Pan, et al (2017), Laparoscopic gastrectomy in obese gastric cancer patients: a comparative study with non-obese patients and evaluation of difference in laparoscopic methods. BMC Gastroenterol, 17: 78.
7. Kyu Chul Kang et al (2009), Comparison Between Billroth I and Billroth II Reconstruction after Laparoscopic Assited Distal Gastrectomy (LADG), 9th Asia Pacific Congress of Endoscopic Surgery, abtract, pp: 76 – 77.
8. Đỗ Văn Tráng (2012), Nghiên cứu kỹ thuật nạo vét hạch bằng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư dạ dày vùng hang môn vị, Luận án Tiến sỹ y học, Đại học Y Hà nội.
9. Đỗ Trường Sơn, Phạm Đức Huấn, Đỗ Mai Lâm (2013), "Phẫu Thuật nội soi điều trị ung thư dạ dày tại khoa phẫu thuật tiêu hóa Bệnh viện Việt Đức", Báo cáo tại Hội nghị khoa học phẫu thuật nội soi – nội soi lần thứ IV, Cần Thơ 2013, Báo cáo tóm tắt (Abstract, tiếng Anh) trang 41 - 44.
10. T. Bo et al (2009),General Complications following Laparoscopic - assisted Gastrectomy and Analysis of Techniques to Manage Them, 9th Asia Pacific Congress of Endoscopic Surgery, abtract, pp:23 - 24.
11. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K et al (2002), A randomized controlled trial comparing open vs. laparoscopy - assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: An interim report. Surgery; 131: S306 - S311.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ KỸ THUẬT MỞ THÔNG DẠ DÀY NUÔI ĂN QUA NỘI SOI TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

NGUYỄN NGỌC SƠN[1], NGUYỄN PHƯỚC KHÁNH[1], PHẠM MINH NGỌC[2]

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả kỹ thuật mở thông dạ dày qua nội soi trên bệnh nhân ung thư.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu mô tả loạt ca. Tất cả bệnh nhân được thực hiện mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.*

Kết quả: *Có tất cả 17 trường hợp bệnh nhân ung thư bị nuốt nghẹn hoặc ăn uống khó khăn được thực hiện mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi. Trong đó có 16 nam và 1 nữ, tuổi trung bình 62,76 ± 10,75. Thời gian thực hiện thủ thuật là 10 ± 3 phút. Không có tai biến trong lúc thực hiện thủ thuật. Thời gian bơm ăn là 4 giờ sau khi thực hiện mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi.*

Kết luận: *Kỹ thuật mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi là an toàn và hiệu quả, giúp bệnh nhân tránh khỏi một cuộc mổ.*

Từ khóa: *Mở thông dạ dày, nội soi, PEG.*

ABSTRACT

Results on the percutaneous endoscopic gastrostomy at Da Nang Oncology Hospital

Objectives: *To evaluate the results of Percutaneous endoscopic gastrostomy in cancer patients.*

Subjects and research methods: *Descriptive studies of series of ca. All patients underwent Percutaneous Endoscopic Gastrostomy at Da Nang Oncology Hospital.*

Results: *In all 17 cancer patients can't eat or swallow were performed.*

Percutaneous endoscopic gastrostomy. Total 17 cases include 16 males and 1 female, mean age 62.76 ± 10.75. The procedure is 10 ± 3 minutes. There were no complications during the procedure. The time for feeding is 4 hours after the endoscopic gastric feed opening.

Conclusion: *An Percutaneous endoscopic gastrostomy is safe and effective, helping patients avoid an operation.*

Key words: *Gastrostomy, endoscopy, PEG.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dinh dưỡng đóng vai trò quan trọng đối với bệnh nhân ung thư. Do vậy việc cung cấp dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư luôn được cả bác sĩ và bệnh nhân quan tâm. Đặc biệt đối với bệnh nhân bị mắc các loại ung thư vùng đầu cổ, lồng ngực sẽ gây khó khăn hoặc gần như không thể ăn uống. Việc nuôi dưỡng kéo dài qua ống thông mũi-dạ dày gây khó chịu cho bệnh nhân và có nhiều biến chứng[1]. Vì vậy việc nuôi ăn qua ống mở thông sẽ có nhiều thuận lợi hơn, đỡ gây khó chịu cho bệnh nhân hơn. Đồng thời thực hiện thủ thuật mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi thành công sẽ giúp cho bệnh nhân tránh được một cuộc mổ.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả bước đầu của kỹ thuật mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi được thực hiện tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân được thực hiện thủ thuật mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

[1] ThS.BS. Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

[2] BSCKI. Khoa Nội soi và Thăm dò chức năng - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca.

Sơ lược về kỹ thuật mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi[1].

Chỉ định

Tất cả các bện nhân có chỉ định nuôi ăn lâu dài (từ 4 tuần trở lên) và đường tiêu hóa phải đảm bảo chức năng tiêu hóa thức ăn (không nuốt được hoặc nuốt nghẹn). Chúng tôi chỉ định mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi cho các bệnh nhân bị ung thư vùng đầu cổ, thanh quản, thực quản gây biến chúng nuốt nghẹn hoặc không thể nuốt.

Chống chỉ định

Tất cả các trường hợp thành trước dạ dày không áp sát vào thành bụng, cụ thể các tình huống sau:

+ Báng: mức độ vừa và nặng.

+ Béo phì.

+ Gan lớn, đặc biệt là gan trái, lách to.

+ Bệnh nhân đã cắt dạ dày.

U thực quản, hạ họng: chống chỉ định khi ống soi không qua được và không tiến hành nong được qua nội soi.

Các bệnh lý thâm nhiễm dạ dày, dãn tĩnh mạch dạ dày.

Rối loạn đông máu không điều chỉnh được.

Bệnh nhân thẩm phân phúc mạc, bệnh lý dạ dày tăng áp cửa.

Chuẩn bị bệnh nhân trước thủ thuật

Bệnh nhân nhịn ăn uống 8 - 12 giờ trước thủ thuật.

Xét nghiệm chức năng đông máu: PT, aPTT, INR, tiểu cầu.

Ngưng các thuốc kháng đông như wafarin, heparin, chống ngưng tập tiểu cầu…

Kháng sinh dự phòng.

Ký cam kết thủ thuật, phẫu thuật.

Chuẩn bị thiết bị - dụng cụ

Máy soi soi dạ dày, kênh thủ thuật 2.8mm.

Bộ kit mở dạ dày ra da ống Cliny của hãng Create Medic - Nhật Bản.

Qui trình kỹ thuật

Thủ thuật mở dạ dày ra da được tiến hành với một êkíp gồm 2 bác sĩ và 1 điều dưỡng phụ dụng cụ. Toàn bộ quá trình thủ thuật được thực hiện tại phòng nội soi, đảm bảo nguyên tắc vô khuẩn. Bệnh nhân được gây mê tĩnh mạch để tránh kích thích.

Quá trình thực hiện được chia làm 3 bước

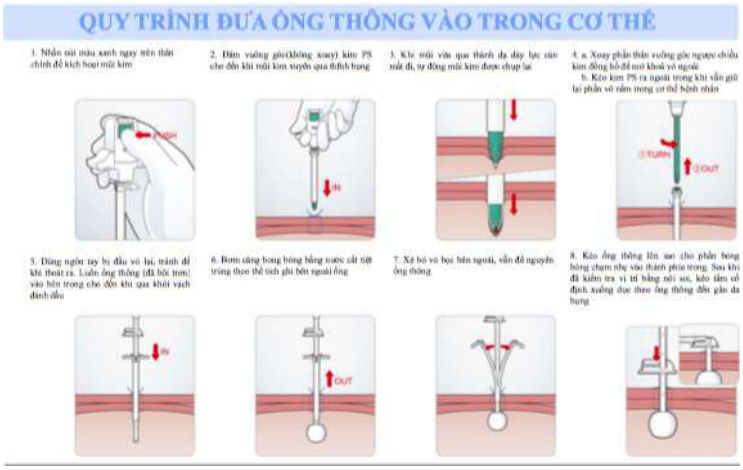
Bước 1: Xác định vị trí mở thông trên thành bụng. Đưa ống soi vào dạ dày, bơm hơi căng cho mặt trước dạ dày áp sát vào thành bụng. Dùng ngón tay ấn lên thành bụng để chọn vị trí đặt ống thông.

Bước 2: Cố định thành dạ dày vào thành bụng.

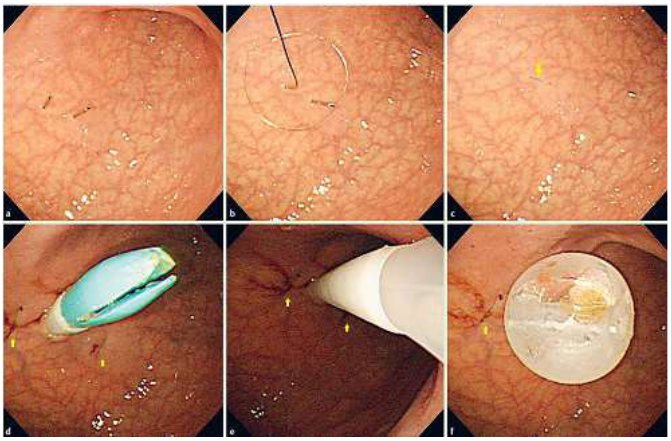
Bước 3: Đưa ống thông vào trong lòng dạ dày.

Thời gian thực hiện khoảng 10 - 12 phút.

Hình 1. *Các bước cố định thành dạ dày vào thành bụng*



Hình 2. *Các bước đưa ống thông vào cơ thể*



Hình 3. *Các bước thực hiện mở thông trên bệnh nhân*[4]

Theo dõi sau thủ thuật

Theo dõi các biến chứng sau thủ thuật: Chảy máu, tràn khí, tràn dịch ổ bụng, viêm phúc mạc, đau vị trí đặt ống thông…

Bắt đầu nuôi ăn 2 - 4 giờ sau thủ thuật. Số lượng dịch nuôi ăn bắt đầu với 40ml/4h, sau đó tăng dần 25ml/ mỗi 12h để đạt 250ml/4h.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 12/2016 đến tháng 8/2019, có tất cả 17 trường hợp bệnh nhân được thực hiện thủ thuật mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi.

Đặc điểm	N	Tỉ lệ %
Tuổi trung bình	63,64 ± 10,75	
Giới tính		
Nam	16	94,11
Nữ	1	5,89
Triệu chứng		
Nuốt nghẹn	14	82,35
Nuốt khó/ không thể nuốt	3	17,65
Bệnh lý nền		
Ung thư thực quản	12	70,59
Ung thư vùng đầu cổ	5	29,41
Thời gian thực hiện (phút)	10,44 ± 3,23	

Bảng 1. *Kết quả mở thông dạ dày nuôi ăn/ qua nội soi*

Chúng tôi thực hiện kỹ thuật mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi chủ yếu trên bệnh nhân ung thư thực quản có triệu chứng nuốt nghẹn (chiếm 70,59%). Các bệnh nhân này được chỉ định mở thông dạ dày nuôi ăn trước khi hóa xạ trị triệt để. Có 05 trường hợp ung thư đầu cổ xâm lấn làm cho bệnh nhân không thể nuốt hoặc nuốt rất khó khăn, trong đó có 01 trường hợp ung thư vòm đã xạ trị, tiến triển; 01 trường hợp ung thư hạ họng xâm lấn; 01 trường hợp ung thư amydal xâm lấn và 01 trường hợp bướu giáp lớn xâm lấn.

Thời gian thực hiện thủ thuật ngắn, khoảng 10 phút và không có tai biến, biến chứng trong và sau thủ thuật.

BÀN LUẬN

Việc nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa thường được chọn lựa vì phù hợp với chức năng sinh lý đường tiêu hóa, giá thành thấp và nguy cơ thấp hơn so với nuôi dưỡng bằng đường ngoại vi. Nuôi dưỡng bằng đường tiêu hóa giúp mau lành vết thương, giảm tình trạng nhiễm trùng và giảm thời gian nằm viện.

Dựa vào thời gian cần nuôi dưỡng, người ta chia làm 2 loại:

Nuôi dưỡng ngắn hạn (< 4 tuần): Thường nuôi dưỡng qua ống thông mũi - dạ dày (nasogastric tube) hay mũi - ruột (nasoenteric tube).

Nuôi dưỡng dài hạn (long - term feeding): thường thì thời gian nuôi dưỡng từ 4 tuần trở lên, các phương pháp mở dạ dày nuôi ăn là:

+ Mở dạ dày ra da qua nội soi (PEG: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy).

+ Mở hổng tràng ra da qua nội soi (PEG-J: Percutaneous Endoscopic Gastrojejunostomy).

+ Mở dạ dày ra da dưới màn hình x-quang (Pecutaneous Radiologic Gastrostomy).

+ Phẫu thuật (Surgical Gastrostomy).

Mở dạ dày ra da qua nội soi thường được lựa chọn đầu tiên vì: giá thành thấp, tỷ lệ thành công cao (95%), có thể thực hiện ngay tại giường bệnh, thời gian thực hiện thủ thuật ngắn (15 - 30 phút), chỉ cần tiền mê, cho ăn sớm sau thủ thuật (8 - 24h), việc rút ống nuôi ăn đơn giản và hầu hết không có dò sau khi rút ống nuôi ăn[1].

Mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi giúp đặt ống thông vào dạ dày xuyên da mà không cần phẫu thuật. Chủ yếu có hai kỹ thuật được áp dụng: Kỹ thuật kéo của Ponsky - Gauderer và kỹ thuật đẩy của Russell. Trong kỹ thuật kéo, ống thông được kéo qua miệng, thực quản, xuyên thành dạ dày ra da, ngược lại trong kỹ thuật đẩy, ống thông được đặt từ ngoài da xuyên qua thành dạ dày. Cả hai phương pháp đều có các ưu và khuyết điểm riêng. Khi rút bỏ ống thông, đầu ống thông kiểu kéo bị cắt bỏ có thể làm tắc ruột trong khi đó chỉ cần xả khí bong bóng đầu ống thông kiểu đẩy là có thể rút bỏ ống thông dễ dàng. Phương pháp kéo có thể gây hiện tượng gieo rắc tế bào ác tính hay vi trùng dọc theo đường dạ dày - da do phải kéo ống thông qua vùng hầu họng và thực quản gây nhiễm trùng hay di căn vết rạch da. Trong trường hợp hẹp thực quản do hóa chất hoặc ung thư, phương pháp đẩy giúp thực hiện thành công cao hơn phương pháp kéo[2].

Chúng tôi sử dụng bộ dụng cụ mở thông dạ dày nuôi ăn Cliny của hãng Create Medic - Nhật Bản. Với bộ dụng cụ này chúng tôi thực hiện theo nguyên lý đẩy của Russell. Tuy nhiên, với việc sử dụng dụng cụ cố định thành dạ dày kiểu Funada II giúp việc cố định thành dạ dày vào thành bụng được thực hiện một cách nhanh chóng và an toàn. Hơn nữa sự cải tiến của dụng cụ kim PS giúp cho việc thực hiện thủ thuật thuận tiện hơn.

Thời gian thực hiện thủ thuật của chúng tôi trung bình chỉ khoảng 10 phút ngắn hơn so với tác giả Lê Quang Nhân là 15 phút[2].

Về tai biến và biến chứng khi thực hiện thủ thuật, chúng tôi không có trường hợp nào bị chảy máu, tràn khí tràn dịch hay viêm phúc mạc. Có 02 trường hợp bị đau vị trí đặt ống thông, được xử trí bằng thuốc giảm đau. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tai biến biến chứng thấp, trong đó tỉ lệ tử vong 1 - 3% và tỉ lệ biến chứng 10 - 20%. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Lưu Phương[3] thì tỉ lệ biến chứng chảy máu chiếm 2,5%.

KẾT LUẬN

Mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi là thủ thuật an toàn và hiệu quả. Với việc sử dụng bộ dụng cụ mới gips cho việc thực hiện thủ thuật được nhanh chóng và thuận tiện hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mở thông dạ dày nuôi ăn qua nội soi, Phác đồ điều trị Bệnh Viện Chợ Rẫy 2013.
2. Lê Quang Nhân, Nguyễn Thúy Anh, 2012, "Kết quả ban đầu mở dạ dày ra da qua nội soi". Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 16(3), trang 37 - 39.
3. Trần Ngọc Lưu Phương, Trần Thị Nhã Đoan, 2013, "Mở dạ dày qua da qua nội soi: báo cáo loạt ca", 17(2), trang 56 - 62.
4. Naoki Ocumura., et al, 2015, "Percutaneous endoscopic gastrostomy with Funada - style gastropexy greatly reduces the risk of peristomal

infection" Gastroenterology Report, 3 (1), pp 69 - 74.

5. Toh Yoon E W et al., 2016, "PEG using novel larger-caliber introduce technique kit: a retrospective analysis", Endoscopy International Open, 12, pp 57 - 63.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA CAPECITABINE DUY TRÌ TRONG UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN MUỘN SAU ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT

PHÙNG THỊ HUYỀN[1], NGUYỄN THỊ HÒA[2], NGUYỄN VĂN TÀI[3],
NGUYỄN VĂN HÙNG[3], NGUYỄN THANH LONG[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá thời gian đến khi bệnh tiến triển trong điều trị ung thư dạ dày sau điều trị hóa chất bước một bằng capecitabine và ghi nhận một số tác độc tính của phác đồ.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *42 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn IV hoặc tái phát di căn sau phẫu thuật, được điều trị hóa chất duy trì capecitabine sau hóa chất bước một tại bệnh viện K.*

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

Kết quả: *Nghiên cứu tiến hành trên 42 bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát di căn, có 29 bệnh nhân nam, 13 bệnh nhân nữ. Tuổi trung bình là 55,6, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 25, lớn tuổi nhất là 75. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng hóa chất phác đồ XELOX. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung vị là 11,2 tháng. Thời gian đến khi bệnh tiến triển liên quan đến đến nhóm tuổi, PFS tốt hơn ở nhóm người ≤ 60 tuổi, nồng độ CEA trước điều trị, không liên quan đến các yếu tố như giới, vị trí di căn, đáp ứng hóa chất ban đầu, chỉ số toàn trạng, loại mô học hay độ mô học. Về tác dụng không mong muốn của phác đồ, không có BN nào thiếu máu nặng, hạ bạch cầu, tiểu cầu độ 3, 4 hay tỷ lệ BN hạ BC độ 1,2 lần lượt là 7,1% và 4,8%. BN gặp hạ TC độ 1, 2 với tỷ lệ 19,0% và 2,4%. Nghiên cứu có 23,8 % BN biểu hiện hội chứng tay chân độ 2; 16,7% độ 3.*

Kết luận: *Điều trị duy trì capecitabine sau điều trị bước một cho hiệu quả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cao và dung nạp tốt.*

Từ khóa: *Ung thư dạ dày giai đoạn muộn, điều trị duy trì capecitabine.*

ABTRACT

Effectiveness of capecitabine maintenance in advanced gastric cancer after first - line chemotherapy

Objectives: *To evaluate progression - free survival in advanced gastric cancer after first - line chemotherapy by capecitabine maintenance, and to report toxicity profile of this regimen.*

Patients and methods: *There were 42 patients with stage IV or recurrent/metastatic gastric cancer treated with capecitabine maintenance after first - line chemotherapy at National Cancer Hospital. This was descriptive study.*

Results: *There were 29 men and 13 women in this study. The average age was 55.6, whereas the youngest patient was 25 and the oldest patient was 75. Most patients in this study were treated with XELOX regimen. After first-line chemotherapy, stable disease rate was 21.4%, partial response rate was 71.4%, and complete response was 7.2%. Median progression-free survival (PFS) was 11.2 months. PFS was related to age, PFS was longer in patients ≤ 60 tuổi, baseline CEA, and not associated with sex, sites of metastasis, firs - line chemotherapy response, performance status, histological types, and grades. About toxicity profiles, there was no patient with severe anemia, neutropenia, and thrombopenia (grade 3 and 4). Rate of grade 1, 2 neutropenia were 7.1 % and 4.8%, respectively. Patients with grade 1, 2 thrombopenia were 19.0% and 2.4%, respectively. There were 23.8 % and 16.7% of patients suffering from grade 2 and 3 hand-foot syndrome.*

[1] TS.BS. Khoa Nội 6 - Bệnh viện K
[2] BSNT. Khoa Nội 6 - Bệnh viện K
[3] ThS.BSNT. Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội
[4] BSNT. Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

Conclusion: *Capecitabine maintenance after first-line chemotherapy showed improved PFS and good tolerance.*

Key words: *Advanced gastric cancer, capecitabine maintenance.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày đứng thứ năm trong số các bệnh ung thư thường gặp trên toàn thế giới và là nguyên nhân tử vong thứ ba do bệnh lý ung thư ở cả hai giới. Tỷ lệ mắc cao nhất ở Đông Á (chủ yếu ở Trung Quốc), Đông Âu, Trung Âu, Nam Mỹ[1]. Tại Việt Nam, ung thư dạ dày là loại ung thư khá phổ biến, đứng thứ hai sau ung thư phổi ở nam và đứng thứ ba sau ung thư vú, cổ tử cung ở nữ giới; chiếm 13,5% trong tổng số các bệnh ung thư[2].

Phẫu thuật đóng vai trò chủ yếu trong điều trị ung thư dạ dày, cũng giống như hầu hết các ung thư tiêu hóa khác. Tuy nhiên, bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn do triệu chứng lâm sàng không điển hình. Hầu hết các trường hợp ung thư dạ dày phát hiện ở giai đoạn còn khả năng phẫu thuật thường đã có xâm lấn tại chỗ (khối u đã xâm lấn các lớp thành dạ dày hoặc vượt quá thành dạ dày hoặc có di căn hạch quanh dạ dày). Những trường hợp này có nguy cơ tái phát, di căn cao sau phẫu thuật[3]. Các nghiên cứu ở Mỹ và Hàn Quốc cho thấy ung thư dạ dày có thể tái phát tại chỗ, tại vùng hoặc tái phát, di căn xa; tỷ lệ tái phát thay đổi 25% đến 48% giữa các nghiên cứu[4,5]. Việc xác định vị trí tái phát cũng như xem xét thể trạng bệnh nhân liên quan trực tiếp đến việc lựa chọn phác đồ điều trị, trong đó hóa trị là phương pháp điều trị quan trọng với mục đích giảm triệu chứng và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân[6,7].

Lợi ích sống còn của điều trị hóa chất so với chăm sóc triệu chứng đơn thuần đã được nghiên cứu trong nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày tái, di căn cho thấy hoá chất làm tăng thời gian sống thêm của bệnh nhân[8,9,10,11]. Một số phác đồ được khuyến cáo trong điều trị bước ung thư dạ dày tái phát, di căn với vai trò quan trọng của hóa chất fluorouracil như: cisplastin và fluorouracil (CF) có hoặc không kết hợp trastuzumab; epirubicin, cisplatin và capecitabine (ECX); epirubicin, oxaliplatine và capecitabin (EOX), capecitabine và oxaliplatin (XELOX)…[12,13]. Sau điều trị bước một đạt đáp ứng tối đa, điều trị hóa chất capecitabine duy trì đã được chứng minh có hiệu quả trong nhiều nghiên cứu cho thấy tăng sống thêm và chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát, di căn, hiệu quả về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) tăng từ khoảng 7 tháng ở nhóm theo dõi lên 11 tháng ở nhóm được điều trị duy trì[14,15,16,17,18,19].

Tại Việt Nam, capecitabine duy trì được sử dụng rộng rãi trong điều trị ung thư vú, ung thư đại trực tràng, và gần đây là ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển sau điều trị hóa chất bước một. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu chứng minh hiệu quả và mức độ an toàn của hóa chất capecitabine duy trì trên bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát di căn sau khi đạt được đáp ứng hóa chất bước một tại Bệnh viện K. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong điều trị ung thư dạ dày sau điều trị hóa chất bước một.*

2. Ghi nhận một số tác độc tính của phác đồ điều trị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

42 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn IV hoặc tái phát di căn sau phẫu thuật, được điều trị hóa chất duy trì capecitabine sau hóa chất bước một tại bệnh viện K từ tháng 5 năm 2015 đến tháng 5/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định ung thư dạ dày giai đoạn IV hoặc tái phát di căn sau phẫu thuật, điều trị hóa chất bước một đạt đáp ứng hoặc bệnh giữ nguyên.

Giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến.

Chẩn đoán xác định ung thư dạ dày tái phát, di căn dựa trên chẩn đoán hình ảnh và/ hoặc mô bệnh học.

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

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

BN không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đủ các tiêu chuẩn trên.

Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác (bệnh tim mạch, rối loạn tâm thần, nhiễm trùng cấp, ung thư khác đang tiến triển).

- Bệnh nhân bỏ điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp với tiến cứu.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn và ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.

Bước 2: Tiến hành điều trị: các bệnh nhân được điều trị với phác đồ hóa chất uống capecitabin 1000mg/m^2, 2 liều/ngày trong 14 ngày, chu kì 21 ngày. Trong quá trình điều trị, nếu bệnh nhân xuất hiện các tác dụng không mong muốn, bệnh nhân sẽ được tạm dừng điều trị hoá chất, xử lý tác dụng không mong muốn và theo dõi sát. Khi tình trạng ổn định, đánh giá có thể tiếp tục điều trị hoá chất, bệnh nhân sẽ được tiếp tục điều trị theo đúng phác đồ. Bệnh nhân được duy trì điều trị phác đồ hóa chất đến khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn không chấp nhận được.

Bước 3: Đánh giá hiệu quả điều trị.

Đánh giá thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS): là khoảng thời gian được tính từ khi bắt đầu điều trị tới khi bệnh tiến triển.

Đánh giá bệnh tiến triển: dựa vào các triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm như chụp X-quang phổi, X-quang xương, chụp CT lồng ngực, CT/MRI sọ não, siêu âm ổ bụng, tế bào hạch ngoại vi, dịch màng phổi, định lượng CEA.

Đánh giá các độc tính dựa vào tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của Viện Ung thư Quốc gia Mỹ (CTCAE 4.0).

Thu thập và xử lý số liệu

Nhập số liệu, làm sạch, mã hóa số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh tỷ lệ: Test Chi square. Giá trị p ≤ 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

Đánh giá thời gian sống không bệnh tiến triển bằng phương pháp Kaplan - Meier.

KẾT QUẢ

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm chung

Tuổi trung bình 55,6 ± 10,8, tuổi cao nhất 75 tuổi, tuổi thấp nhất 25 tuổi.

Nhóm tuổi thường gặp nhất là nhóm 50 - 59 tuổi chiếm tỉ lệ 38,1%.

Tỷ lệ nam/nữ: 2,2/1.

Tỉ lệ bệnh nhân có chỉ số toàn trạng (PS) 1 là 59,5%, PS 2 là 40,5%.

Bảng 1. *Tỉ lệ bệnh nhân giai đoạn tiến xa tại chỗ và vị trí di căn*

Vị trí	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn tiến xa tại chỗ	8	19,0
Di căn gan	8	19,0
Di căn phúc mạc	17	40,5
Di căn nơi khác	9	21,5
Tổng	**42**	**100**

Nhận xét: 40,5% bệnh nhân di căn phúc mạc, 19% bệnh nhân giai đoạn tiến xa tại chỗ, tại vùng, 19% bệnh nhân di căn gan.

Bảng 2. *Đặc điểm mô bệnh học*

	Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Mô bệnh học	Carcinome tuyến	29	69,0
	Carcinome tuyến nhầy	3	7,1
	Carcinome tế bào nhẫn	10	23,8
Độ mô học	Cao	0	0
	Vừa	13	31,0
	Thấp	29	69,0
Tổng		**42**	**100**

Nhận xét. Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất 69,0%. Độ mô học thấp chiếm tỉ lệ cao nhất 69,0%.

Bảng 3. *Phác đồ hóa chất và đáp ứng với phác đồ ban đầu*

	Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phác đồ bước 1	XELOX	21	50,0
	EOX	11	26,2
	Phác đồ khác	10	23,8
Đáp ứng	Hoàn toàn	3	7,2
	Một phần	30	71,4
	Bệnh giữ nguyên	9	21,4
Tổng		**42**	**100**

Nhận xét. 50% bệnh nhân được điều trị hóa chất bước một phác đồ XELOX, đa số các bệnh nhân đạt đáp ứng một phần sau điều trị bước một chiếm tỉ lệ 71,4%.

Kết quả điều trị

Số chu kì điều trị

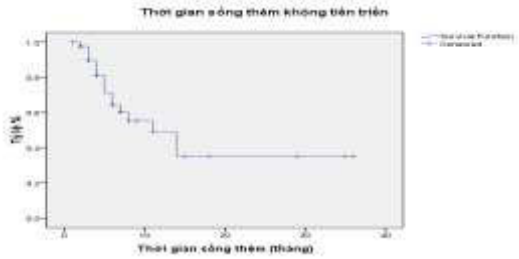
Tổng số chu kì là 470 chu kì, số chu kì điều trị trung bình là 11,1 ± 10,9 chu kì. Bệnh nhân điều trị dài nhất là 48 chu kì, bệnh nhân được điều trị ngắn nhất là 3 chu kì.

Thời gian sống thêm không tiến triển

Bảng 4. *Thời gian sống thêm không tiến triển*

Thời điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
3 tháng	36	92,6
6 tháng	21	68,8
12 tháng	7	46,4
24 tháng	3	33,2
Tổng	**42**	**100**

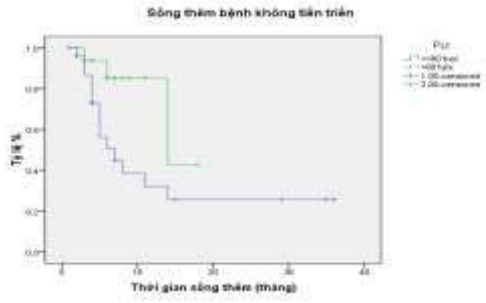
Nhận xét. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 11,2 tháng. Đa số bệnh nhân tiến triển trong 12 tháng đầu sau điều trị. Tại thời điểm 24 tháng, xác suất bệnh không tiến triển là 33,2%.



Biểu đồ 1. *Sống thêm không bệnh tiến triển*

Liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với một số yếu tố

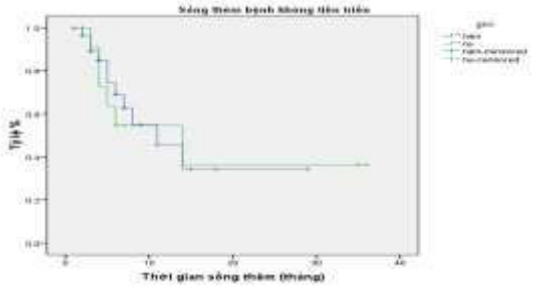
Liên quan sống thêm không bệnh tiến triển với tuổi



Biểu đồ 2. *Liên quan sống thêm không tiến triển với tuổi*

Thời gian sống thêm không tiến triển có liên quan đến yếu tố nhóm tuổi, sự khác biệt giữa nhóm tuổi trẻ hơn 60 tuổi và lớn hơn 60 tuổi có ý nghĩa thống kê với p = 0,035.

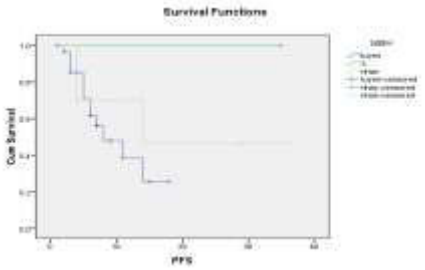
Liên quan sống thêm không bệnh tiến triển với giới



Biểu đồ 3. *Liên quan sống thêm không tiến triển với giới*

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhóm nam và nữ là như nhau với p=0,852.

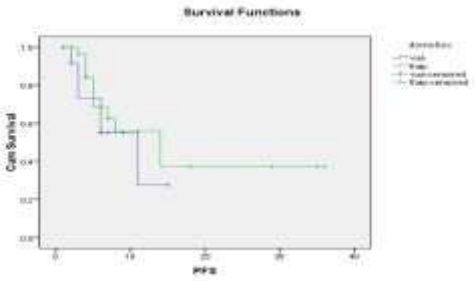
Liên quan sống thêm không bệnh tiến triển với loại mô bệnh học



Biểu đồ 4. *Liên quan sống thêm không tiến triển với loại mô bệnh học*

Không khác biệt với p = 0,441.

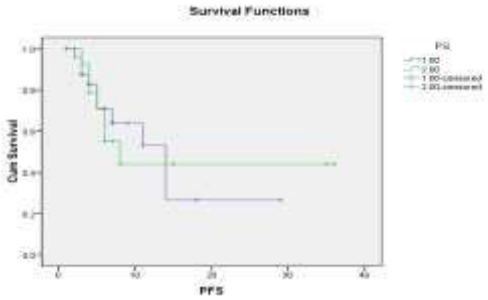
Liên quan sống thêm không bệnh tiến triển với độ biệt hóa



Biểu đồ 5. *Liên quan sống thêm không tiến triển với độ mô học*

Không khác biệt với p = 0,434.

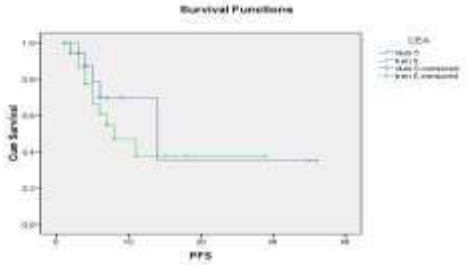
Liên quan sống thêm không bệnh tiến triển với chỉ số toàn trạng



Biểu đồ 6. *Liên quan sống thêm không tiến triển với chỉ số toàn trạng*

Không khác biệt với p = 0,942.

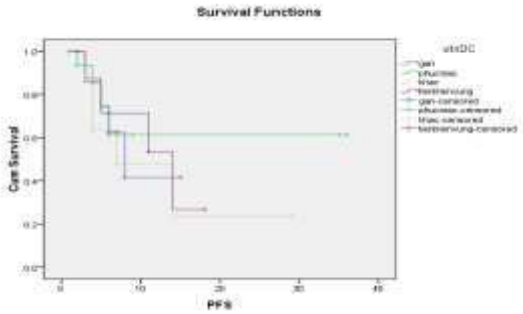
Liên quan sống thêm không bệnh tiến triển với chỉ số CEA



Biểu đồ 7. *Liên quan sống thêm không tiến triển với chỉ số CEA*

Khác biệt với p = 0,047.

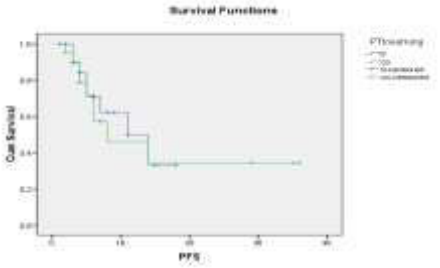
Liên quan sống thêm không bệnh tiến triển với vị trí di căn



Biểu đồ 8. *Liên quan sống thêm không tiến triển với vị trí di căn*

Không khác biệt với p = 0,837.

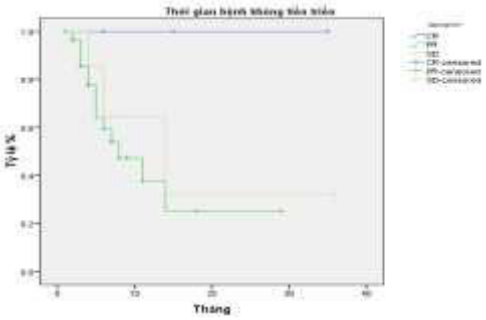
Liên quan sống thêm không bệnh tiến triển có phẫu thuật hay không



Biểu đồ 9. *Liên quan sống thêm không tiến triển với tình trạng phẫu thuật*

Không khác biệt với p = 0,726.

Liên quan sống thêm không bệnh tiến triển với đáp ứng hóa chất bước một



Không có khác biệt khi so sánh 3 nhóm đáp ứng bước một, p = 0,167.

Các tác dụng không mong muốn

Bảng 4. *Tác dụng không mong muốn trên huyết học*

Các chỉ số	Tác dụng không mong muốn				
	Độ 0 (%)	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
Thiếu máu	15 (35,7)	20 (47,6)	7 (16,7)	0 (0)	0 (0)
Hạ BC	37 (88,1)	3 (7,1)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)
Hạ BC hạt	36 (85,7)	4 (9,5)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)
Hạ TC	33 (78,6)	8 (19,0)	1(2,4)	0 (0)	0 (0)

Nhận xét: 47,6% bệnh nhân có thiếu máu độ 1, hạ bạch cầu, hạ bạch cầu hạt và hạ tiểu cầu chiếm tỉ lệ thấp và chủ yếu ở mức độ 1.

Bảng 5. *Tác dụng không mong muốn trên gan và thận*

Các chỉ số	Tác dụng không mong muốn				
	Độ 0 (%)	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
AST	30 (71,4)	10 (23,8)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)
ALT	36 (85,7)	5 (11,9)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)
Bilirubin	32 (76,2)	10 (23,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ure	40 (95,2)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Creatinin	37 (88,1)	5 (11,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Nhận xét. Độc tính gan, thận ít gặp, chủ yếu ở mức độ 1, có 2 bệnh nhân có độc tính gan độ 2, chiếm tỉ lệ 4,8%.

Bảng 6. *Tác dụng không mong muốn khác*

Các chỉ số	Tác dụng không mong muốn				
	Độ 0 (%)	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
Chán ăn	15 (35,7)	19 (45,2)	8 (19,1)	0 (0)	0 (0)
Buồn nôn, nôn	33 (78,6)	6 (14,3)	3 (7,1)	0 (0)	0 (0)
Ỉa chảy	35 (83,3)	7 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Táo bón	37 (88,1)	5 (11,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hội chứng bàn tay bàn chân	5 (11,9)	20 (47,6)	10 (23,8)	7 (16,7)	0 (0)

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị

Nghiên cứu tiến hành trên 42 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn, có 29 bệnh nhân nam, 13 bệnh nhân nữ. Tỷ lệ nam/nữ = 2,2/1. Tuổi trung bình là 55,6, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 25, lớn tuổi nhất là 75. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác, phù hợp về mặt dịch tễ học ung thư dạ dày với độ tuổi thường gặp từ 50 - 60 và nam gặp nhiều hơn nữ.

Về thể mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất 69,0%, tiếp theo là ung thư biểu mô tế bào nhẫn chiếm 23,8%. Ung thư biểu mô thể nhày gặp trên 3 bệnh nhân. Đa số các bệnh nhân có độ mô học thấp. Các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào nhẫn và nhày được xếp vào nhóm có độ mô học thấp.

Về phác đồ hóa chất bước một: Hóa chất kết hợp được ưu tiên sử dụng trong điều trị bước một ung thư dạ dày tái phát, di căn, với vai trò chính của 5FU kết hợp với các hóa chất nhóm platin. Phác đồ hóa chất ưu tiên được sử dụng hiện tại bao gồm phác đồ XELOX, EOX, CF, DCF (tăng bạch cầu dự phòng và thể trạng tốt. Nghiên cứu ngẫu nhiên trên 1002 bệnh nhân nhận phác đồ bộ ba hóa chất bao gồm epirubicin, 5-FU và cisplatin hoặc oxaliplatin. Trong nghiên này cho thấy EOX có tỷ lệ sống thêm cao hơn (11,2 tháng với 9,9 tháng của ECF, p=0,02). So sánh hiệu quả của EOX với XELOX trong ung thư dạ dày giai đoạn muộn, Wang và cộng sự thấy không có sự khác biệt về PFS, trong khi độc tính của XELOX ở mức độ nhẹ hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ thường dùng cho bước một là XELOX chiếm 50% bệnh nhân, và EOX chiếm 26,2%, còn lại được sử dụng phác đồ khác (FOLFIRI, CF, DCF, TC…). Tỷ lệ đáp ứng với điều trị duy trì, cũng như trung bình PFS của các phác đồ hóa chất là như nhau. Điều này lý giải một phần do bệnh đã được kiểm soát với hóa trị bước một, capecitabine duy trì chỉ nhằm mục đích giữ cho tế bào ung thư không phát triển nhanh khiến bệnh tiến triển. Vì vậy việc lựa chọn phác đồ bước một không ảnh hưởng đến điều trị duy trì mà cần chọn sao cho phù hợp với từng bệnh nhân để có thể đạt bệnh kiểm soát với độc tính chấp nhận được. Sau hóa chất bước một, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đạt bệnh ổn định chiếm 21,4%, đáp ứng một phần là 71,4%, đáp ứng hoàn toàn 7,2%. Tương tự với các nghiên cứu khác, Qiu cho thấy có 53,1% đạt bệnh ổn định, 45,3% bệnh đáp ứng một phần, 1,6% đáp ứng hoàn toàn; theo Lu và cộng sự bệnh ổn định chiếm 76,7%, đáp ứng một phần và toàn bộ lần lượt là 16,7%, 6,7%; trong nghiên cứu của Eren thì không ghi nhân trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần chiếm 81,1%, bệnh ổn định là 18,9%, tuy nhiên nghiên cứu này chỉ có 11 được chọn vào để phân tích. Kết quả điều trị hóa chất bước một đạt đáp ứng tối thiểu bệnh ổn định là điều kiện tiên quyết để chuyển sang điều trị duy trì, ở giai đoạn muộn thì khả năng đáp ứng bệnh sẽ kém hơn do tổn thương lan rộng, di căn xa. Phần lớn bệnh nhân chỉ duy trì được sự ổn định bệnh, rất ít người đạt đáp ứng bệnh hoàn toàn.

Kết quả điều trị

Mục tiêu điều trị quan trọng đối với các bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn là cải thiện triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Lợi ích sống còn của điều trị hóa chất so với chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần cũng đã được nghiên cứu trong nhóm bệnh ung thư dạ dày tiến triển, tái phát và di căn. Nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên đã cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

(5 tháng so với 2 tháng) dài hơn ở đối tượng có điều trị hóa chất. Nhiều bệnh nhân điều trị hóa chất (45%) có chất lượng cuộc sống được cải thiện hoặc ở mức cao kéo dài hơn so với nhóm bệnh nhân không điều trị hóa chất (20%). Câu hỏi được đặt ra là sau khi bệnh nhân đạt được đáp ứng tối đa sau khi điều trị hóa chất bước một, thì lựa chọn tiếp theo cho bệnh nhân là như thế nào?

Điều trị duy trì Capecitabine đã được nghiên cứu trong bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn sau khi điều trị hóa chất tấn công bước một đạt bệnh ổn định hay lui bệnh. Trong các nghiên cứu được tiến hành, cho thấy có sự cải thiện về thời gian sống thêm toàn bộ cũng như thời gian sống thêm bệnh không tiến triển; đồng thời là khả năng dung nạp tốt hơn, bệnh nhân uống thuốc tại nhà, độc tính chấp nhận được giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi cũng đặt trọng tâm vào đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với những bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn muộn có điều trị duy trì capecitabine. Theo nghiên cứu của chúng tôi, trung vị PFS là 11,2 tháng. Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với các báo cáo của Lu là 11 tháng, Qiu là 11,4 tháng và Eren là 10,4 tháng[14,15]. Trong nghiên cứu của Qiu, nhóm không điều trị capecitabine mà chỉ nhận chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần trung vị PFS chỉ đạt 7,1 tháng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Còn trong nghiên cứu của Gong và cộng sự, capecitabine điều trị duy trì được bắt đầu sau 6 chu kì hóa chất paclitaxel - capecitabine. Với 45 bệnh nhân nhận điều trị duy trì capecitabine OS ghi nhận được là 18 tháng, tác giả cũng báo cáo rằng không có yếu tố tiên lượng độc lập nào được tìm thấy liên quan đến OS[17]. Hiệu quả thực sự của capecitabine duy trì trong ung thư dạ dày tái phát di căn hiện đang còn gây nhiều tranh luận. Tuy nhiên từ thực tế bằng chứng nghiên cứu đã có, và lợi ích dung nạp tốt, dễ sử dụng, capecitabine hoặc một số chế phẩm khác của 5FU đường uống được ưu tiên sử dụng trong điều trị duy trì sau khi bệnh nhân đạt được đáp ứng tối đa với một phác đồ hóa chất bước một.

Các yếu tố liên quan đến đáp ứng và thời gian sống thêm

Tuổi và giới

Qua phân tích cho thấy có sự liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và độ tuổi. Ở các bệnh nhân trong nhóm tuổi ≥ 60 có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn so với nhóm tuổi < 60. Bệnh nhân cao tuổi là thách thức với bác sĩ lâm sàng trong điều trị hóa chất, tuy nhiên với bản chất của capecitabine là thuốc uống, độc tính chấp nhận được với cả bệnh nhân lớn tuổi, nên được bệnh nhân chấp nhận điều trị hơn các phác đồ điều trị khác. Có khá nhiều nghiên cứu điều trị hóa chất trên đối tượng người cao tuổi cho kết quả khả quan, thậm chí còn thấy PFS không khác biệt với nhóm người trẻ tuổi. Tuy nhiên, nghiên cứu của Fanotto báo cáo tại hội nghị ASCO 2016 khi nghiên cứu yếu tố tiên lượng sống thêm của 868 bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển. Tác giả nhận thấy độ tuổi không phải là một yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với cả PFS và OS. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy về giới không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Một số nghiên cứu quốc tế và trong nước cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nữ cao hơn nam giới, có thể do đặc điểm chung của nữ giới có tuổi thọ cao hơn, tuân thủ điều trị hơn, ít sử dụng các chất có nguy cơ cao như rượu, thuốc lá…

Loại mô bệnh học và độ mô học

Theo các nghiên cứu đã báo cáo, ung thư biểu mô tế bào nhẫn và thể nhày có tiên lượng xấu hơn UTBM tuyến. Tuy nhiên theo nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển liên quan không có ý nghĩa thống kê với loại mô bệnh học và độ mô học. Có thể do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, thực hiện trên đối tượng bệnh tái phát, di căn, nên không đại diện được cho toàn quần thể các bệnh nhân ung thư dạ dày.

Liên quan PFS và nồng độ CEA trước điều trị: trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân CEA ≤ 5mg/mL trước điều trị có tỷ PFS dài hơn so với nhóm có CEA > 5mg/mL. Kết quả này có ý nghĩa thống kê với p = 0,047. Trong nhiều nghiên cứu khác, giá trị của CEA trong dự báo đáp ứng điều trị của bệnh với hóa chất cũng được khẳng định. Theo Reiter và cộng sự, tỷ lệ sống sau hai năm của những bệnh nhân ở giai đoạn III/IV với mức CEA < 4ng/mL và CEA ≥4ng/mL lần lượt là 29% và 14%. Phân tích gộp trên 14651 bệnh nhân, Deng đưa ra kết luận, tăng CEA ở các bệnh nhân ung thư dạ dày đi kèm tiên lượng kém hơn so với nhóm không tăng CEA, và nguy cơ tử vong tăng gấp đôi ở những bệnh nhân này. Với những kết quả này, vấn đề tiên lượng trong ung thư dạ dày có thể dựa vào xét nghiệm CEA trước điều trị cũng như trong quá trình theo dõi đáp ứng của điều trị bệnh.

Liên quan PFS với tình trạng vị trí di căn: Di căn phúc mạc và đa ổ được coi là yếu tố tiên lượng xấu trong UTDD, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về PFS giữa các vị trí di căn cũng như tiến triển vùng. Có thể do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ nên không thấy được sự khác biệt.

Liên quan PFS với phẫu thuật triệu chứng: Trong NC của chúng tôi không có sự khác biệt về PFS giữa nhóm được phẫu thuật cắt dạ dày, u triệu chứng và nhóm không được phẫu thuật. Các yếu tố được cho là tốt khi bệnh nhân được cắt dạ dày bao gồm tổn thương tiến triển vùng, di căn gan, buồng trứng đơn ổ. Một số NC cho thấy cắt dạ dày ở bệnh nhân di căn phúc mạc ảnh hưởng xấu đến sống thêm của bệnh nhân. Có lẽ trong nghiên cứu rất nhiều bệnh nhân di căn phúc mạc, nên việc cắt dạ dày trên các bệnh nhân di căn phúc mạc cũng không đem lại hiệu quả về sống thêm?

Liên quan PFS với hóa chất bước một: Đáp ứng sau điều trị hóa chất bước một có mối liên quan với thời gian đến khi bệnh tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ trong bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu các bệnh nhân được chọn lựa có bệnh ổn định trở lên sau kết thúc hóa chất bước một để tiếp tục điều trị duy trì capeciatabine. Kết quả của chúng tôi cho thấy bệnh giữ ổn định có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Một số tác dụng phụ

Tác dụng không mong muốn trên huyết học

Thiếu máu

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy nếu tính chung thì có 27/42 bệnh nhân có tình trạng thiếu máu. Tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu độ 1 và độ 2 lần lượt là 47,6% và 16,7%, không có bệnh nhân nào thiếu máu độ 3, 4. Mức độ thiếu máu của các bệnh nhân trong các nghiên cứu có sự khác nhau. Theo Qiu và công sự, tỷ lệ thiếu máu chiếm 87,5%, có 7,3% bệnh nhân thiếu máu độ 3, không gặp trường hợp thiếu máu độ 4[14]. Trong nghiên cứu của Eren thì có 9% bệnh nhân gặp thiếu máu độ 2 trở lên, khá tương đồng với kết quả của chúng tôi[15]. Với biểu hiện thiếu máu không cần truyền máu thì nhìn chung là chấp nhận được với việc duy trì hóa chất.

Hạ bạch cầu

Qua nghiên cứu của chúng tôi thấy 11,9% bệnh nhân có hạ bạch cầu, trong đó hạ độ 1 là 7,1%, độ 2 là 4,8% và không gặp bệnh nhân hạ BC độ 3, 4. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào sốt hạ bạch cầu trong nghiên cứu. Theo Qiu, tỷ lệ hạ bạch cầu chung là 23,4%, trong đó hạ độ 3 chiếm 9,4%, kết quả của nghiên cứu của Eren và Lu không ghi nhận trường hợp nào hạ bạch cầu độ 3 trở lên. Nói chung là tỷ lệ hạ bạch cầu khá tương đồng ở các nghiên cứu, mức độ chủ yếu là độ 1, 2, không cần trì hoãn hay giảm liều điều trị.

Hạ tiểu cầu

Hạ tiểu cầu có thể gây ra rất nhiều biến chứng nguy hiểm như: xuất huyết dưới da, niêm mạc, nội tạng và đặc biệt là xuất huyết não, có thể dẫn đến tử vong cho người bệnh. Ở nghiên cứu của chúng tôi, gặp 19% bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 1, 1 bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 2. Qiu và cộng sự ghi nhận có 26,1% trường hợp có hạ tiểu cầu, 12,5% bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 3. Trong nghiên cứu của Lu thì có kết quả tương đồng với chúng tôi, tỷ lệ hạ tiểu cầu chung là 33,3%, chỉ có 1 bệnh nhân có hạ bạch cầu độ 3, chiếm 3,3%. Nhìn chung điều trị duy trì capecitabine là khá an toàn, sự ảnh hưởng lên tiểu cầu ít, an toàn cho bệnh nhân.

Tác dụng phụ không mong muốn trên gan, thận

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy hóa chất sử dụng trong nghiên cứu ảnh hưởng đến chức năng gan, thận không nhiều. Kết quả cho thấy: Tăng AST và ALT độ 1, độ 2 lần lượt là: 23,8% và 4,8% (độ 3); không có bệnh nhân tăng men gan độ 3,4. Có 10 bệnh nhân có tăng bilirubine độ 1, không phải trì hoãn điều trị. Đối với ung thư dạ dày tái phát di căn, tăng bilirubine còn là một yếu tố rất cần được quan tâm trong trường hợp u hoặc hạch tái phát có chèn ép vào cuống gan gây tắc mật. Không có trường hợp nào tăng ure và creatinine độ 2, độ 3, độ 4. Tỷ lệ tăng độ 1 creatinin thấp với 11,9%, đây cũng là một yếu tố cần được theo dõi liên quan đến độ thanh thải creatinin và giảm liều capecitabine. Các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30mg/ml không có chỉ định tiếp tục điều trị capecitabine. Dank cũng báo cáo tỷ lệ tăng AST là 27,2% (độ 3, 4: 2,5%), tăng ALT là 29,7% (độ 3, 4: 3,2%), tăng creatinin 9,3% (độ 3, 4: 0,6%). Như vậy tăng men gan có tỷ lệ gặp nhiều hơn, nhưng mức độ không quá nghiêm trọng, đồng thời có thể điều chỉnh bằng các thuốc hạ men gan và truyền dịch. Cũng cần lưu ý đối với những bệnh nhân có nguy cơ tăng men gan từ trước như viêm gan do rượu hay viêm gan do virus. Cần kiểm soát các yếu tố nguy cơ khác trước khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân. Bên cạnh đó, tác dụng không mong muốn lên thận hầu như không đáng kể nên khá an toàn với bệnh nhân.

Một số tác dụng phụ không mong muốn khác

Tác dụng không mong muốn có thể gặp trên hệ tiêu hóa bao gồm chán ăn chiếm tỉ lệ trên 50%, tuy nhiên chủ yếu mức độ 1. Hội chứng bàn tay bàn chân (HFS): Là biểu hiện độc tính trên da và tổ chức dưới da khi điều trị bằng capecitabine. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 88,1% bệnh nhân có hội chứng này, trong đó tỷ lệ gặp độ 1, độ 2, độ 3 là 47,6%; 23,8% và 16,7%, không có bệnh nhân độ 4. 5 bệnh nhân phải trì hoãn điều trị và giảm liều thuốc do hội chứng bàn tay bàn chân độ 3, 2 bệnh nhân

phải giảm liều vì độc tính hội chứng bàn tay chân độ 3. Kết quả chúng tôi cao với các nghiên cứu khác về độ 1, 2. Theo kết quả nghiên cứu của Qiu thì tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng bàn tay chân là 59,4%, độ 3, 4 là 4,7% và 1,6%[14]. Theo Eren và cộng sự thì HFS gặp ở 18% bệnh nhân, không có bệnh nhân nào biểu hiện độ 4[15]. Có thể do công tác dự phòng, chăm sóc da cho bệnh nhân điều trị capecitabine được chú trọng hơn ở các nước phát triển nên tỉ lệ bệnh nhân có hội chứng tay chân độ 1, 2 thấp hơn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 42 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn IV hoặc tái phát di căn sau phẫu thuật, được điều trị hóa chất duy trì capecitabine sau hóa chất bước một tại bệnh viện K từ tháng 5 năm 2015 đến tháng 5/2018 chúng tôi xin rút ra một số kết luận sau:

Kết quả điều trị

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 11,2 tháng.

Tại thời điểm 24 tháng, xác suất bệnh không tiến triển là 33,2%.

Tác dụng không mong muốn của phác đồ

Tỷ lệ BN thiếu máu độ 1 và 2 lần lượt là 47,6% và 16,7%; không có BN nào thiếu máu nặng độ 3, 4.

Tỷ lệ BN hạ BC độ 1,2 lần lượt là 7,1% và 4,8%. Không có trường hợp BN hạ BC độ 3,4 hay sốt hạ bạch cầu.

BN gặp hạ TC độ 1, 2 với tỷ lệ 19,0% và 2,4%. Không có bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 3, 4.

BN chỉ gặp tiêu chảy độ 1 với tỷ lệ 16,7%. Tỷ lệ nôn, buồn nôn 20,4%, chủ yếu là độ 1.

Nghiên cứu có 23,8% BN biểu hiện HFS độ 2; 16,7% độ 3. Chủ yếu gặp HFS độ 1 với tỷ lệ 47,6%, không có bệnh nhân HFS độ 4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: stomach Cancers. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/stomach-new.asp>, accessed: 04/07/2016.
2. Nguyễn Bá Đức, Đào Ngọc Phong (2008). Lịch sử nghiên cứu và tình hình bệnh ung thư. Dịch tễ học bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà nội.
3. Gastric Cancer- New Therapeutic Options - NEJM. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe068121>, accessed: 23/07/2016.
4. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F. và cộng sự. (2004). Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma. Ann Surg, 240(5), 808 - 816.
5. Yoo C.H., Noh S.H., Shin D.W. và cộng sự. (2000). Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. Br J Surg, 87 (2), 236 - 242.
6. NCCN - Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education. <https://www.nccn.org/>, accessed: 13/06/2016.
7. O'Sullivan B., Brierley J., và International Union against Cancer, btv. (2015). Stomach. UICC manual of clinical oncology. Ninth edition, John Wiley and Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, UK□; Hoboken, NJ.
8. Glimelius B., Ekström K., Hoffman K. và cộng sự. (1997). Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol, 8 (2), 163 - 168.
9. Casaretto L., Sousa P.L.R., và Mari J.J. (2006). Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. Braz J Med Biol Res, 39 (4), 431 - 440.
10. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D. và cộng sự. (2011). Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer, 47(15), 2306 - 2314.
11. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H. và cộng sự. (2012). Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol, 30 (13), 1513 - 1518.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TÁI PHÁT DI CĂN VỚI PHÁC ĐỒ FOLFOX TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

LÊ CHÍ HIẾU[1], NGUYỄN THỊ THÁI HÒA[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu:

- Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát di căn.

- Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ FOLFOX.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên 53 bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát và di căn điều trị hóa trị phác đồ FOLFOX tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô từ 01.2012 đến 06/2017.*

Kết quả: *Tuổi mắc bệnh chủ yếu từ 60 - 79 tuổi (90.57%). Tỷ lệ tái phát chiếm 47.2%, di căn chiếm 52.8%. Ung thư đại tràng 64%, trực tràng 36%. Vị trí di căn hay gặp nhất là gan (tần suất 73.58%), phổi (tần suất 50.94%) và hạch (tần suất 39.62%). Phác đồ FOLFOX4: 66%, mFOLFOX6: 34%. Đáp ứng toàn bộ sau 3 chu kì: 41%, bệnh ổn định 40%, bệnh tiến triển 19%; sau 6 chu kì, đáp ứng toàn bộ: 42%, bệnh ổn định 36%, bệnh tiến triển 23%. Độc tính hay gặp nhất là viêm thần kinh ngoại vi (100%), hội chứng bàn tay chân (96.23%), các độc tính phần lớn độ 1 và 2, hạ bạch cầu độ 3 (28.3%).*

Kết luận: *Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 42% và tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 77% cho thấy hiệu quả của phác đồ FOLFOX trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát di căn tại bệnh viện Hữu Nghị với độc tính có thể chấp nhận được.*

Từ khóa: *Phác đồ FOLFOX, Ung thư đại trực tràng, tái phát, di căn.*

SUMMARY

Objective:

- To comment on some clinical characteristics and complementary examination of metastasis or recurrent adenocarcinome colorectal cancer.

- To evaluate respone rate and toxicities of FOLFOX regimen in elder patient with metastasis and recurrent colorectal cancer.

Patients and methods: *53 patients with mestastasis or recurrent colorectal cancer were investigated in this retrospective study. Have treated with FOLFOX regimen at Huu Nghi hospital from January 2012 to June 2017.*

Result: *The common age was 60 - 79 years old (90.57%). Relapse disease rate was 47.2%, metastasis disease at diagnosed rate was 52.8%. Colon cancer: 64%, rectal cancer: 36%. FOLFOX 4: 66%, mFOLFOX 6: 34%; ORR after 3 cycles: 41%, SD: 40%, PD: 19%; after 6 cycles: ORR 42%, SD: 42%, PD: 23%. The most frequent metastasis location is liver (73.58%), follow by lung (50.94%), and lympho nodes (39.62%). The most common toxicity was peripheralneuropathy (100%), and hand-foot syndrome. Most toxicities at grade 1 or 2, neutropenia grade 3 28.3%.*

Consclusion: *Toxicities of FOLFOX regimen on recurrent or metastasis colorectal cancer mostly at grade 1 or 2, safely to apply on elder patients.*

Keywords: *FOLFOX regimen, Colorectal cancer, recurrent, metastasis.*

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

[2] TS. Bệnh viện K

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một bệnh hay gặp ở các nước phát triển và có xu thế tăng lên ở các nước đang phát triển. Theo thống kê năm 2012 của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế, ung thư đại trực tràng đứng thứ 3 về tỷ lệ mắc (10%), và thứ 4 về tỷ lệ tử vong (8.5%) do ung thư[1]. Ở Việt Nam, ghi nhận ung thư trên quần thể người Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh năm 2000 cho thấy ung thư đại trực tràng đứng vị trí thứ 4 ở nam và thứ 3 ở nữ[2]. Tại Việt Nam tỉ lệ bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn còn cao, bệnh nhân vào viện trong tình trạng bệnh ở giai đoạn di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn hoặc ung thư tái phát sau điều trị. Việc điều trị hóa chất cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn giúp cải thiện triệu chứng và thời gian sống thêm. Phác đồ hóa chất FOLFOX được sử dụng rộng rãi với mức độ an toàn tương đối cao và hiệu quả tốt. Tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô bệnh nhân với đặc điểm cao tuổi, có nhiều bệnh kèm theo, sự an toàn của phác đồ FOLFOX trên những bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn chưa được đánh giá đầy đủ. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tàu này nhằm hai mục tiêu:

Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng giai đoạn tái phát di căn.

Đáp ứng điều trị và một số độc tính của phác đồ FOLFOX 4 trên các bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát di căn.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

53 bệnh nhân được chẩn đoán tái phát sau điều trị hoặc di căn tại thời điểm chẩn đoán (không có khả năng điều trị triệt căn) tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô từ 01/2012 đến 06/2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến.

Bệnh tái phát hoặc di căn không có khả năng điều trị triệt căn.

Có tổn thương đo được.

PS: 0 - 1.

Không có chống chỉ định điều trị hóa chất.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu.

Các bước tiến hành

Làm mẫu phiếu thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án cũ.

Lập danh sách bệnh nhân và hồ sơ bệnh án cần lấy thông tin.

Thu thập thông tin và ghi nhận đặc điểm bệnh nhân.

Ghi nhận các thông tin từ hồ sơ bệnh án vào phiếu thu thập thông tin đầy đủ.

Tất cả bệnh nhân được đánh giá trước điều trị về lâm sàng, cận lâm sàng (CT Scan toàn thân, xét nghiệm máu chức năng gan thận, tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, xét nghiệm nồng độ CEA) và điều trị hóa chất phác đồ FOLFOX 4 hoặc mFOLFOX 6.

Sau mỗi đợt bệnh nhân được đánh giá lâm sàng và xét nghiệm. Ghi nhận độc tính của hóa trị theo bản phân loại độc tính của Tổ chứ Y tế thế giới (WHO) 2003.

Phác đồ FOLFOX4:

Oxaliplatin 85mg/m^2	Truyền tĩnh mạch ngày 1, 15
Acid Folinic 200mg/m^2	Truyền tĩnh mạch ngày 1, 2, 15, 16
5-FU 400mg/m^2	Tiêm tĩnh mạch ngày 1, 2, 15, 16
5-FU 600mg/m^2	Truyền tĩnh mạch trong 22h ngày 1, 2, 15, 16.

Phác đồ mFOLFOX 6:

Oxaliplatin liều 85mg/m^2	Da truyền tĩnh mạch ngày 1 và 15.
Leucovorin 400mg/m^2	Da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 15.
5-Fluorouracil 400mg/m^2	Da truyền tĩnh mạch bolus trong 5 phút, ngày 1 và 15.
5-Fluorouracil 2400mg/m^2	Truyền tĩnh mạch trong 46 giờ, ngày 1 và 15

Xử lí số liệu

Các số liệu được mã hóa và xử lí bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: Của ung thư đại trực tràng tái phát di căn:

Nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 60 - 69 tuổi (chiếm 90.57%), lứa tuổi trẻ dưới 60 tuổi chiếm tỉ lệ thấp chỉ có 7.55%. Tỉ lệ bệnh nhân có bệnh kèm theo là 38% trong đó phần lớn là tăng huyết áp (26%) còn lại là tiểu đường và bệnh khác.

Vị trí ung thư: Tỉ lệ ung thư đại tràng chiếm 64%, ung thư trực tràng chiếm 36%. Đặc điểm tái phát - di căn: bệnh nhân tái phát chiếm 47.2%, bệnh di căn ngay tại thời điểm chẩn đoán chiếm 52.8%.

Số cơ quan bị di căn: Trong nghiên cứu ghi nhận: di căn 1, 2 và 3 cơ quan chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt 26.4%, 43.4% và 20.7%, tỷ lệ di căn trên 3 cơ quan thấp.

Cơ quan di căn

Cơ quan di căn	Số bệnh nhân (n)	Tần suất
Gan	39	73.58
Phổi	27	50.94
Phúc mạc	10	18.87
Hạch	21	39.62
Nơi khác	19	35.85

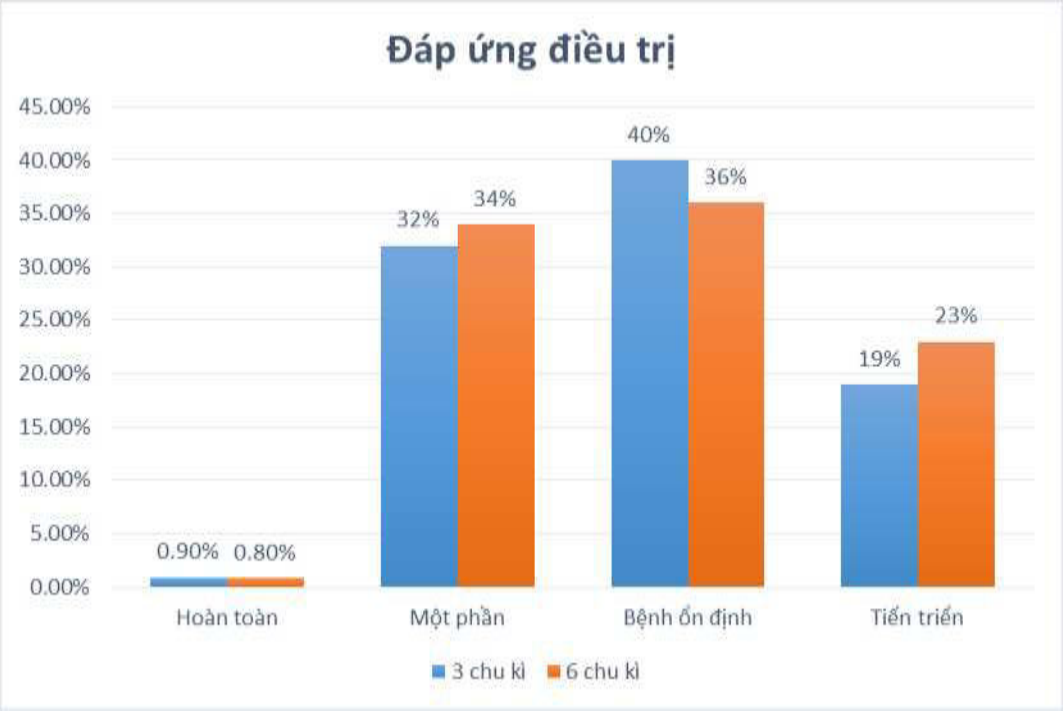
Gan, phổi và hạch là các vị trí hay gặp nhất với tần suất 73.58%, 50.94% và 39.62%, còn lại là di căn phúc mạc và nơi khác.

Độ biệt hóa khối u: Độ biệt hóa hay gặp nhất là biệt hóa vừa và biệt hóa kém với tỷ lệ tương ứng 69.81% và 22.64%, biệt hóa cao và không biệt hóa chỉ chiếm <10%.

Nồng độ kháng nguyên biểu mô phôi (CEA) Trước điều trị có 73.6 % số bệnh nhân có CEA tăng cao so với bình thường (5ng/ml), chỉ có 26.4% có nồng độ CEA ở mức bình thường (<5ng/ml).

Tình trạng thiếu máu trước điều trị: Tỷ lệ bệnh nhân có hemoglobin bình thường là 75.5%, thiếu máu độ 1 là 18.9%, 5.6 % số bệnh nhân bị thiếu máu mức độ 2.

Kết quả điều trị



Đáp ứng toàn bộ sau 3 chu kì: 41%, bệnh ổn định 40%, bệnh tiến triển 19%; sau 6 chu kì, đáp ứng toàn bộ: 42%, bệnh ổn định 36%, bệnh tiến triển 23%.

Độc tính của hóa trị

Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh ngoại vi, da và niêm mạc.

Độc tính	Độ 1 - 2 n (%)	Độ 3 - 4 n (%)	Tổng n (%)
Buồn nôn, nôn	32 (60.38)	0	32 (60.38)
Ỉa chảy	5 (9.43)	0	5 (9.43)
Viêm loét miệng	11 (20.75)	0	11 (20.75)
Đau thượng vị	25 (47.17)	0	25 (47.17)
Viêm TK ngoại vi	53 (100)	0	53 (100)
Hội chứng tay chân	51 (96.23)	0	51. (96.23)

Độc tính hay gặp nhất là viêm thần kinh ngoại vi (100%), và hội chứng bàn tay bàn chân (96.23%). Các độc tính của hệ tiêu hóa, thần kinh ngoại vi, da và niêm mạc chỉ có ở mức độ 1 và 2, không có trường hợp nào độc tính mức độ 3 và 4.

Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận

Độc tính	Độ 1 - 2 n (%)	Độ 3 - 4 n (%)	Tất cả n (%)
Giảm bạch cầu hạt	21 (39.62)	15 (28.30)	36 (67.92)
Giảm bạch cầu có sốt	2 (3.77)	0	2 (3.77)
Giảm huyết sắc tố	30 (56.60)	1 (1.89)	31 (58.49)
Giảm tiểu cầu	27 (50.94)	1 (1.89)	28 (52.83)
Tăng AST	29 (54.72)	0	29 (54.72)
Tăng ALT	27 (49.06)	1 (1.89)	28 (52.83)

Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu mức độ 1 - 2, mức độ 3 có 32.08%.

Độc tính trên gan thận chủ yếu mức độ 1 - 2, chỉ có 1 trường hợp có tăng men gan mức độ 3 (chiếm 1.89%).

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Tuổi: chủ yếu là lứa tuổi từ 60 - 79 tuổi với tỉ lệ lên đến >90% số đối tượng nghiên cứu. Tỉ lệ này cao hơn nhiều so với tác giả khác như Nguyễn Thu Hương (2009), tuổi thường gặp là 40 - 60 tuổi[3]. Sự khác biệt này do tính chất của cơ sở điều trị có chức năng chăm sóc các đối tượng giữ vị trí quản lí xã hội sau khi nghỉ hưu. Mặt bằng tuổi trung bình vốn cao hơn các cơ sở khác. Cũng do đặc điểm về tuổi trung bình của đối tượng khám chữa bệnh cao nên bệnh kèm theo cũng chiếm tỉ lệ cao, 38% số bệnh nhân có bệnh mạn tính kèm theo.

Vị trí ung thư: U nguyên phát tại đại tràng chiếm 64%, nguyên phát tại đại tràng chiếm 36%. Theo tác giả Trần Thắng (2012), tỉ lệ bệnh nhân ung thư nguyên phát đại tràng là 51.2%, trực tràng là 48.8%[4]. Vị trí di căn hay gặp nhất là gan, phổi là hạch với tần suất tương ứng là 73.58, 50.94 và 39.62. Theo tác giả Nguyễn Thu Hương (2009), vị trí hay gặp nhất là gan, sau đó là phổi với tỉ lệ tương ứng là 44.1% và 29.4%[3]. Như vậy vị trí di căn hay gặp nhất là gan sau đó là phổi.

Kháng nguyên biểu mô phôi CEA: tỉ lệ có tăng CEA là 73.6%. Chỉ có 26.4% có nồng độ CEA bình thường trước điều trị hóa chất. Theo A. de Gramont (2000) chỉ có 14.8% số bệnh nhân ung thư đại trực tràng gia đoạn muộn có CEA bình thường[5]. Như vậy nồng độ CEA là một yếu tố có giá trị theo dõi sau điều trị quan trọng.

Độ biệt hóa khối u: Ung thư biểu mô tuyến với độ biệt hóa vừa và kém chiếm tỉ lệ 92.45%, kết quả này tương tự với tác giả Trần Thắng (2012), ung thư đại trực tràng với mức biệt hóa vừa và kém có tỷ lệ là 78.1%[4].

Đáp ứng điều trị

Đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kì 7,5%, đáp ứng một phần 34%, bệnh ổn định 35,8% và bệnh tiến triển 22,6%. Kết quả này tương đương với kết quả của Nguyễn Thu Hương (2009) có đáp ứng toàn bộ 5,9%, đáp ứng một phần 35,3%, bệnh ổn định 35,3%, bệnh tiến triển 23,5%+. Nhưng thấp hơn so với tác giả A. de Gramont (2000), đáp ứng toàn bộ 1,4%, đáp ứng một phần 48,6%, bệnh ổn định 31,9%, bệnh tiến tiển 10%[5]. Theo Trương Văn Hợp (2016), tỉ lệ đáp ứng toàn bộ chiếm 4,3%, tỉ lệ đáp ứng một phần chiếm 40,4%, tỉ lệ bệnh ổn định chiếm 36,2%, tỉ lệ bệnh tiến triển chiếm 19,1%[6].

Christophe Tournigand (2003) khi so sánh kết quả điều trị giữa 2 nhóm bệnh nhân dùng FOLFIRI sau đó dùng phác đồ FOLFOX6 và ngược lại thì thấy nhánh sử dụng FOLFOX6 đầu tiên có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 54% trong đó có 5% đáp ứng toàn bộ, 49% có đáp ứng một phần[7]. Tác giả Colucci G (2005) cũng không thấy sự khác biệt khi so sánh tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, thời gian cho đến khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ không có sự khác biệt giữa 2 phác đồ FOLFIRI và FOLFOX4 trong ung thư đại trực tràng di căn, cụ thể tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 34%[8].

Tác dụng không mong muốn

Buồn nôn và nôn là các biểu hiện hay gặp nhất đối với độc tính của thuốc trên đường tiêu hóa.Theo ghi nhận của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nôn và buồn nôn độ 1-260.38%, không có nôn buồn nôn độ 3, 4. A. de Gramont cho thấy tỷ lệ buồn nôn độ 3, 4 chiếm 4%[5]. Theo Nguyễn Thu Hương (2009) buồn nôn có ở 38,5% bệnh nhân, nôn gặp 19,2% bệnh nhân, trong đó 2,9% bệnh nhân nôn độ 3[3].

Viêm thần kinh ngoại vi xuất hiện ở 100% các bệnh nhân, tuy nhiên các độc tính đều chỉ xuất hiện ở mức độ 1 - 2 mà không có mức độ 3 - 4. Độc tính xảy ra cao hơn so với các nghiên cứu khác. Theo A. de Gramont và cộng sự trên 251 bệnh nhân có độc tính thần kinh do Oxaliplatin, tỉ lệ độc tính thần kinh ngoại vi chiếm 68%, trong đó có 18% bệnh nhân bị mức độ 3, 74% bệnh nhân độc tính độ 3 có phục hồi.

Hội chứng bàn tay bàn chân: tỉ lệ xuất hiện cao lên đến >95% số bệnh nhân trong nghiên cứu nhưng mức độ gặp chỉ ở độ 1 và 2, không ảnh hưởng đến hoạt động của người bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân bị tác dụng viêm thần kinh ngoại vi và hội chứng bàn tay bàn chân có thể liên quan đến tuổi trung bình của

bệnh nhân trong nghiên cứu tương đối cao làm cho dung nạp hóa chất không tốt như ở lứa tuổi trẻ hơn.

Độc tính trên hệ tạo huyết: Là độc tính được quan tâm nhiều nhất khi điều trị hóa chất.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ giảm huyết sắc tố độ 1 - 2 ở 56.6% số bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị, chỉ có 1.89% có giảm huyết sắc tố mức độ 3. Nhìn chung, tác dụng phụ trên dòng hồng cầu thường nhẹ, không ảnh hưởng nhiều đến quá trình điều trị, không có bệnh nhân nào phải ngừng hoặc trì hoãn truyền hóa chất do hạ huyết sắc tố. Kết quả này tương tự với tác giả A. de Gramont (2000)[5] công bố tỷ lệ thiếu máu độ 1 là 59,8%, độ 2 là 23,5%, độ 3 chiếm 3,3%, không có thiếu máu độ 4.

Tỷ lệ hạ bạch hạt độ 1 - 2 chiếm tỉ lệ 39.62% trong số các bệnh nhân trong nghiên cứu; hạ bạch cầu hạt độ 3 - 4 chiếm tỉ lệ 28.3%các trường hợp. Có 2 trường hợp chiếm 3.77% có hạ bạch cầu hạt kèm sốt mức độ 1-2. Theo Goldberg (2004) tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3,4 là 20.16%[9]; Tourningand C (2004) giảm bạch cầu hạt độ 3 và 4 gặp 40%[7]. Như vậy độc tính gây hạ bạch cầu hạt của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đương với các tác giả này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạ tiểu cầu ở mức độ nhẹ và thường tăng dần theo các số truyền hóa chất. Hạ tiểu cầu độ 1 - 2 gặp nhiều nhất với tỉ lệ 50.94%, có 1 bệnh nhân chiếm 1.89% hạ tiểu cầu mức độ 3. Theo tác giả Mamo A. (2016) khi dùng mFOLFOX6 điều trị bổ trợ cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng cũng thấy rằng tỷ lệ hạ tiểu cầu là 30%, chủ yếu là độ 1, 2[10].

Độc tính trên gan thận: Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ tăng men gan độ 1-2 là 50.94% (AST) và 49.06 (ALT), chỉ có 1 bệnh nhân tăng ALT mức độ 3 chiếm 1.89%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương (2008) là 38,2%[3].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 53 bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát di căn điều trị hóa chất phác đồ FOLFOX (FOLFOX4 và mFOLFOX6) từ 01/2012 đến 06/2017 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư đại trực tràng tái phát di căn

Tuổi từ 46-74, trung bình 68.9. Tỉ lệ có bệnh kèm theo là 38%, phần lớn là Tăng huyết áp. Tỉ lệ ung thư đại tràng là 64%, trực tràng là 36%. Tỉ lệ tái phát là 47.2%, tỉ lệ di căn là 52.8%. Mức độ biệt hóa của khối u: biệt hóa cao chiếm tỉ lệ 5.66%, biệt hóa vừa chiếm 69.81%, biệt hóa kém chiếm 22.64%, không biệt hóa chiếm 1.89%. Tỉ lệ tăng CEA trước điều trị là 73.6% (>5ng/ml) và 50.9% số bệnh nhân có CEA tăng trên 10ng/ml.

Đáp ứng điều trị và độc tính của hóa trị

Đáp ứng toàn bộ sau 3 chu kì: 41%, bệnh ổn định 40%, bệnh tiến triển 19%; sau 6 chu kì, đáp ứng toàn bộ: 42%, bệnh ổn định 36%, bệnh tiến triển 23%.

Độc tính hay gặp nhất là viêm thần kinh ngoại vi mức độ 1 - 2 (100% số bệnh nhân) và hội chứng tay chân mức độ 1 - 2 (96.23% số bệnh nhân). Tỷ lệ hạ bạch hạt độ 1 - 2 chiếm tỉ lệ 39.62% trong số các bệnh nhân trong nghiên cứu; hạ bạch cầu hạt độ 3 - 4 chiếm tỉ lệ 28.3% các trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN 2012. <http://globocan.iarc.fr/old/bar - sex - pop.asp?, accessed: 06/02/2017.
2. Anh P.H., Nga N.H., Trường T.H., et al. (2002). Tình hình bệnh ung thư ở Hà Nội giai đoạn 1996-1999. Tạp Chí Học Thực Hành, 4 - 11.
3. Hương N.T., Mai N.T., Phương P.C., et al. (2009). Đánh giá hiệu quả của phac đồ FOLFOX 4 trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn tại bệnh viện K từ 01/2006 đến 06/2008. Học Thực Hành, 664 (06), 58 - 62.
4. Thắng T. (2012). Nghiên cứu áp dụng hoá trị bổ trợ phác đồ Fufa trong điều trị ung thư biểu mô tuyến đại tràng 2012 - LUẬN ÁN TIẾN SĨ - Cơ sở dữ liệu toàn văn. Đại Học Hà Nội.
5. De Gramont A., Figer A., Seymour M., et al. (2000). Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. J Clin Oncol, 18(16), 2938 - 2947.
6. Hợp T.V., Quảng L.V., and Thắng T. (2016). Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại tràng giai đoạn IVb bằng phác đồ mFOLFOX6.
7. Tournigand C., André T., Achille E., et al. (2004). FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 22(2), 229 - 237.
8. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G., et al. (2005). Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol, 23(22), 4866–4875.

9. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F., et al. (2004). A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 22(1), 23 - 30.

10. Mamo A., Easaw J., Ibnshamsah F., et al. (2016). Retrospective analysis of the effect of CAPOX and mFOLFOX6 dose intensity on survival in colorectal patients in the adjuvant setting. Curr Oncol, 23(3), 171 - 177.

ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ CỦA ^{18}FDG-PET/CT LÊN KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

NGÔ VĂN ĐÀN[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Xác định vai trò của ^{18}FDG-PET/CT đối với kế hoạch điều trị ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng (CRC).*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu hồi cứu ở 67 bệnh nhân đã được chẩn đoán CRC bằng mô bệnh học, được chụp ^{18}FDG-PET/CT và các phương pháp hình ảnh thông thường khác để chẩn đoán giai đoạn bệnh và lập kế hoạch điều trị. Kế hoạch điều trị trước và sau khi chụp ^{18}FDG-PET/CT được so sánh và phân tích với nhau.*

Kết quả: *^{18}FDG-PET/CT đã làm thay đổi kế hoạch điều trị 30% bệnh nhân CRC. Điều này đã góp phần chứng minh vai trò quan trọng của ^{18}FDG-PET/CT trong lập kế hoạch điều trị ở bệnh nhân CRC.*

Từ khóa: *^{18}FDG-PET/CT, ung thư đại trực tràng, tác động lâm sàng, kế hoạch điều trị.*

Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy

SUMMARY

Purpose: *Determine the role of 18FDG-PET / CT to plan treatment in patients with colorectal cancer (CRC).*

Materials and methods: *Retrospective study in 67 patients diagnosed with CRC by histopathology. They were taken with ^{18}FDG-PET/CT and other common imaging methods to imaging and plan treatment. Treatment plans before and after ^{18}FDG-PET/CT scan were compared and analyzed together.*

Results: *^{18}FDG-PET/CT changed the treatment plan for 30% of patients. This demonstrated the important role of 18FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy in CRC patients.*

Keywords: *^{18}FDG-PET/CT, colorectal cancer, clinical impact, treatment strategy.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là ung thư phổ biến thứ ba ở cả nam và nữ. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm là khoảng 50% - 60% nhưng phụ thuộc nhiều vào giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán, từ khoảng 80% đến chỉ 3%[1,2]. Phương pháp điều trị bao gồm cắt bỏ khối u nguyên phát kết hợp với hóa xạ trị bổ trợ. Trong những năm gần đây phẫu thuật đóng vai trò ngày càng quan trọng đối với ung thư đại trực tràng giai đoạn tổn thương còn khu trú, hoặc hoặc 2 tổn thương di căn đến gan và/ hoặc phổi. Chẩn đoán chính xác giai đoạn trước phẫu thuật là rất quan trọng đối với quyết định lựa chọn điều trị thích hợp nhất và tránh các điều trị không cần thiết. Các phương pháp giúp chẩn đoán giai đoạn bao gồm CT, MRI và siêu âm, siêu âm nội soi. Để cải thiện kết quả điều trị ung thư đại trực tràng, chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) với 18-fluorloxyed - uorodeoxyglucose (^{18}FDG) được chứng minh là hữu ích[1]. Mặc dù có sự gia tăng số lượng bằng chứng về giá trị tích cực của PET/CT trong nhiều khối u đặc nhưng không có nhiều những bằng chứng về giá trị của PET/CT liên quan đến ung thư đại trực tràng[2]. Các công trình nghiên cứ gần đây đã chứng minh vai trò ngày càng cao của ^{18}FDG-PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn bằng cách làm rõ các tổn thương không rõ ràng trên hình ảnh thông thường trong giai đoạn tiền phẫu thuật, và đánh giá tình trạng di căn một cách rõ ràng trước can thiệp[1,3]. Để làm rõ hơn chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Xác định vai trò của ^{18}FDG-PET/CT đối với kế hoạch điều trị ở bệnh nhân CRC.

[1] ThS.BS. Phó Chủ nhiệm Khoa Y học hạt nhân - Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Quân Y 103

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hồi cứu tất cả các bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định CRC bằng mô bệnh học tại Bệnh viện Quân Y 103, được chụp nội soi, CT, MR, siêu âm và các phương pháp thông thường khác, sau cùng là chụp ^{18}FDG-PET/CT để chẩn đoán giai đoạn hoặc xác định rõ thêm tổn thương, từ đó lập kế hoạch điều trị từ năm 2015 đến 2018. Kế hoạch điều trị trước ^{18}FDG-PET/CT và điều trị thực tế sau ^{18}FDG-PET/CT được đưa ra so sánh và phân tích. Các bệnh nhân được phân loại thành hai nhóm chính:

Bảng 1. *Phân loại nhóm bệnh nhân và phân nhóm*

A. Bệnh nhân có thay đổi kế hoạch điều trị sau khi có kết quả ^{18}FDG -PET/CT	Phân nhóm 1: Điều trị được thay đổi từ điều trị giảm nhẹ sang điều trị cơ bản. Phân nhóm 2: Điều trị được thay đổi từ điều trị cơ bản sang điều trị giảm nhẹ. Phân nhóm 3: Thay đổi hỗn hợp kế hoạch điều trị.
B. Bệnh nhân không có thay đổi kế hoạch điều trị sau khi có kết quả ^{18}FDG -PET/CT	Phân nhóm 1: ^{18}FDG-PET/CT đồng thuận những tổn thương được phát hiện bằng các phương pháp thông thường. Phân nhóm 2: ^{18}FDG-PET/CT xác nhận tăng hoặc giảm tổn thương, nhưng không ảnh hưởng đến chiến lược điều trị.

Bệnh nhân được chụp PET/CT trên máy PET/CT TruFlight Select của hãng Philips, dược chất phóng xạ: ^{18}FDG do Trung tâm máy gia tốc, BVTƯQĐ 108 sản xuất, liều sử dụng cho bệnh nhân: 0,15 mCi/kg. Chụp hình PET/CT được tiến hành sau tiêm ^{18}FDG 40 - 60 phút, quét toàn thân từ đỉnh đầu đến 1/3 dưới đùi, trường hợp cần khảo sát vùng quan tâm thì tiến hành chụp thêm kế hoạch 2, lần lượt chụp CT trước, PET sau. Kết quả PET/CT được phân tích đồng thuận bởi ít nhất hai bác sỹ y học hạt nhân.

KẾT QUẢ

Có 67 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, gồm 29 nam và 38 nữ, tuổi từ 24 đến 84 (trung bình 67 tuổi), trong đó 5 bệnh nhân bị trực tràng và 62 bị ung thư đại tràng.

Bảng 2. *Phân giới và chẩn đoán*

Giới	n	Chẩn đoán	n	Tổng
Nam	29	K đại tràng	62	67
Nữ	38	K trực tràng	5	

^{18}FDG-PET/CT làm thay đổi chẩn đoán tổn thương ở 27 bệnh nhân, trong đó 20 bệnh nhân (30%) thay đổi kế hoạch điều trị, 7 bệnh nhân còn lại trong số 47 bệnh nhân (30%) không thay đổi kế hoạch điều trị sau chụp ^{18}FDG-PET/CT.

Bảng 3. *Vai trò của ^{18}FDG-PET/CT đối với kế hoạch điều trị*

Nhóm	Phân nhóm	Số bệnh nhân	Tổng
Nhóm A: Bệnh nhân có thay đổi kế hoạch điều trị	Phân nhóm 1	3	20
	Phân nhóm 2	3	
	Phân nhóm 3	14	
Nhóm B: Bệnh nhân không có thay đổi kế hoạch điều trị	Phân nhóm 1	40	47
	Phân nhóm 2	7	

Bệnh nhân có kế hoạch điều trị thay đổi

Trong tổng số 20 trường hợp (30%), kế hoạch điều trị được thay đổi do kết quả của 18FDG-PET/CT, trong đó 3 bệnh nhân (~ 5%), kế hoạch điều trị được thay đổi từ mục đích điều trị cơ bản sang điều trị giảm nhẹ, 3 bệnh nhân (~ 5%) thay đổi từ điều trị giảm nhẹ sang điều trị cơ bản và 14 bệnh nhân thay đổi điều trị theo kế hoạch liên quan đến mức độ điều trị. 7 trong số 14 bệnh nhân này thu hẹp phạm vi điều trị hơn so với dự kiến ban đầu, 3 bệnh nhân được mở rộng phạm vi điều trị và 4 bệnh nhân 18FDG-PET/CT đã phát hiện tổn thương kết hợp, cái mà không được phát hiện bởi CT; hai bệnh nhân có ung thư phổi, một bệnh nhân lymphoma và một bệnh nhân bị u tuyến yên kết hợp. Kế hoạch điều trị đã được điều chỉnh phù hợp với các bệnh lý kết hợp này.

Bệnh nhân có kế hoạch điều trị không thay đổi

Trong 47 trường hợp (70%), chiến lược điều trị theo kế hoạch không thay đổi sau khi chụp 18FDG-PET/CT. Trong đó có 40 bệnh nhân có kết quả phù hợp với kết quả của hình ảnh thông thường. Trong 7 trường hợp còn lại, 18FDG-PET/CT cho thấy hoặc bổ sung thêm hoặc loại trừ bớt tổn thương so với các phương pháp thông thường, nhưng kết quả không ảnh hưởng đến kế hoạch điều trị.

BÀN LUẬN

Việc sử dụng ^{18}FDG-PET/CT làm thay đổi chiến lược điều trị theo kế hoạch ở khoảng 30% bệnh nhân. Thay đổi từ giảm nhẹ sang điều trị tích cực hoặc ngược lại ở gần 10% bệnh nhân. Những kết quả này là phù hợp với các tài liệu được công bố.

Nghiên cứu từ năm 2013 của Cipe et al.[4] báo cáo sự thay đổi kế hoạch phẫu thuật chỉ là 3,2% bệnh nhân dựa trên những phát hiện ^{18}FDG-PET/CT và các tác giả đã kết luận rằng ^{18}FDG-PET/CT không nên được sử dụng thường xuyên cho chẩn đoán giai đoạn CRC. Tuy nhiên, các bệnh nhân tham gia nghiên cứ này gồm bệnh nhân CRC bất kể giai đoạn nào, khoảng 3/4 bệnh nhân được chẩn đoán CRC giai đoạn sớm tức bệnh còn khu trú tổn thương ở đại trực tràng, di căn khu trú. Kế hoạch điều trị cho những bệnh nhân này thường là phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng. Điều này làm cho kế hoạch điều trị không thay đổi ở phần lớn bệnh nhân tham gia nghiên cứu sau khi chụp ^{18}FDG-PET/CT. Hơn nữa, ở nghiên cứu này giai đoạn bệnh đã thay đổi ở 21% dựa trên sự tăng hoặc giảm giai đoạn sau chụp ^{18}FDG-PET/CT.

Trong nghiên cứu của Davey et al.[5] ở bệnh nhân ung thư trực tràng, ^{18}FDG-PET làm thay đổi kế hoạch điều trị 14% bệnh nhân. Nghiên cứu bao gồm 83 bệnh nhân từ tháng 1 năm 2002 đến tháng 11 năm 2005. Bệnh nhân nghiên cứu bao gồm bệnh nhân bị CRC ở tất cả các giai đoạn. Một lần nữa có một số khác biệt trong thiết kế nghiên cứu này so với nghiên cứu của chúng tôi. Đầu tiên, họ chỉ sử dụng PET độc lập. Thứ hai, Davey và cộng sự chỉ báo cáo những thay đổi có tác động đáng kể làm thay đổi chiến lược phẫu thuật, trong khi đó, tác động trung bình, ví dụ những thay đổi trong lĩnh vực xạ trị hoặc liều hóa chất không được thống kê.

Tương tự, Llamas-Elvira et al.[6] tìm thấy những thay đổi trong điều trị phẫu thuật ở 12% bệnh nhân ung thư đại tràng và 17% bệnh nhân ung thư trực tràng dựa trên ^{18}FDG-PET. Nghiên cứu này được tiến hành vào năm 2002 và 2003 và dựa trên hình ảnh ^{18}FDG-PET chứ không phải ^{18}FDG-PET/CT. Nhưng những thay đổi trong điều trị do kết quả của ^{18}FDG-PET đã chứng minh lợi thế của ^{18}FDG-PET trong chẩn đoán giai đoạn ung thư đại trực tràng.

KẾT LUẬN

^{18}FDG-PET/CT đã làm thay đổi kế hoạch điều trị 30% bệnh nhân CRC. Điều này đã góp phần chứng minh vai trò quan trọng của ^{18}FDG-PET/CT trong lập kế hoạch điều trị ở bệnh nhân CRC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chouwhury FU, Shah N, Scarsbrook AF, Bradley KM. ^{18}FDG-PET/CT imaging of colorectal cancer: a pictorial review. Postgrad Med J 2010; 86: 174-182.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes in colorectal cancer. Manual update. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2004.
3. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. Eur J Radiol 2009; 70: 382-392.
4. Cipe G, Erguk N, Hasbahceci M, Firat D, Boz kurt S, Memmi N, Karateoe O, Muslumanoglu M. Routine use of positron - emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: Does it affect clinical management. World J Surg Oncol 2013; 11: 49.
5. Davey k, Heriot A, Mackay J, Drummond E, Hogg A, Ngan S, Milner A, Hicks R. The impact of 18-flourodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. Dis Colon Rectum 2008; 51: 997 - 1003.
6. Llamas-Elvira JM, Rodríguez - Fernández A, Gutiérrez - Sáinz J, Gomez M, Bellon - Guardia M, Ramos - Front C, Rebollo - Aguirre A, CabelloGareía D, Ferrón - Orihuela A. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 859 - 867.

MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỐNG THÊM CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY HÓA TRỊ BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ XELOX

LÊ THỊ THU NGA[1], NGUYỄN THỊ MINH PHƯƠNG[2], LÊ ĐÌNH ROANH[3], PHẠM DUY HIỂN[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn pT3, N(+) điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX.*

Phương pháp: *Can thiệp lâm sàng, không đối chứng, theo dõi dọc trên 67 bệnh nhân (BN) ung thư dạ dày (UTDD) giai đoạn pT3, N(+) được phẫu thuật vét hạch D2 và hóa chất bổ trợ XELOX (capecitabine và oxaliplatin) tại bệnh viện 108 từ năm 2015 - 2018. Đánh giá sống thêm theo Kaplan Meier và phân tích 1 số yếu tố ảnh hưởng bằng kiểm định log-rank test và mô hình hồi quy Cox với p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.*

Kết quả: *Tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, số hạch vét được, thời điểm bắt đầu hóa chất không liên quan đến sống thêm (p > 0,05). Sống thêm không bệnh (STKB), sống thêm toàn bộ (STTB) 2 năm lần lượt là 84,3%; 67,6%; 40,9% tương ứng pN1, pN2, pN3; p=0,002 và 88,9%; 77%; 47,8% với p = 0,02. Tỷ lệ di căn hạch (TLDCH) càng cao thì tỷ lệ STKB càng giảm (88,1%; 66%; 46,2% tương ứng với TLDCH < 13,3%; 13,4 - 40%; > 40% với p = 0,004) và STTB có xu hướng giảm dần (p = 0,068). Khi vét được dưới 16 hạch, không có khác biệt về STKB giữa các giai đoạn di căn hạch, tuy nhiên STKB giảm rõ ở nhóm có TLDCH > 0,32 (p = 0,031). Số chu kỳ hóa chất có liên quan với STKB và STTB (p lần lượt là 0,000 và 0,025). Khi phân tích đa biến, giai đoạn di căn hạch (pN), số chu kỳ hóa chất là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB (HR lần lượt là 3,692 với p = 0,024 và 2,644 với p = 0,001).*

Kết luận: *Giai đoạn pN, TLDCH, số chu kỳ hóa chất có mối liên quan chặt đến STKB và STTB (p < 005). Giai đoạn di căn hạch và số chu kỳ hóa chất là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB (HR lần lượt là 3,692 với p = 0,024 và 2,644 với p = 0,001).*

Từ khóa: *XELOX, yếu tố ảnh hưởng, ung thư dạ dày.*

SUMMARY

Impact factors on survival of gastric carcinoma patients treated with XELOX adjuvant chemotherapy

Objective: *To identify some of factors that affect survival of gastric carcinoma patients with pT3, N positive stage, treated with XELOX adjuvant chemotherapy.*

Methods: *Clinical intervention, no control group, follow up study in 67 patients (pts) gastric carcinoma pT3, node positive, treated with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) adjuvant chemotherapy after D2 gastrectomy at Hospital 108 from 2015 to 2018. The Kaplan - Meier method was used to estimate 2 - year DFS and OS. Prognostic factors were identified by log-rank test and Cox proportional hazards model. A P - value of less than 0,05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed with SPSS 25.0.*

Results: *Age, sex, tumor site and size, number of lymph nodes dissected, time of starting adjuvant chemotherapy did not affect survival (p>0,05). The later the lymph node stage was, the lower the 2 - year DFS and OS rates were (84,3%; 67,6% và 40,9% corresponding to pN1, pN2, pN3; p=0,002 and 88,9%; 77% và 47,8% with p=0,02). The higher the metastatic lymph node ratio (LNR) was, the lower the 2-year DFS rate were (88,1%; 66%; 46,2% corresponding to LNR <13,3%; 13,4-40%; >40% with p=0,004), and OS were tended to decrease (p=0,068). For investigated under 16 lymph node patients, DFS did not vary between pN stages but decreased significantly with LNR > 0,32 (p=0,031). Number of chemotherapy cycles were related to DFS and*

[1] BS. Khoa Ung thư tổng hợp – Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

[2] PGS.TS. Khoa Ung thư tổng hợp – Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

[3] PGS.TS. Trường Đại học Y Hà Nội

OS (p = 0,000 and 0,025, respectively). Multivariate analysis, lymph node stage, number of chemotherapy cycles were independent prognostic factors for DFS (HR = 3,692 with p = 0,024 and HR = 2,644 with p = 0,001, respectively).

Conclusions: *Lymph node stage, metastatic lymph node ratio, number of chemotherapy cycles were related to DFS and OS. Lympho node stage, course of chemotherapy were independent prognostic factors for DFS.*

Key words: *XELOX, prognostic factors, gastric cancer.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là nguyên nhân gây tử vong thứ 3 trong các bệnh ung thư. Hiện nay, tỷ lệ UTDD trên thế giới đang giảm dần nhưng ở Việt Nam vẫn cao, đứng thứ 4 trong số các bệnh ung thư thường gặp. Phẫu thuật cắt dạ dày vét hạch D2 là phương pháp điều trị cơ bản đối với BN chưa có di căn xa. Điều trị bổ trợ sau phẫu thuật trở thành thường quy cho UTDD giai đoạn II, III, nhưng chưa xác định được phác đồ tối ưu. XELOX được chứng minh hiệu quả qua nghiên cứu CLASSIC[1,9]. Trong cùng giai đoạn thì thời gian sống thêm cũng rất khác nhau. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm phân tích 1 số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn pT3, có di căn hạch được hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX sau phẫu thuật vét hạch D2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

67 BN chẩn đoán xác định UTDD giai đoạn pT3, di căn hạch trên vi thể được hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX sau phẫu thuật vét hạch D2 tại bệnh viện TƯQĐ 108 từ năm 2015 - 2018.

Tiêu chuẩn chọn BN

Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô của dạ dày.

Giai đoạn pT3, di căn hạch trên vi thể theo AJCC 8.

Tuổi 18 - 75.

Có hồ sơ lưu trữ và thông tin theo dõi đầy đủ.

BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đã điều trị hóa chất trước phẫu thuật.

Có di căn xa.

Tự ý bỏ điều trị không phải lý do chuyên môn.

Phương pháp nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc.

- Phân độ tác dụng phụ theo CTCAE phiên bản 3.0 (năm 2006). Đánh giá giai đoạn TNM theo AJCC phiên bản VIII (2017), phân típ mô bệnh học theo WHO (2010).

- Điều trị: tất cả BN đều được phẫu thuật cắt dạ dày, vét hạch D2 và hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX (oxaliplatin, capecitabine) 4 - 8 chu kỳ. BN được tạm ngừng điều trị và giảm liều khi có tác dụng phụ trên hệ tạo máu ≥ độ 3 hoặc tác dụng phụ không trên hệ tạo máu ≥ độ 2. BN được ngừng hóa trị khi có tác dụng phụ không hồi phục về độ 1 (với tiểu cầu thì phải trên 100G/l) hoặc bệnh tiến triển. Theo dõi định kỳ vào mỗi lần truyền hóa chất.

- Theo dõi sau hóa trị: BN được khám định kỳ 3 tháng/lần trong 2 năm đầu và 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp hoặc khi có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ tái phát. Ghi lại thời điểm tái phát và tử vong nếu có.

- Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ ngày phẫu thuật đến ngày xác định có tái phát, di căn hoặc kết thúc nghiên cứu. Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ ngày phẫu thuật đến ngày tử vong hoặc ngày kết thúc nghiên cứu.

Xử lý số liệu

Phần mềm SPSS 25.0 sử dụng các thuật toán thống kê mô tả. Ước tính thời gian sống thêm theo Kaplan - Meier, kiểm định log rank, mô hình hồi quy Cox.

KẾT QUẢ

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. *Đặc điểm nhóm BN nghiên cứu*

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình		55,2 ± 9,7 (29 - 75 tuổi)	
Giới	Nam	49	73,1
	Nữ	18	26,9
Vị trí u	Tâm vị	3	4,5
	Thân vị	11	16,4
	Hang môn vị	53	79,1

Kích thước u	Trung bình	4,3 ± 1,7cm (1,5 - 9,0cm)	
	≤ 3cm	21	31,3
	>3cm	46	68,7
Số hạch vét được	Trung bình	15,4 ± 7,3 (2 - 33 hạch)	
	< 16 hạch	36	53,7
	≥ 16 hạch	31	46,3
Giai đoạn di căn hạch (pN)	pN1 (tương ứng giai đoạn IIB)	28	41,8
	pN2 (tương ứng IIIA)	23	34,3
	pN3 (tương ứng IIIB)	16	23,9
Tỷ lệ di căn hạch	≤ 0,13	19	28,4
	0,14 - 0,4	24	35,8
	> 0,4	24	35,8
Thể mô bệnh học theo phân loại của WHO	UTBMT biệt hóa cao, vừa	24	35,8
	UTBMT kém, không biệt hóa	36	53,7
	UTBM tế bào nhẫn, chế nhầy	7	10,5
Liều và số chu kỳ hóa chất	Đủ 8 chu kỳ, đủ liều	42	62,7
	Đủ 8 chu kỳ, giảm liều	16	23,9
	Dưới 8 chu kỳ vì tác dụng phụ	6	9,0
	Dưới 8 chu kỳ, bệnh tiến triển	3	4,5
Thời gian theo dõi	Trung vị 19,3 tháng	22,8 ± 12,3 tháng (8 - 54)	
Sống thêm không bệnh	Trung bình	39,6 ± 2,7 tháng	
	STKB thời điểm 2 năm	69,2%	
Sống thêm toàn bộ	Trung bình	42,5 ± 2,5 tháng	
	STTB thời điểm 2 năm	84,4%	

UTBMT: ung thư biểu mô tuyến

UTBM: ung thư biểu mô

Tuổi trung bình của BN là 55,2 ± 9,7 với 73,1% là nam; 79,1% u ở vùng hang môn vị. 76,1% BN giai đoạn N1, N2. Thể mô bệnh học chiếm đa số là UTBMT kém, không biệt hóa (53,7%). 86,6% BN hoàn thành đủ 8 chu kỳ hóa chất, trong đó có 23,9% phải giảm liều. Tỷ lệ STKB và STTB 2 năm lần lượt là 69,2% và 84,4%.

Một số đặc điểm lâm sàng liên quan đến sống thêm

Bảng 2. *Một số đặc điểm lâm sàng liên quan đến STKB và STTB*

Yếu tố		Sống thêm không bệnh			Sống thêm toàn bộ		
		Trung bình (tháng)	STKB 2 năm (%)	p	Trung bình (tháng)	STTB 2 năm (%)	p
Tuổi	≤ 60	40,5 ± 2,7	77,6	0,121	41,9 ± 2,6	83,1	0,282
	>60	34,6 ± 5,0	52,5		38,6 ± 4,7	59,2	
Giới	Nam	38,6 ± 3,3	70,4	0,333	41,3 ± 3,1	81,2	0,406
	Nữ	41,4 ± 3,8	87,1		42,3 ± 3,8	85,7	
Vị trí u	Tâm, thân vị	28,2 ± 2,1	54,5	0,849	30,0 ± 1,7	90,9	0,745
	Hang môn vị	40,2 ± 3,0	73,1		42,5 ± 2,9	70,3	
Kích thước u	≤ 3cm	39,8 ± 5,4	63,8	0,818	44,4 ± 4,9	76,2	0,746
	>3cm	37,6 ± 2,8	74,3		39,5 ± 2,6	74,1	

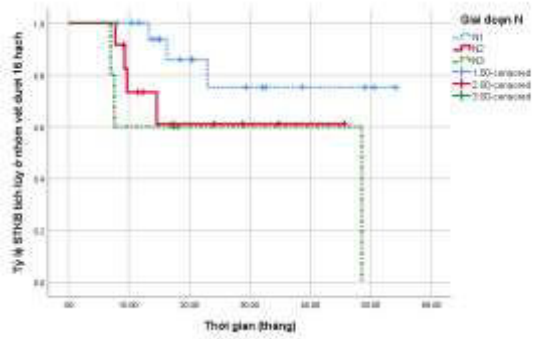
Tuổi, giới, vị trí u, kích thước u không liên quan đến STKB và STTB (p > 0,05).

Liên quan giữa giai đoạn di căn hạch và sống thêm

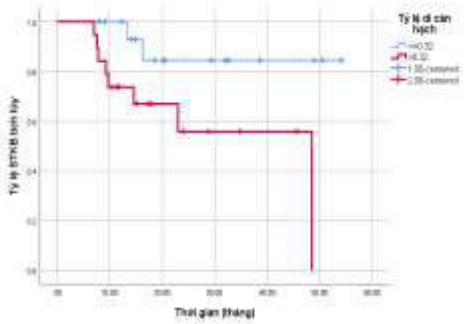
Bảng 3. *Liên quan giữa giai đoạn di căn hạch và thời gian sống thêm*

Yếu tố		Sống thêm không bệnh			Sống thêm toàn bộ		
		TG TB (tháng)	STKB 2 năm (%)	p	TG TB (tháng)	STTB 2 năm (%)	p
Số hạch vét được	< 16	40,5 ± 3,6	69,1	0,732	43,8 ± 3,4	77,9	0,605
	≥ 16	35,1 ± 3,4	62,5		36,8 ± 3,1	71,8	
Giai đoạn pN	pN1	47,8 ± 3,1	84,3	0,002	48,4 ± 3,0	88,9	0,02
	pN2	44,9 ± 5,2	67,6		36,3 ± 3,5	77,0	
	pN3	28,1 ± 5,8	40,9		31,2 ± 5,0	47,8	
Tỷ lệ di căn hạch (TLDCH)	0 - 13,3%	49,5 ± 3,1	88,1	0,004	43,1 ± 2,9	84,4	0,068
	13,4 - 40%	39,0 ± 4,3	66,0		44,3 ± 4,3	83,5	
	>40%	29,2 ± 4,3	46,2		33,6 ± 4,1	59,3	

Thời gian STKB, STTB không khác biệt ở nhóm vét được <16 hạch và ≥16 hạch. Thời gian và tỷ lệ STKB và STTB giảm rõ rệt khi pN tăng dần (p <0,05). Thời gian và tỷ lệ STKB giảm rõ khi TLDCH (số hạch di căn/số hạch vét được) tăng dần (p = 0,004) và thời gian cũng như tỷ lệ STTB có xu hướng giảm dần (p = 0,068).



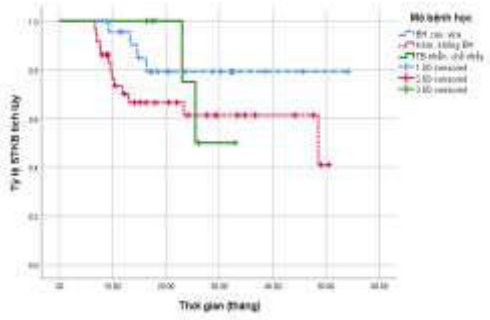
Biểu đồ 1. *Ước tính STKB ở nhóm vét dưới 16 hạch theo giai đoạn N*



Biểu đồ 2. *Ước tính STKB ở nhóm vét dưới 16 hạch theo TLDCH*

Phân tích ở nhóm vét được dưới 16 hạch thì không có sự khác biệt về STKB 2 năm giữa các giai đoạn di căn hạch (pN1, pN2, pN3 lần lượt là 75,2; 61,1 và 60,0% với p = 0,104). Tuy nhiên, STKB 2 năm giảm rõ ở nhóm có TLDCH > 0,32 (84,5% so với 55,8%; p = 0,031).

Liên quan giữa thể mô bệnh học theo phân loại của WHO và sống thêm



Biểu đồ 3. *Ước tính thời gian STKB theo thể mô bệnh học*

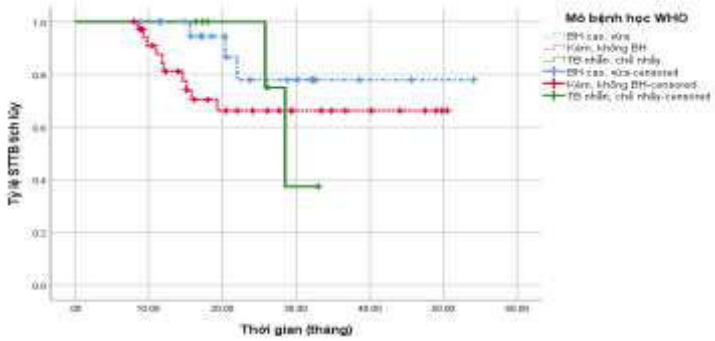
STKB 2 năm.

BH cao, vừa: 79,2%.

Kém, không BH: 61,4%.

TB nhẫn, chế nhầy: 75%.

Thời gian STKB trung bình giảm dần lần lượt là 45,7 ± 3,8 tháng; 34,9 ± 3,5 tháng và 28,6 ± 2,2 tháng.



Biểu đồ 4. *Ước tính thời gian STTB theo thể mô bệnh học*

STTB 2 năm.

BH cao, vừa: 77,9%.

Kém, không BH: 66,2%.

TB nhẫn, chế nhầy: 75%.

Thời gian STTB trung bình giảm dần lần lượt là 46,5 ± 3,9 tháng ; 37,9 ± 3,3 tháng và 29,5 ± 1,6 tháng.

Không có sự khác biệt về STKB và STTB giữa các thể mô bệnh học theo phân loại của WHO (Tổ chức Y tế thế giới) (p lần lượt là 0,244 và 0,362).

Liên quan giữa thời điểm và số chu kỳ hóa chất với sống thêm

Bảng 4. *Liên quan giữa thời điểm và số chu kỳ hóa chất (HC) với sống thêm*

Yếu tố		Sống thêm không bệnh			Sống thêm toàn bộ		
		TG TB (tháng)	2năm (%)	p	TG TB (tháng)	2 năm (%)	p
TG bắt đầu HC	≤5 tuần	37,4 ± 5,1	65,1	0,776	43,7 ± 3,5	86,3	0,419
	>5 tuần	39,1 ± 3,1	69,7		41,3 ± 2,9	71,9	
Số chu kỳ và liều HC	Đủ liều, đủ 8 CK (1)	39,9 ± 2,9	72,7	P_1=0,000	41,3 ± 2,8	73,5	P_1=0,025
	Giảm liều, đủ 8 CK (2)	45,2 ± 4,5	85,7	P_2=0,162	48,1 ± 3,9	92,9	P_2=0,155
	Dưới 8 CK do TDP (3)	19,8 ± 3,8	30,0	P_3=0,539	23,0 ± 2,5	53,3	P_3=0,42
	<8 CK do tiến triển (4)	7,1 ± 3,3	0,0	P_4=0,000	19,3 ± 8,5	33,3	P_4=0,008

TDP: tác dụng phụ *TG: thời gian* *P_1 so sánh giữa nhóm 1, 2, 3, 4* *P_3 so sánh giữa nhóm 1, 2*

CK: chu kỳ *TB: trung bình* *P_2 so sánh giữa nhóm 1, 2, 3* *P_4 so sánh nhóm 1, 2 với 3, 4*

Không có sự khác biệt về STKB và STTB khi bắt đầu hóa chất trước và sau phẫu thuật 5 tuần. Nhóm tiến triển trong quá trình điều trị có thời gian và tỷ lệ STKB và STTB thấp nhất sau đó đến nhóm điều trị không đủ 8 chu kỳ do tác dụng phụ (p lần lượt là 0,000 và 0,025). Không có mối liên quan giữa liều hóa chất với STKB và STTB ở nhóm điều trị đủ 8 chu kỳ (p lần lượt là 0,539 và 0,42).

Một số yếu tố liên quan đến sống thêm khi phân tích đa biến

Bảng 5. *Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm*

Yếu tố	Sống thêm không bệnh			Sống thêm toàn bộ		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Vị trí u	0,785	0,256 - 2,406	0,672	1,131	0,356 - 3,597	0,835
Kích thước u	0,779	0,554 - 1,094	0,150	0,825	0,558 - 1,218	0,333
Số hạch vét được	0,573	0,151 - 2,175	0,413	0,9	0,210 - 3,866	0,888
Giai đoạn pN	3,692	1,184 - 11,510	0,024	2,668	0,730 - 9,745	0,138
Phân nhóm TLDCH	1,129	0,382 - 3,337	0,826	0,978	0,279 - 3,424	0,972
Mô bệnh học	0,922	0,548 - 1,551	0,760	1,156	0,663 - 2,014	0,61
Số chu kỳ hóa chất	2,644	1,465 - 4,774	0,001	1,537	0,886 - 2,666	0,126

Khi phân tích đa biến thì vị trí u, kích thước u, số hạch vét được, TLDCH, mô bệnh học không liên quan đến STKB và STTB. Giai đoạn di căn hạch, số chu kỳ hóa chất là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB (p lần lượt là 0,024 và 0,001), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với STTB.

BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu (NC) là 55,2 ± 9,7 với 73,1% BN nam; 79,1% u ở vùng hang môn vị, phù hợp với các nghiên cứu dịch tễ. Tỷ lệ UTBMT kém và không biệt hóa cao hơn NC của Vũ Quang Toản (53,7% so với 38,8%)[10], UTBM tế bào nhẫn, chế nhầy thấp hơn (10,5% so với 24,3%) do nhóm BN của Vũ Quang Toản giai đoạn T4[10]. Với trung vị thời gian theo dõi 19,3 tháng, tỷ lệ STKB tại thời điểm 2 năm là 69,2% và tỷ lệ STTB 2 năm là 84,4%. Kết quả ban đầu này cũng tương đương nghiên cứu của Nguyễn Thị Vượng (tương ứng là 68,5% và 82,7%)[8].

BN trẻ tuổi thường tiến triển xấu hơn BN cao tuổi. Tuy nhiên, tuổi cao thường có nhiều bệnh lý kết hợp, thể trạng yếu nên khó có thể hoàn thành đủ liệu trình điều trị. Tỷ lệ STKB và STTB 2 năm ở nhóm ≤60 tuổi cao hơn nhóm trên 60 tuổi (77,6% so với 52,5% và 83,1% so với 59,2%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p lần lượt là 0,121 và 0,282). Kết quả này tương tự như NC của Vũ Quang Toản, tỷ lệ sống (TLS) 5 năm không khác biệt giữa 2 nhóm (p = 0,679)[10]. Trong khi đó NC của Wang, TLS 5 năm ở nhóm BN ≤60 tuổi là 54,4% cao hơn nhóm BN >60 là 48,2% (p = 0,003) và khi phân tích đa biến thì tuổi vẫn là một yếu tố tiên lượng độc lập (p = 0,029; HR = 1,176)[11]. Không có sự khác biệt về sống thêm giữa 2 giới. Điều này được chứng minh qua nghiên cứu của Dương Hoàng Hảo, Wang[3,11].

Trong NC này, không thấy có mối liên quan giữa vị trí u, kích thước u với thời gian sống thêm. NC của Dương Hoàng Hảo cũng không thấy có mối liên quan giữa thời gian sống thêm và vị trí u nhưng lại thấy có mối liên quan chặt với kích thước u[3]. NC của Vũ Quang Toản lại thấy có mối liên quan giữa thời gian sống thêm với vị trí u nhưng không liên quan đến kích thước u[10]. Sự khác biệt này có thể mang tính tương đối do phác đồ hóa chất bổ trợ khác nhau như NC của Vũ Quang Toản điều trị EOX, Dương Hoàng Hảo dùng phác đồ có 5FU hoặc không điều trị bổ trợ[3,10].

Số hạch di căn càng nhiều thì thời gian sống thêm càng ngắn. Tỷ lệ STKB 2 năm giảm rõ khi giai đoạn di căn hạch (pN) tăng, lần lượt là 84,3%; 67,6% và 40,9% tương ứng với pN1, pN2, pN3 (p=0,002). STTB 2 năm cũng giảm rõ (p = 0,02). Điều này cũng được chứng minh qua NC của Vũ Quang Toản, và thống kê tại Nhật[10,7]. Wang thấy TLS 5 năm giảm dần khi giai đoạn pN tăng (78,2%; 51,7%; 40,8% và 24,1% tương ứng với pN0, pN1, pN2 và pN3; p<0,001) và khi phân tích đa biến thì nguy cơ tử vong là 1,257 với p = 0,001)[11]. Số hạch vét được càng nhiều thì tiên lượng càng tốt nhưng chúng tôi không thấy khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm vét được ≥ 16 hạch và nhóm dưới 16 hạch (p = 0,732 với STKB và p = 0,605 với STTB). Và để tránh việc sai số của giai đoạn pN do vét được ít hạch, 1 số tác giả đưa ra tỷ lệ di căn hạch, được tính bằng số hạch di căn/ tổng số hạch vét được, để đánh giá tiên lượng. Khi xếp lại TLDCH tương ứng với giai đoạn pN thì tỷ lệ BN có TLDCH >0,13 (tương ứng với pN2, pN3) tăng lên. STKB giảm rõ khi TLDCH tăng dần (p = 0,004) và STTB có xu hướng giảm dần (p = 0,068). Trong nghiên cứu của Wang TLS 5 năm giảm dần khi TLDCH tăng lên (p<0,001) và khi phân tích đa biến thì sự khác biệt vẫn có ý nghĩa thống kê (p = 0,022; HR = 1,164)[11]. Phân tích nhóm vét được

dưới 16 hạch thì không có sự khác biệt về STKB giữa các giai đoạn pN nhưng khi dùng đường cong ROC để tìm điểm cắt thì chúng tôi thấy rằng tỷ lệ STKB 2 năm giảm rõ ở nhóm có TLDCH >0,32 (84,5% so với 55,8%; p = 0,031). Điều này cũng được thể hiện qua 1 số nghiên cứu về vai trò của TLDCH. NC ARTIST không chứng minh được lợi ích của hóa xạ trị đồng thời với capecitabine và cisplatin so với hóa chất bổ trợ. STKB và STTB không khác nhau giữa 2 nhóm khi BN có TLDCH là 0 - 25% nhưng khi TLDCH >25% thì tỷ lệ STKB cao hơn rõ rệt ở nhóm hóa xạ trị (p = 0,02); tỷ lệ STTB có xu hướng cao hơn (p = 0,052)[5]. Vai trò của TLDCH cần tiếp tục được nghiên cứu để tìm ra dưới nhóm có lợi ích từ các phương pháp điều trị khác nhau.

U biệt hóa càng cao thì tiên lượng càng tốt. Tại Nhật, nhóm biệt hóa cao có TLS 5 năm là 75,7% cao hơn nhóm kém biệt hóa, tế bào nhẫn, chế nhầy là 65,5% (p<0,001)[7]. Wang cũng có kết quả tương tự (p = 0,027; HR = 1,162)[11]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ STKB 2 năm ở nhóm UTBMT biệt hóa cao, vừa là 79,2% cao hơn không đáng kể so với UTBMT kém, không biệt hóa (61,4%), UTBM tế bào nhẫn, chế nhầy (75%) (p = 0,244). Không có sự khác biệt và STTB giữa các nhóm mô bệnh học (p = 0,362).

Thời điểm nào là tối ưu để bắt đầu hóa chất bổ trợ vẫn là một vấn đề gây tranh cãi. Lee thấy bắt đầu HC trong vòng 4 tuần sau mổ không ảnh hưởng đến sống thêm[6]. Còn theo Huang, bắt đầu HC trong 8 tuần sau mổ cải thiện sống thêm[4]. Chúng tôi thấy không có sự khác biệt về STKB và STTB ở nhóm điều trị HC sớm và muộn (p lần lượt là 0,776 và 0,419).

Phác đồ XELOX tối đa là 8 chu kỳ nhưng chỉ có 86,8% BN hoàn thành đủ và 23,9% BN giảm liều. Kết quả này cao hơn nghiên cứu CLASSIC, chỉ có 67% BN hoàn thành được 8 chu kỳ HC, 90% BN giảm liều. Tuy nhiên, điều chỉnh liều không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của BN[9]. Trong NC này, ở nhóm BN điều trị đủ 8 CK thì không thấy khác biệt về sống thêm giữa nhóm điều trị đủ liều và giảm liều (giảm tối đa còn 85% liều). Nhưng có sự khác biệt rõ rệt về sống thêm giữa điều trị đủ và không đủ 8 CK (p = 0,000 với STKB và p = 0,025 với STTB).

Khi phân tích đa biến thì giai đoạn pN, số chu kỳ HC là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB (HR = 3,692; p = 0,024 và HR = 2,644; p = 0,001). NC của Cho cũng xác định giai đoạn N, hoàn thành đủ chu kỳ HC là yếu tố tiên lượng độc lập của STTB[2]. NC của Vũ Quang Toản, giai đoạn pN, mô bệnh học, hình ảnh đại thể là yếu tố tiên lượng độc lập của STTB[10]. Tuy nhiên, ở NC này, giai đoạn pN và số chu kỳ HC không phải là yếu tố tiên lượng độc lập của STTB. Kết quả này có thể do số lượng BN trong NC chưa đủ lớn, thời gian theo dõi chưa đủ dài, STTB còn bị ảnh hưởng bởi phác đồ điều trị bước 2.

KẾT LUẬN

Giai đoạn pN và TLDCH, số chu kỳ hóa chất có mối liên quan chặt đến STKB và STTB p<0,05). Giai đoạn pN, số chu kỳ hóa chất là yếu tố tiên lượng độc lập của STKB (HR lần lượt là 3,692 với p = 0,024 và 2,644 với p = 0,001).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al (2012): Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label randomized controlled trial. The Lancet, 379:315 - 321.
2. Cho JH, Lim JY, Cho JY (2017): Comparison of capecitabine and oxaliplatin with S - 1 as adjuvant chemotherapy in stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. PloSONE 12 (10): e0186362.
3. Dương Hoàng Hảo (2016). Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô dạ dày, các diện cắt phía trên u và thời gian sống thêm sau phẫu thuật. Luận án tiến sỹ y học, Học viện Quân y.
4. Huang SM, Chen YC, Chen WY et al (2019): Optimal timing for postsurgical adjuvant therapy in patients with gastric cancer: a propensity score matching study. Journal of cancer 10 (2):332 - 340.
5. Kim Y, Park SH, Kim KM et al (2016): The influence of metastasis lymph node ratio on the treatment outcomes in the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors (ARTIST) trial: a phase III trial. J Gastric Cancer, 16 (2):105 - 110.
6. Lee Y, Min SH, Park KB et al (2018): Effect of early adjuvant chemotherapy on survival of advanced gastric cancer patients: a propensity score-matched analysis. J Gastric cancer 18(1):58 - 68.
7. Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y et al (2013): Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. Gastric Cancer, 16:1 - 27.
8. Nguyễn Thị Vượng (2013). *Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX trong điều trị bổ trợ ung thư dạ dày*. Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
9. Noh SH, Park SR, Yang HK et al (2014): Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric

cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5 - year follow-up of an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 15:1389 - 96.

10. Vũ Quang Toản (2016). Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn giai đoạn IIB - III (T4, N0 - 3, M0) bằng hóa chất bổ trợ EOX sau phẫu thuật tại bệnh viện K. Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. Wang W, Li YF, Sun XW et al (2010). Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chinese Journal of Cancer*, 29(11):923 - 930.

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH NHIỄM SIÊU VI B MẠN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ HỆ BƯỚU ĐẶC NGOẠI TRỪ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TRƯỚC HÓA TRỊ

VƯƠNG ĐÌNH THY HẢO[1], LÊ TUẤN ANH[2], NGUYỄN VĂN CƯỜNG[2], ĐÀM QUANG VINH[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Hóa trị là một trong những phương pháp điều trị ung thư giúp cải thiện sống còn. Tái hoạt hóa vi rút viêm gan B (HBV) trong quá trình hóa trị có thể gây đe dọa tính mạng và kết quả điều trị ung thư kém do gián đoạn hóa trị. Nghiên cứu khảo sát tình hình nhiễm HBV mạn ở nhóm bệnh nhân ung thư hệ bướu đặc ngoại trừ gan chuẩn bị hóa trị.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu quan sát mô tả cắt ngang 124 bệnh nhân chuẩn bị hóa trị được xét nghiệm tầm soát dấu ấn huyết thanh HBV bao gồm: kháng nguyên bề mặt HBV (HBsAg), kháng thể của kháng nguyên bề mặt (anti HBs), kháng thể kháng nguyên lõi (anti HBc), IgM anti HBc; Kháng nguyên e (HbeAg), định lượng HBV - DNA.*

Kết quả: *Tuổi trung vị 57,5 tuổi (23 - 85 tuổi); nam giới (67,3%), nữ giới (36,3%). Ung thư đường tiêu hóa chiếm đa số (60,5%). Giai đoạn sớm chiếm 54%, di căn xa chiếm 46%. Tỷ lệ HBsAg (+) là 9,7%; Anti - HBs (+) 44,4% trong đó anti HBs (+) đơn độc 17,7%; Anti HBc (+) là 55,6%: anti HBc (+)/ HBsAg (-) 45,6%, anti HBc (+) đơn độc 20,2%. Tỷ lệ bộ 3 HBsAg, anti HBs và anti HBc (-) là 26,6%. Định lượng HBV DNA >2000UI/ml chiếm 4,8%; HBV DNA < 2000UI/ml chiếm 6,4%. Viêm gan B mạn/ HBeAg (-) chiếm 4,8%. Nhiễm HBV mạn/ HbeAg (-) 3,2 %; Nhiễm HBV tiềm ẩn chiếm 4%. Phác đồ hóa trị có nguy cơ tái hoạt hóa viêm gan B cao chiếm 12,1%. Tất cả 12 bệnh nhân HBsAg huyết thanh (+) đều được điều trị với thuốc kháng vi rút Tenofovir bất kể phác đồ hóa trị. Trong số bệnh nhân nhiễm HBV tiềm ẩn hoặc anti HBc (+)/ HBsAg (-) có 4 bệnh nhân (16%) nhận phác đồ hóa trị nguy cơ tái hoạt HBV cao nhưng chưa được điều trị dự phòng HBV. Tỷ lệ nam giới và nữ giới mang HBsAg (+) tương đương. Tỷ lệ anti HBc (+)/ HBsAg (-) ở nam giới (70,2%) cao hơn so với nữ giới (29,8%) nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,167). Không phát hiện bất cứ mối liên hệ nào có ý nghĩa thống kê giữa vị trí khối u, giai đoạn bệnh ung thư, phác đồ hóa trị nguy cơ cao với các tình trạng nhiễm HBV mạn.*

Kết luận: *Nên tầm soát HBV (HBsAg, anti HBc và anti HBs huyết thanh) cho tất cả bệnh nhân trước hóa trị ung thư để dự báo được khả năng tái hoạt hóa HBV. Dự phòng bằng thuốc kháng vi rút cho bệnh nhân có HBsAg (+) tối thiểu 12 tháng. Theo dõi sát với nhóm đối tượng nhiễm HBV tiềm ẩn hoặc anti HBc (+)/ HBsAg (-) để phát hiện kịp thời tình trạng bùng phát HBV.*

Từ khóa: *Hóa trị, nhiễm HBV mạn, tái hoạt hóa viêm gan B.*

ABSTRACT

Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in solid tumor cancer patients except hepatocellular carcinoma treated with chemotherapy

Background: *In cancer patients, Chemotherapy has demonstrated a significant role in prolonging survival. The HBV reactivation during anticancer treatment can result in life threatening events and in poor outcome due to early discontinuation of chemotherapy. The aim of the research to evaluate the preavalence of chronic HBV infection in solid tumor cancer except hepatocellular carcinoma patients before chemotherapy.*

Patients and method: *Cross sectional observation descriptive study in 124 patients before chemotherapy. The work up included HBV screening serum markers: hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibodies (anti HBs), hepatitis B core antibodies (anti HBc), IgM anti HBc; Hepatitis B e antigen (HbeAg), level of HBV - DNA.*

[1] BSCKII. Phó Khoa Hóa trị - Bệnh viện Chợ Rẫy

[2] Bác sĩ Khoa Hóa trị - Bệnh viện Chợ Rẫy

Results: *Median age was 57,5 (23 - 85 years old); Male (67,3%), female (36,3%). Gastrointestinal cancer was the most (60,5 %). Early stage disease 54%, metastasis disease 46%. HBsAg +ve (+) was 9,7%, Anti - HBs (+) 44,4%, isolated anti HBs (+) 17,7%; anti HBc (+) 55,6%: anti HBc (+)/ HBsAg (-) 45,6%, isolated anti HBc (+) 20,2%. HBsAg/ anti HBs and anti HBc (-) was 26,6%. HBV DNA level >2000UI/ml 4,8%; HBV DNA < 2000UI/ml 6,4%. Chronic hepatitis B/ HBeAg (-) was 4,8%. Chronic HBV infection/ HbeAg (-) was 3,2%; occult HBV was 4%. High risk of HBV reactivation regimen was 12,1% (included Anthracycline). All 12 HbsAg (+) patients received antivirus drug such as Tenofovir. Among occult hepatitis B or anti HBc (+)/ HBsAg (-) subjects, 4 patients (16%) received high risk regimen without prophylaxis treatment. The ratio of male and female HBsAg (+) was similarity. Prevalence of anti HBc (+)/ HBsAg (-) in male (70,2%) higher than female (29,8%) but no statistical significant difference (p=0,167). There is no significance correlation between cancer site, staging, chemotherapy regimen and chronic HBV infection as well.*

Conclusion: *It is recommended HBV screening in all patients undergoing cytotoxic treatment (serum HBsAg, anti HBc and anti HBs) to predict the risk for HBV reactivation during chemotherapy. Prophylactic by antiviral treatment in HBsAg positive patients with the duration at least 12 months. Anti HBc positive/ HbsAg - negative subjects and occult hepatitis B should be monitored closely to prevent the hepatitis flare.*

Keyword: *Chemotherapy, chronic hepatitis B infection, hepatitis B reactivation.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hiện là căn bệnh toàn cầu đang gia tăng nhanh ở các nước đang phát triển[6]. Điều trị ung thư đòi hỏi phối hợp đa mô thức trong đó hóa trị là một trong những phương pháp hữu hiệu giúp cải thiện triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm. Một số phác đồ hóa trị gây ức chế miễn dịch dẫn đến tái hoạt hóa virut viêm gan B (HBV) ở những bệnh nhân nhiễm HBV mạn, khiến bệnh nhân bị hoãn liệu trình hóa trị, đôi khi dẫn đến tử vong do suy gan cấp[22]. Hướng dẫn của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu (EASL) khuyến nghị tầm soát HBV ở tất cả bệnh nhân trước hóa trị bằng xét nghiệm huyết thanh kháng nguyên bề mặt viêm gan siêu vi B (HBsAg), kháng thể của kháng nguyên bề mặt (anti HBs) và kháng thể kháng nguyên lõi (anti HBc) huyết thanh[15] để nhận diện đối tượng có nguy cơ tái hoạt hóa HBV.

Nguy cơ tái hoạt hóa HBV phụ thuộc vào tình trạng nhiễm HBV và loại phác đồ hóa trị. Nguy cơ cao nhất thuộc các nhóm bệnh nhân nhiễm HBV mạn có tải lượng virut HBV - DNA cao. Những bệnh nhân này cần được điều trị dự phòng tái hoạt hóa viêm gan B bằng thuốc kháng vi rút khi bắt đầu hóa trị, thời gian điều trị dự phòng lên đến 12 tháng sau khi kết thúc hóa trị[51]. Ở những bệnh nhân HBsAg âm tính (-), anti HBc dương tính (+), vi rút viêm gan B vẫn tồn tại trong tế bào gan mặc dù có thể không phát hiện được qua xét nghiệm huyết thanh. Nguy cơ tái hoạt hóa HBV vẫn xảy ra ở nhóm bệnh nhân này khi nhận hóa trị có chứa các thuốc như kháng CD20 Rituximab trong u lymphoma hoặc nhóm Anthracyclin trong ung thư hệ bướu đặc. Vì vậy nhóm bệnh nhân HBsAg (-), anti HBc (+) cũng được khuyến cáo điều trị dự phòng HBV khi hóa trị[3,9,15].

Thực tế việc tầm soát theo dõi HBV cũng như điều trị dự phòng tái hoạt HBV trong quá trình hóa trị chưa được xem trọng. 20% bác sĩ nội khoa Ung thư Hoa Kỳ không tầm soát vi rút viêm gan B trước hóa trị, 15% bác sĩ không gửi những bệnh nhân nhiễm HBV khám chuyên khoa viêm gan[44]. Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ viêm gan B nên tình trạng tái hoạt hóa HBV ở bệnh nhân nhiễm HBV khi hóa trị là vấn đề đáng quan tâm nhưng chưa được chú ý đúng mức[49]. Xét nghiệm đơn độc dấu ấn huyết thanh HBsAg trước hóa trị chưa phản ánh được các loại nhiễm HBV mạn cần can thiệp điều trị dự phòng[35]. Tại Việt Nam chưa có số liệu về tình hình nhiễm HBV mạn ở nhóm bệnh nhân ung thư trước hóa trị. Câu hỏi nghiên cứu của chúng tôi nhằm **khảo sát tình hình nhiễm siêu vi B mạn ở bệnh nhân ung thư hệ bướu đặc ngoại trừ gan trước hóa trị** thông qua việc khảo sát các dấu ấn huyết thanh HBV, từ đó có dữ liệu phục vụ cho việc lập kế hoạch kiểm soát, phòng ngừa tái hoạt hóa viêm gan B phù hợp.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư hệ bướu đặc ngoại trừ gan nhận hóa trị dạng tiêm truyền tại khoa Hóa trị bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân được xét nghiệm tầm soát HBV trước hóa trị đường tiêm truyền chu kỳ đầu tiên.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân hóa trị chu kỳ 2 trở lên.

Ung thư gan nguyên phát.

Ung thư hệ tạo máu.

Bệnh nhân xạ trị.

Bệnh nhân dùng thuốc hóa trị dạng viên uống.

Phương pháp nghiên cứu: Quan sát mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu

Tỷ lệ HBsAg (+) ở người lớn trên 14 tuổi ở vùng Đông Nam Á: 8%[31].

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z^2_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)} p(1-p)}{d^2}$$

$Z^2_{(1-\frac{\alpha}{2})}$ tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn, lấy 95% → $Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}$ = 1,96.

d = 0,05; p= 0,06. → n = 113 bệnh nhân.

Tiến trình nghiên cứu

Theo quy trình khoa Hóa trị trước chu kỳ hóa trị đầu tiên, ngoài các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu (chức năng gan, thận), các xét nghiệm đặc trưng của bệnh ung thư, bệnh nhân còn được tầm soát dấu ấn huyết thanh HBV bao gồm: HBsAg, anti HBs, anti HBc

Nếu bệnh nhân HBsAg(+) hoặc anti HBc (+) sẽ được xét nghiệm bổ sung IgM anti HBc; HBeAg, định lượng HBV - DNA để xác định pha nhiễm HBV mạn. Bệnh nhân được gửi tham khảo ý kiến Khoa nghiên cứu điều trị viêm gan để có kế hoạch điều trị theo dõi thích hợp.

Ghi nhận dữ liệu: Giới tính, độ tuổi, chẩn đoán vị trí ung thư, giai đoạn bệnh ung thư; loại phác đồ hóa trị; tình trạng dấu ấn huyết thanh HBsAg; anti HBs; anti HBc; IgM anti HBc; HbeAg; định lượng HBV - DNA; định lượng men gan (ALT, AST); phân loại pha nhiễm HBV mạn.

Phương pháp thống kê

Sử dụng phần mềm SPSS 21.0 để thu thập và phân tích số liệu. Thống kê mô tả các biến định tính dùng tần số và tỉ lệ.

Định nghĩa các pha nhiễm HBV mạn dựa vào dấu ấn huyết thanh

Nhiễm HBV mạn HBeAg (+): HBsAg (+); HBeAg (+); nồng độ ALT bình thường; HBV - DNA < 2000UI/ml.

Viêm gan B mạn HBeAg (+): HBsAg (+); HBeAg (+); nồng độ ALT tăng hoặc bình thường; HBV – DNA > 2000UI/ml.

Nhiễm HBV mạn HBeAg (-): HBsAg (+); HBeAg (-); HBV – DNA < 2000UI/ml.

Viêm gan B mạn, HBeAg (-): HBsAg (+); HBeAg (-); [ALT] bình thường; HBV – DNA > 2000UI/ml.

Nhiễm HBV tiềm ẩn: HBsAg (-); Anti-HBc (+); [ALT] bình thường; HBV- DNA +.

Chưa nhiễm HBV, chưa tiêm ngừa: HBsAg (-), anti HBs (-) và anti-HBc (-).

Đề cương nghiên cứu này đã được Hội đồng Y đức bệnh viện Chợ Rẫy thông qua trước khi tiến hành.

KẾT QUẢ

Từ tháng 6 đến tháng 8/2019, chúng tôi thu nhận được 124 bệnh nhân thoả tiêu chuẩn chọn. Tuổi trung vị 57,5 tuổi, cao nhất 85 tuổi, thấp nhất 23 tuổi. Nam giới chiếm 67,3% gấp đôi nữ giới (36,3%). Ung thư đường tiêu hóa chiếm đa số (60,5%) gồm ung thư đại trực tràng (31,5%), ung thư thực quản (12,9%), ung thư dạ dày (12,3%) và ung thư tuỵ mật (4,8%). Giai đoạn bệnh ung thư sớm chiếm 54%; Giai đoạn di căn chiếm 46%.

Những phác đồ hóa trị gây nguy cơ tái hoạt hóa viêm gan B cao chiếm 12,1% do có chứa nhóm thuốc Anthracycline như phác đồ AC (Adriamycin - Cyclophosphamide) để điều trị ung thư vú; phác đồ ECX (Epirubicin - Cisplatin - Capecitabine) điều trị ung thư dạ dày. 87,9% phác đồ hóa trị còn lại đều có dùng kèm Corticosteroid từ 1 - 3 ngày, thuộc nhóm nguy cơ tái hoạt hóa viêm gan B thấp.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

	Số lượng bệnh nhân N (%)
Tuổi trung vị	57,5 tuổi (23 - 85 tuổi)
Giới tính	
Nam	79 (63,7)
Nữ	45 (36,3)
Vị trí u	
Phổi	10 (8,1)
Vú	10 (8,1)
Tai mũi họng	21 (16,9)
Tiêu hóa	75 (60,5)
Thực quản	16 (12,9)
Dạ dày	11 (12,3)
Đại trực tràng	39 (31,5)
Mật tụy	6 (4,8)
Tiết niệu, sinh dục	6 (4,8)

Khác	2 (1,6)
Giai đoạn bệnh	
Di căn	57 (46)
Tại chỗ	67 (54)
Phác đồ hóa trị	
Nguy cơ tái hoạt viêm gan B cao	15 (12,1)
Nguy cơ tái hoạt viêm gan B thấp	109 (87,9)

Đặc điểm dấu ấn huyết thanh HBV được thể hiện trong bảng 2, bảng 3. 12 bệnh nhân có HBsAg (+) chiếm 9,7%; Tỷ lệ anti-HBs (+) 44,4%, anti HBs (+) đơn độc 17,7%; Tỷ lệ anti HBc chung (+) là 55,6%, anti HBc (+)/ HBsAg (-) 45,6%; Anti HBc (+) đơn độc 20,2%. Tất cả bệnh nhân có trị số men gan ALT, AST trong giới hạn bình thường. Không có bệnh nhân nào có HBeAg huyết thanh (+) hoặc IgM anti HBc (+). Tỷ lệ bệnh nhân có bộ 3 HBsAg, anti HBs và anti HBc âm tính là 26,6%.

Bệnh nhân có định lượng HBV DNA > 2000UI/ml chiếm 4,8%; HBV DNA < 2000UI/ml chiếm 6,4%.

Dựa vào tình trạng huyết thanh của dấu ấn viêm gan để nhận dạng pha nhiễm của HBV: Viêm gan B mạn/ HBeAg (-) chiếm 4,8%. Nhiễm HBV mạn/ HbeAg (-) là 3,2 %; Nhiễm HBV tiềm ẩn là 4%.

Bảng 2. *Dấu ấn huyết thanh HBV*

	Số lượng bệnh nhân N (%)
HBsAg (+)	12 (9,7)
HBeAg (+)	0 (0)
IgM anti HBc (+)	0 (0)
Anti HBs (+)	55 (44,4)
Anti HBs (+) đơn độc	22 (17,7)
Anti HBc (+)	69 (55,6)
Anti HBc (+)/ HBsAg (-)	57 (45,6)
Anti HBc + đơn độc (anti HBc +, HBsAg -, anti HBs -)	25 (20,2)
HBV-DNA > 2000UI/ml	6 (4,8)
HBV-DNA < 2000UI/ml	8 (6,4)
Bộ ba HBsAg -, anti HBs -, anti HBc - Chưa nhiễm HBV, chưa tiêm ngừa)	33 (26,6)

Bảng 3. *Phân loại viêm gan B mạn*

Viêm gan B mạn, HBeAg (-), (HBsAg (+), HBV DNA >2000)	6 (4,8)
Nhiễm HBV mạn, HBeAg (-) (HBsAg (+); HBV DNA (-)/ HBV DNA < 2000)	6 (4,8)
Nhiễm HBV tiềm ẩn (HBsAg (-); Anti HBc (+), HBV DNA (+)	2 (0,16)

Tỷ lệ nam giới và nữ giới mang HBsAg (+) tương đương. Tỷ lệ anti HBc (+)/ HBsAg (-) ở nam giới (70,2%) cao hơn so với nữ giới (29,8%) nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,167). Ngoài ra không phát hiện bất cứ mối liên hệ nào có ý nghĩa thống kê giữa vị trí khối ung thư, giai đoạn bệnh ung thư, nguy cơ tái hoạt hóa HBV của phác đồ hóa trị dự kiến với các tình trạng nhiễm HBV mạn khác.

Tất cả 12 bệnh nhân HBsAg huyết thanh (+) đều được điều trị với thuốc kháng vi rút Tenofovir. Trong số bệnh nhân nhiễm HBV tiềm ẩn hoặc anti HBc (+)/ HBsAg (-) có 4 bệnh nhân (16%) nhận phác đồ hóa trị nguy cơ tái hoạt HBV cao. Những bệnh nhân này chưa được điều trị dự phòng HBV.

BÀN LUẬN

Nhiễm HBV được chẩn đoán kinh điển dựa trên sự hiện diện của HBsAg và anti HBs trong máu. Giai đoạn hồi phục viêm gan B là sự biến mất của HBsAg và xuất hiện anti HBs. HBsAg máu vẫn dương tính trong trường hợp nhiễm HBV mạn[46]. Tỷ lệ HBsAg (+) thay đổi theo quần thể dân số nghiên cứu. Nghiên cứu trên quần thể người dân sinh sống ở TP HCM năm 1997 có tỷ lệ HBsAg (+) 10%, ở Hà Nội tỷ lệ này là 14%[14]. Tại TP. HCM (2003), tỷ lệ HBsAg (+) ở những người tiêm chủng là 16,1 %[29]. Nghiên cứu tương tự tại tỉnh Thừa Thiên-Huế năm 2010 ở người > 6 tuổi, tỷ lệ HBsAg (+) là 16,36%[30]. Gần đây hơn năm 2017 thống kê tại cộng đồng dân cư tỉnh Quảng Bình tỷ lệ HBsAg (+) là 11,8%; Nhóm tuổi từ 51 - 60 tỷ lệ này là 12,01%[12]. Tỷ lệ HBsAg (+) ở những bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2009 chỉ 5,54%[40] trong khi đó tỷ lệ nhiễm HBV ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại khoa u gan Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2015 lên đến 54,8% do vi rút viêm gan B là một trong nguyên nhân gây ung thư tế bào gan[23]. Trong 124 bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung vị là 57,5 tuổi, tỷ lệ HBsAg (+) 9,7% tương tự số liệu tại TP. HCM năm 1997 của Đào Đình Đức trên quần thể dân cư chung[14].

Tất cả bệnh nhân nhiễm HBV mạn trong nghiên cứu chúng tôi đều HBeAg (-), IgM anti HBc (-), cho thấy không có bệnh nhân nào đang ở giai đoạn bệnh gan hoạt động[5]. Nồng độ men gan ALT, AST trước khi hóa trị yêu cầu trong mức bình thường nên không ghi nhận có trường hợp nào trong nghiên cứu có xét nghiệm bất thường.

12,1% bệnh nhân nhận phác đồ hóa trị có nguy cơ tái hoạt hóa HBV cao, do có chứa nhóm thuốc Anthracycline (Doxorubicin, Epirubicin) trong điều trị

ung thư vú hoặc dạ dày. Các phác đồ còn lại có nguy cơ tái hoạt hóa HBV thấp hơn do có sử dụng kèm Dexamethasone với tác dụng giảm các tác dụng ngoại ý như phản ứng phản vệ, buồn nôn và nôn, v.v… Trong 1 nghiên cứu đoàn hệ trên bệnh nhân ung thư hệ bướu đặc gồm ung thư vú, ung thư vòm họng, tỷ lệ nhiễm HBV mạn chung là 12%. 20% trong số bệnh nhân nhiễm HBV mạn nhận hóa trị bị tái hoạt hóa viêm gan. Thậm chí đến 41% bệnh nhân ung thư vú bị tái hoạt hóa HBV[50]. Hiệu quả điều trị dự phòng của các thuốc kháng vi rút như Lamivudine đã làm giảm tỷ lệ tăng men gan so với nhóm không dự phòng ở bệnh nhân ung thư vú HBsAg (+) nhận hóa trị Anthracyclines (2,4% so với 14,1%; p=0,046)[41]. Tất cả bệnh nhân HBsAg (+) điều trị tại khoa Hóa trị đều được hội chẩn với chuyên khoa Nghiên cứu và điều trị viêm gan để được tư vấn điều trị thuốc kháng vi rút trước khi bắt đầu hóa trị, bất kể nguy cơ của phác đồ theo khuyến cáo của EASL 2017 và thời gian điều trị thuốc kháng vi rút tiếp tục đến sau khi kết thúc hóa trị từ 6 - 12 tháng.

Kháng thể anti HBs (+) ở những người có HBsAg (-)/ anti HBc (+) phản ánh diễn tiến tự nhiên của quá trình miễn dịch hoặc ở những người HBsAg (-)/ anti HBc (-) chứng tỏ bệnh nhân đã có miễn dịch kháng lại HBV. Trong nghiên cứu chúng tôi tỷ lệ anti HBs (+) chung là 44,4%. Tỷ lệ anti HBs đơn độc (HBsAg (-); anti HBc (-)) chỉ chiếm 17,7%, có thể những bệnh nhân này đã được tiêm ngừa hoặc có kháng thể bảo vệ viêm gan B. Có rất ít dữ liệu cho thấy khả năng bảo vệ của anti HBs chống lại tái hoạt hóa HBV mặc dù 1 nghiên cứu trên số lượng nhỏ < 30 bệnh nhân lymphoma thấy có mối liên quan giữa nồng độ anti HBs máu với giảm tình trạng tái hoạt hóa HBV ở bệnh nhân hóa trị[34]. Tuy nhiên cần những nghiên cứu lớn thuyết phục hơn. Cho đến hiện nay việc đánh giá có tái hoạt hóa viêm gan B hay không vẫn chưa thể dựa vào nồng độ anti HBs máu. Một số tác giả cho rằng không cần xét nghiệm anti - HBs trước hóa trị do vai trò của anti - HBs trong tái hoạt hóa HBV không rõ ràng, miễn dịch với HBV cũng không đủ hiệu quả trong quá trình hóa trị[32].

Kháng thể anti HBc (+) đi kèm với HBsAg hoặc anti HBs (+). Anti HBc xuất hiện từ khi khởi phát triệu chứng bệnh viêm gan và có thể tồn tại rất lâu trong diễn biến bệnh. Anti HBc (+) huyết thanh đơn độc (anti HBc (+), HBsAg (-) và anti HBs (-)) xảy ra trong một số tình huống lâm sàng: (1) Nhiễm HBV trong quá khứ, anti HBs dưới ngưỡng phát hiện, (2) nhiễm HBV tiềm ẩn; (3) giai đoạn cửa sổ của nhiễm HBV cấp khi anti - HBs chưa xuất hiện; (4) dương tính giả nhưng rất hiếm[26]. Nghiên cứu chúng tôi không có trường hợp nào anti HBc IgM (+) chứng tỏ không có bệnh nhân nào đang ở giai đoạn cửa sổ của viêm gan B cấp. Tất cả các trường hợp HBsAg (+) đều kèm anti HBc total (+). Tỷ lệ anti HBc đơn độc (HBsAg (-); anti HBs (-)) chiếm 20,2%, giới nam nhiều hơn nữ nhưng không có ý nghĩa thống kê (p=0,167). Tại các nước phương Tây không thuộc vùng dịch tễ HBV, tần suất anti HBc đơn độc chỉ từ 1 - 4%[18]. Tại những vùng nhiễm HBV cao như khu vực Châu Á Thái Bình Dương, xuất độ mang anti - HBc (+) đơn độc lên đến 10 - 20% dân số, vì vậy đây là tình huống dấu ấn huyết thanh xét nghiệm rất thường gặp ở khu vực này[19]. Những bệnh nhân nhiễm HBV mạn (HBsAg (+)) sẽ dần mất đi anti HBs với tốc độ hàng năm là 0,5%. Bệnh nhân sẽ chuyển thành tình trạng HBsAg (-), anti-HBc (+). HBV vẫn tồn tại trong tế bào gan và các mô khác dưới dạng DNA vòng đóng. Họ có khả năng bị "đảo ngược huyết thanh" trong trường hợp tái hoạt hóa HBV, kháng nguyên HBs dương tính trở lại trong máu và định lượng HBV DNA tăng[26]. Mặc dù tỷ lệ tái hoạt hóa ở nhóm này thấp hơn nhóm bệnh nhân mang HBsAg (+) nhưng do số lượng bệnh nhân mang anti HBc (+) đơn độc nhiều hơn số nhiễm HBV mạn nhiều ở mức độ toàn cầu nên đây là vấn đề cần được quan tâm đúng mức[3,9]. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi có HBsAg (+) cũng đều kèm anti HBc (+). Tỷ lệ anti HBc (+)/ HBsAg (-) đến 45,6%, cao gấp hơn 4 lần tỷ lệ HBsAg (+). Trong số đó có 2 bệnh nhân nhiễm HBV tiềm ẩn (HBsAg (-); anti Hbc (+); HBV DNA (+)). Nhiều tác giả đề xuất xét nghiệm anti-HBc huyết thanh nên thực hiện trước tiên trong bộ xét nghiệm viêm gan B, nếu anti HBc dương tính sẽ xét nghiệm tiếp tình trạng HBsAg và HBV DNA[53].

Chưa có sự thống nhất trong dự phòng tái hoạt HBV ở nhóm bệnh nhân anti HBc (+)/ HBsAg (-). Trong 1 nghiên cứu khảo sát trên 3300 bệnh nhân anti-HBc (+) /HbsAg (-) tỷ lệ tái hoạt hóa HBV ở bệnh nhân ung thư loại không phải hệ huyết học thấp hơn đăng kể so với ung thư huyết học (2,5% so với 7,7%, p < 0,001). Không phải tất cả bệnh nhân anti - HBc (+) /HbsAg (-) đều có lợi từ dự phòng kháng virut. Vì vậy việc dự phòng HBV chỉ đặt ra thường qui đối với bệnh nhân anti-HBc (+) /HbsAg (-) có bệnh lý ác tính huyết học, điều trị ức chế kháng thể CD20 (Rituximab) bất kể tình trạng anti - HBs và HBV - DNA hoặc hóa trị phác đồ nguy cơ cao[36]. Những bệnh nhân còn lại chỉ được dự phòng tái hoạt HBV khi phát hiện có HBV - DNA trong máu[16]. EASL khuyến cáo theo dõi ALT và HBV - DNA mỗi 1 - 3 tháng và bắt đầu điều trị kháng vi rút khi có bằng chứng tái hoạt HBV. Tuy nhiên do chưa có sự phối hợp giữa 2 khoa, bác sĩ hóa trị ung thư chưa cung cấp chi tiết loại phác đồ hóa trị nguy cơ cao cho bác sĩ chuyên khoa viêm gan nên 4 bệnh nhân anti - HBc (+) /HbsAg (-) nhận phác đồ hóa trị

nguy cơ tái hoạt HBV cao chưa được điều trị thuốc kháng vi rút dự phòng. Bệnh nhân được theo dõi sát tình trạng men gan và định lượng HBV DNA mỗi 3 tháng. Có 26,6% bệnh nhân không có dấu ấn huyết thanh HBV. Những bệnh nhân này cần được tư vấn chủng ngừa HBV để phòng ngừa nhiễm HBV theo như khuyến cáo của EASL 2017.

KẾT LUẬN

Bác sĩ hóa trị ung thư nên tầm soát HBV bao gồm HBsAg, anti HBc và anti HBs huyết thanh cho tất cả bệnh nhân trước hóa trị ung thư. Qua đó bác sĩ có thể dự báo được khả năng tái hoạt hóa HBV trong quá trình hóa trị dựa vào tình trạng huyết thanh dấu ấn viêm gan và loại phác đồ. Từ đó có kế hoạch theo dõi dự phòng tái hoạt hóa viêm gan B. Sử dụng các thuốc đồng vận nucleos (t)ide thường qui cho bệnh nhân có HBsAg +, thời gian dự phòng tối thiểu 12 tháng. Theo dõi sát với nhóm đối tượng nhiễm HBV tiềm ẩn hoặc anti HBc (+)/ HBsAg (-) để phát hiện kịp thời tình trạng bùng phát HBV. Điều trị dự phòng tái hoạt HBV thuộc nhóm này có hóa trị phác đồ có nguy cơ gây tái hoạt HBV >10%. Tư vấn chủng ngừa HBV cho những bệnh nhân có bộ 3 dấu ấn huyết thanh HBsAg, anti HBs và anti HBc âm tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahn Y 0 (1996), "Strategy for vaccination against hepatitis B in areas with high endemicity - focus on Korea", Gut 38 (s2), tr. S63 - S66.
2. Aparna Schweitzer Johannes Horn, Rafael T Mikolajczyk, Gérard Krause, Jördis J Ott (2015), "Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013", *Lancet*, 386, tr. 1546 - 1555.
3. Bechot Christiane, Degos Francois, Lugassy Claire, et al. (1985), "Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen", *The New England Journal of medicine*, 312 (5), tr. 270.
4. Bessone F. and Dirchwolf M. (2016), "Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations", *World J Hepatol*, 8 (8), tr. 385 - 94.
5. Bozza Claudia, Cinausero Marika, Iacono Donatella, et al. (2016), "Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist", Critical Reviews in Oncology/Hematology, 98, tr. 137 - 146.
6. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", CA Cancer J Clin, 68 (6), tr. 394 - 424.
7. Buti M., Manzano M.L., Morillas R.M., et al. (2016), "Prevents HBV reactivation with tenofovir in anti-HBc positive patients with hematologic malignancies treated with rituximab. Results final visit 18-months (preblin a. Study)", Journal of Hepatology, 64 (S213 - S424), tr.S369.
8. Cerva C., Colagrossi L., Maffongelli G., et al. (2016), "Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc-positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor", Clin Microbiol Infect, 22 (11), tr. 946 e1-946 e8.
9. Chemin I., Jeante D., Kay A., et al. (2001), "Role of silent hepatitis B virus in chronic hepatitis B surface antigen(−) liver disease", *Antiviral Research*, 51, tr. 117 - 123.
10. Cheong Kerry, Li Jordan and Karapetis Christos Stelios (2003), "Gemcitabine and Reactivation of Hepatitis B", *medical oncology*, 20 (4), tr. 385.
11. Chisari F. V. (1997), "Cytotoxic T cells and viral hepatitis", J Clin Invest, 99 (7), tr. 1472-7.
12. Nguyễn Đức Cường và Đỗ Quốc Tiệp (2017), "Thực trạng nhiễm vi rút viêm gan B trong cộng đồng dân cư tỉnh Quảng Bình năm 2017", Tạp chí thông tin khoa học và công nghệ Quảng Bình, 4, tr. 76.
13. Dominguez N., Manzano M. L., Munoz R., et al. (2015), "Late reactivation of occult hepatitis B virus infection in a patient with chronic lymphocytic leukemia after rituximab and fludarabine-based regimen", *Leuk Lymphoma*, 56 (4), tr. 1160 - 3.
14. Đào Đình Đức, Lê Đăng Hè, Nguyễn Đức Hiền, và cs. (1997), "Dịch tễ học viêm gan vi rút ở Việt Nam", Y học thực hành, 9, tr. 3.
15. European Association for the Study of the Liver. Electronic address easloffice easloffice eu and European Association for the Study of the Liver (2017), "EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection", J Hepatol, 67 (2), tr. 370 - 398.
16. Evangelos Cholongitas Konstantinos Tziomalos, Chrysoula Pipili (2015), "Management of patients with hepatitis B in special populations", *World J Gastroenterol*, 21 (6), tr. 1738.

17. GeraldineM.McQuillan PhD, PatrickJ.Coleman PhD, DeannaKruszon-Moran MS, et al. (1999), "Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1976 Through 1994", *American Journal of Public Health*, 89 (1), tr. 14 - 18.

18. Grob P., Jilg W., Bornhak H., et al. (2000), "Serological Pattern “Anti-HBc Alone”- Report on a Workshop", Journal of Medical Virology, 62, tr. 450.

19. Helmy Ahmed, Ibrahim Mohammed and Al-Sebayel (2006), "Isolated antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis C virus infection", World J Gastroenterol 2006 July 21; 12(27): 4406 - 4410, 12 (27), tr. 4406.

20. Hsu Chiun, Tsou Hsiao-Hui, Lin Shyh-Jer, et al. (2014), "Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study", Hepatology, 59 (6), tr. 2092 - 2100.

21. Huang H, Li X., Zhu, J., , Ye S., et al. (2014), "Entecavir vs Lamivudine for Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation Among Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP Chemotherapy A Randomized Clinical", JAMA, 312 (23), tr. 2521.

22. Huang Yi-Hsiang, Lin Han-Chieh and Lee Shou-Dong (2012), "Management of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation", Journal of the Chinese Medical Association, 75 (8), tr. 359 - 362.

23. Nguyễn Đình Song Huy, Ngụy Như Trinh và Võ Duy Thuần (2015), "Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B, C trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại khoa U Gan Bệnh viện Chợ Rẫy", Tap chí Ngoại khoa, 65 (2), tr. 39.

24. J. De laRevilla, J.L. Calleja and L. Abreu (2013): chủ biên, Cancer Treatment in Patients with Hepatitis, 55

25. Jung M.-C., Diepolder H. M. And Pape G. R. (1994), "T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens ", European Journal of Clinical, 24, tr. 641 - 650.

26. Khalid A. Al-Mekhaizeem Michael Miriello Averell H. Sherker (2001), "The frequency and significance of isolated hepatitis B core antibody and the suggested management of patients", CMAJ. 2001, 165 (8), tr. 1063.

27. Lavanchy D. (2005), "Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention", Journal of Clinical Virology 34 (1), tr. S1 - S3.

28. Liu J. Y., Sheng Y. J., Ding X. C., et al. (2015), "The efficacy of lamivudine prophylaxis against hepatitis B reactivation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis", J Formos Med Assoc, 114 (2), tr. 164 - 73.

29. Cao Ngọc Nga, Phạm Thị Lệ Hoa và Nguyễn Đỗ Nguyên (2003), "Nhiễm vi rút viêm gan B ở người đi chủng ngừa tại TP. Hồ Chí Minh năm 2001 - 2002", Y học thực hành, 2, tr. 2.

30. Ngô Viết Lộc and Sơn Đinh Thanh Huề Nguyễn Đình (2010), "nghiên cứu tình hinh nhiem vi rut viêm gan B ở người từ 6 tuổi trở lên tại Tỉnh Thừa Thiên Huế", Y học thực hành, 730 (10), tr. 121.

31. Ott J. J., Stevens G. A., Groeger J., et al. (2012), "Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity", Vaccine, 30 (12), tr. 2212 - 9.

32. Pattullo Venessa (2015), "Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression - prevention is better than cure", World Journal of Hepatology, 7 (7), tr. 954.

33. Pattullo Venessa (2016), "Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression", Clinical and Molecular Hepatology 2016; 22: 219 - 237, 22, tr. 219 - 237.

34. Pei Sung-Nan, Ma Ming-Chun, Wang Ming-Chung, et al. (2012), "Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy", Annals of Hematology, 91 (7), tr. 1007 - 1012.

35. Phùng Phướng và Nguyễn Thị Thủy (2016), "Nghiên cứu tình hình hoạt hóa viêm gan B và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân hóa trị", Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế 31, tr. 74.

36. Reddy K. R., Beavers K. L., Hammond S. P., et al. (2015), "American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy", Gastroenterology, 148 (1), tr. 215 - 9; quiz e16 - 7.

37. Sagnelli E., Stroffolini T., Mele A., et al. (2012), "Impact of comorbidities on the severity of

chronic hepatitis B at presentation", World J Gastroenterol, 18 (14), tr. 1616 - 21.

38. Seto W. K., Chan T. S., Hwang Y. Y., et al. (2014), "Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study", J Clin Oncol, 32 (33), tr. 3736 - 43.
39. Sezgin Goksu S., Bilal S. and Coskun H. S. (2013), "Hepatitis B reactivation related to everolimus", World J Hepatol, 5 (1), tr. 43 - 5.
40. Trần Ngọc Sinh và Trần Xuân Trường (2010), "Tình hình viêm gan siêu vi trên bệnh nhân theo dõi sau ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy", Y Học TP. Hồ Chí Minh, 14 (2), tr. 457.
41. Sohn Byeong Seok, Ahn Jin Hee, Ahn Kyung Hae Jung Sei-Hyun, et al. (2011), "Updated Longitudinal Data on Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B in Patients With Breast Cancer Receiving Anthracycline- based Adjuvant Chemotherapy- Therapeutic vs. Pre-emptive Use of Lamivudine", Japanese journal of clinical oncilogy, 2011, tr.
42. Suhail M., Abdel-Hafiz H., Ali A., et al. (2014), "Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury", *World J Gastroenterol*, 20 (35), tr. 12462 - 72.
43. Tan Y. W., Ye Y., Ge G. H., et al. (2015), "Natural YMDD-motif mutants affect clinical course of lamivudine in chronic hepatitis B", *World J Gastroenterol*, 21 (7), tr. 2089 - 95.
44. Tran T. T., Rakoski M. O., Martin P., et al. (2010), "Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices", Aliment Pharmacol Ther, 31 (2), tr. 240 - 6.
45. Viganò Mauro Giuseppe Serra, Giovanni Casella, Glenda Grossi Pietro and Lampertico (2016), "Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders", Expert Opinion on Biological Therapy, 16, tr. 917 - 926.
46. Vitale Francesco, Tramuto Fabio, Orlando Ambrogio, et al. (2008), "Can the Serological Status of ‘‘Anti-HBc Alone’’Be Considered a Sentinel Marker for a Detection of ‘‘Occult’’ HBV Infection?", Journal of Medical Virology 80, tr. 577 - 582.
47. Vũ Văn Vũ, Đặng Thanh Hồng, Trần Thị Ngọc Mai và cs. (2009), "Điều trị dự phòng hoạt hóa viêm gan siêu vi B bằng Lamivudine trước hóa trị ung thư", Y học TP Hồ Chí Minh, 13 (6), tr. 42.
48. Watanabe M., Shibuya A., Takada J., et al. (2010), "Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients", Eur J Intern Med, 21 (4), tr. 333-7.
49. WHO hepatitis B fact sheets in 2018
50. Yeo W., Chan P. K., Hui P., et al. (2003), "Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study", *J Med Virol*, 70 (4), tr. 553-61.
51. Yeo W., Zee B., Zhong S., et al. (2004), "Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy", *Br J Cancer*, 90 (7), tr. 1306-11.
52. Yeo Winnie, Ho Wing M., Hui Pun, et al. (2004), "Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients", *breast cancer research*, 204 (88), tr. 209.
53. Yeo Winnie and Johnson Philip J. (2006), "Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy", Hepatology, 43 (2), tr. 209-220.
54. Yun J., Kim K. H., Kang E. S., et al. (2011), "Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy", Br *J Cancer*, 104 (4), tr. 559 - 63.

SO SÁNH KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN KHÔNG MỔ ĐƯỢC BẰNG PHÁC ĐỒ FOLFOX VỚI PHÁC ĐỒ CF

NGUYỄN QUANG HƯNG[1], NGUYỄN THỊ THU HƯỜNG[2], NGUYỄN TUYẾT MAI[3], VÕ VĂN XUÂN[4]

TÓM TẮT

Lý do do lựa chọn nghiên cứu và mục tiêu nghiên cứu

Hóa xạ trị đồng thời đang được xem là xu thế chung trong điều trị ung thư thực quản không còn chỉ định phẫu thuật. Gần đây phác đồ FOLFOX được đưa vào thử nghiệm kết hợp đồng thời với xạ trị, cho thấy khả năng dung nạp tốt và hiệu quả tương đương với phác đồ Cisplatin/5 - FU. Đề tài nghiên cứu "So sánh kết quả hoá xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn không mổ được bằng phác đồ FOLFOX với phác đồ CF" với 2 mục tiêu:

Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư thực quản giai đoạn không mổ được điều trị tại bệnh viện K từ tháng 01/2016 - 8/2019.

So sánh kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn không mổ được bằng phác đồ FOLFOX và phác đồ CF ở nhóm bệnh nhân trên.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, có nhóm chứng thực hiện trên 54 bệnh nhân UTTQ giai đoạn II, III điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/2016 đến tháng 8/2018 bằng HXTĐT phác đồ FOLFOX (nhóm NC) và phác đồ CF (nhóm chứng); cỡ mẫu thuận tiện; chọn mẫu có chủ đích theo cặp.

Kết quả chính

Tuổi bệnh nhân từ 44 - 72 tuổi, hay gặp từ 50-59 tuổi (55,6%), 98,1% là ung thư biểu mô vảy, 44,4% có tiền sử nghiện rượu và thuốc lá. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là nuốt nghẹn (92,6%), sụt cân (42,6%), đau sau xương ức (35,2%). Vị trí u hay gặp là 1/3 giữa (55,6%); hình thái tổn thương dạng sùi loét là 61,1%; tỷ lệ u xâm lấn >1/2 chu vi thực quản là 94,4%, hạch di căn là 40,7%. Phác đồ FOLFOX cho tỷ lệ đáp ứng là 92,6% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 22,2%, các độc tính và tác dụng không mong muốn thường gặp chủ yếu ở độ 1,2; sự khác biệt với nhóm chứng là không có ý nghĩa thống kê.

Kết luận chính

Hóa xạ trị đồng thời cho ung thư thực quản giai đoạn không phẫu thuật được phác đồ FOLFOX cho hiệu quả tương đương với phác đồ CF và khả năng dung nạp tốt.

Từ khóa

Hóa xạ trị đồng thời, ung thư thực quản, không mổ được, phác đồ FOLFOX.

SUMMARY

A comparison of results of using treatment protocol FOLFOX for unresectable esophageal cancer with radiotherapy and simultaneous chemotherapy and protocol CF

The objectives and reasons for research

Simultaneous chemotherapy and radiotherapy is considered a common trend in the treatment of

[1] BSCKI. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Thanh Hóa

[2] ThS. Bệnh viện K

[3] PGS.TS. Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

[4] TS. Trưởng Khoa Xạ 4 - Bệnh viện K

esophageal cancers which are unresectable. Recently, FOLFOX protocol have been put into trials in combination with radiotherapy, this shows good tolerability and the same treatment responses as protocol Cisplatin/5-FU. The research project "A Comparison of results of using treatment protocol FOLFOX for unresectable esophageal cancer with radiotherapy and simultaneous chemotherapy and protocol CF" with two objectives:

1. Describing the clinical and subclinical signs of unresectable esophageal cancer in National Cancer Hospital, from January 2016 to August 2019.

2. Comparing results of using treatment protocol FOLFOX for the patient groups with unresectable esophageal cancer with radiotherapy and simultaneous chemotherapy and protocol CF.

Methods

Controlled clinical trials which were carried out for 54 patients with staging II, III esophageal cancer in National Cancer Hospital, from June 2016 to August 2018, using radiotherapy and simultaneous chemotherapy - protocol FOLFOX (Experimental group) and protocol CF (Control group); convenience sampling; purposive sampling in pairs.

Main results

Patients aged from 44 to 72 years, common age from 50 to 59 years old (55,6%), squamous cell carcinoma (98.1%). The patients with histories of alcoholism and smoking are 44.4%. Common clinical symptoms are choking (92.6%), weight loss (42.6%) and pain behind the sternum (35.2%). The most common locations of tumours are middle-third lesions (55.6%); lesion morphology with ulceration (61.1%); the rate of invasive tumour cells more than 1/2 of the esophagus circumference is 94.4%, metastatic lymph nodes (40.7%). The response rate of Protocol FOLFOX is 92.6%, in which the full response is 22.2%. The toxicity and unwanted effects are often at levels of 1, 2. The differences to the control groups are not statistically significant.

Main Conclusions

Treatment protocol FOLFOX for unresectable esophageal cancer with radiotherapy and simultaneous chemotherapy which has good tolerability and the same treatment responses as protocol CF.

Keywords: *Radiotherapy and simultaneous chemotherapy, esophageal cancer, unresectable protocol FOLFOX.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là bệnh xuất phát từ các tế bào ác tính hình thành trong cấu trúc mô của thực quản (TQ), hay gặp ở lứa tuổi 50 - 60 tuổi. Theo Globocan 2012, UTTQ đứng hàng thứ 8 trong các bệnh lý ác tính, đứng hàng thứ 3 trong các ung thư (UT) đường tiêu hóa, đứng hàng thứ 6 nguyên nhân tử vong do UT[1]. Ở Việt Nam, theo ghi nhận UT của Nguyễn Bá Đức và cộng sự (CS) giai đoạn 2001 - 2003 tại Hà Nội: UTTQ xếp hàng thứ 5 trong 10 bệnh UT phổ biến với tỷ lệ mắc ở nam là 8,7/100000 dân và ở nữ là 1,7/100000 dân[2]. Bệnh thường gặp ở giai đoạn muộn, theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình, giai đoạn muộn là 60,6%[3].

Điều trị UTTQ chủ yếu dựa vào giai đoạn bệnh và thể trạng bệnh nhân. Khi ở giai đoạn muộn, không còn chỉ định phẫu thuật, bệnh được điều trị bằng hóa trị kết hợp với xạ trị và đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là mang lại hiệu quả rõ rệt cho người bệnh. Ngày nay, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm cho bệnh nhân UTTQ nói chung vào khoảng 20 - 30%[4].

Hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) được xem là xu thế chung trên thế giới trong điều trị UTTQ không còn chỉ định phẫu thuật. Gần đây, phác đồ FOLFOX được đưa vào thử nghiệm kết hợp đồng thời với xạ trị, cho thấy khả năng dung nạp tốt và hiệu quả tương đương với phác đồ Cisplatin/5 - FU[5].

Do đó chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu: "So sánh kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn không mổ được bằng phác đồ FOLFOX với phác đồ CF" với 2 mục tiêu:

Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư thực quản giai đoạn không mổ được điều trị tại bệnh viện K từ tháng 01/2016 - 8/2019.

So sánh kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn không mổ được bằng phác đồ FOLFOX và phác đồ CF ở nhóm bệnh nhân trên.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

54 bệnh nhân UTTQ được điều trị HXTĐT tại Bệnh viện K từ tháng 01/2016 đến 8/2018 chia làm 2 nhóm thoả mãn các điều kiện sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UTTQ; điều trị lần đầu, có đầy đủ hồ sơ the dõi, chỉ số toàn trạng (PS) ≤ 2.

Bệnh nhân sử dụng HXTĐT phác đồ FOLFOX hoặc CF, không có chống chỉ định của hóa trị.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Mô bệnh học không phải là UT biểu mô (như u lympho, thần kinh nội tiết, UT tế bào nhỏ, sarcome…).

Bệnh nhân có di căn xa, mắc các bệnh nặng phối hợp đe dọa tính mạng, mắc UT khác trong vòng 5 năm.

Bệnh nhân bỏ dở phác đồ, đổi sang phác đồ khác hoặc phẫu thuật.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, có nhóm chứng; cỡ mẫu: thuận tiện.

Cách chọn mẫu: có chủ đích theo cặp dựa trên hai tiêu chí là giai đoạn bệnh và thể trạng bệnh nhân.

Cách thức tiến hành

Bệnh nhân được chẩn đoán UTTQ giai đoạn không có chỉ định phẫu thuật đồng ý tham gia nghiên cứu, có đủ tiêu chuẩn sẽ được lựa chọn vào nghiên cứu (NC).

Đánh giá độc tính và tác dụng không mong muốn trong suốt quá trình điều trị và tại thời điểm sau kết thúc điều trị 4 tuần.

Đánh giá đáp ứng sớm tại thời điểm 4 tuần sau kết thúc điều trị về lâm sàng, nội soi và chụp cắt lớp vi tính đa dãy (MSCT) TQ theo tiêu chuẩn RECIST[6].

Thống kê và xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi thấp nhất là 44, cao nhất là 72 tuổi tuổi, thường gặp là 50 - 69 tuổi, trong đó hay gặp nhất là 50-59 tuổi (55,6%), 100% là nam giới; 100% BN có chỉ số PS 0-1; thời gian mắc bệnh dưới 3 tháng là 81,5% trong đó 42,6% là dưới 1 tháng; tiền sử nghiện rượu và thuốc lá là 44,4%; ung thư biểu mô vảy là 98,1%, độ mô bệnh học 2 là 46,3%.

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là nuốt nghẹn (92,6%, chủ yếu là độ 1), sụt cân (42,6%), đau sau xương ức (35,2%); Hạch cổ 7,4% bệnh nhân với tính chất chắc cứng. Các triệu chứng khác ít gặp hơn là nôn, khàn tiếng, ho khan, sặc… dưới 5%.

Vị trí u hay gặp nhất là 1/3 giữa (55,6%), kế đến là 1/3 dưới (29,6%) và 1/3 trên (14,6%). Trên hình ảnh nội soi hình thái tổn thương đa phần là sự phối hợp của các hình thái tổn thương sùi, loét và thâm nhiễm, trong đó tổn thương dạng sùi loét là 61,1%; u xâm lấn >1/2 chu vi TQ là 88,9%.

Trên hình ảnh MSCT, 94,4% u xâm lấn >1/2 chu vi TQ, chủ yếu chỉ mới xâm lấn đến lớp mỡ cạnh TQ (42,6% chưa phá vỡ vỏ, 48,1% xâm lấn lớp mỡ cạnh TQ). Hình ảnh hạch di căn trên MSCT gặp 22 bệnh nhân (40,7%) trong đó hạch có kích thước dưới 1cm là 45,5%, từ 1 - 1,5cm là 27,3% và trên 1,5cm là 27,3%.

Giai đoạn bệnh của bệnh nhân (theo AJCC 2010): IIA là 33,3%, IIB là 29,6%, IIIA là 25,5%, IIIB là 7,4%, IIIC là 3,7%.

Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị

Đáp ứng lâm sàng

Sau kết thúc điều trị 4 tuần, về triệu chứng cơ năng, kết quả giữa nhóm NC và nhóm chứng có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 44,4% và 48,1%, đáp ứng một phần là 51,9% và 44,4%, không đáp ứng là 3,7% và 7,4% với P = 0,76.

Đáp ứng chung

Bảng 1. *Đáp ứng chung*

Đáp ứng	Nhóm NC		Nhóm chứng		P
	n	%	n	%	
Hoàn toàn	6	22,2	8	29,6	0,69
Một phần	19	70,4	16	59,3	

Không đáp ứng	2	7,4	3	11,1
Tổng	**27**	**100**	**27**	**100**

Độc tính và tác dụng không mong muốn

Biểu hiện trên lâm sàng

Bảng 2. *Độc tính và tác dụng không mong muốn biểu hiện trên lâm sàng*

Dấu hiệu		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 27	%	n = 27	%	
PS	Độ 2,3	14	51,9	23	85,2	0,02
Buồn nôn	Độ 1	14	51,9	21	77,8	0,04
Nôn	Độ 1	1	3,7	4	14,8	0,15
Viêm NM TQ	Độ 1,2	19	70,4	18	66,7	0,58
Viêm NM HH	Độ 1	12	44,4	8	29,6	0,19
Ỉa chảy	Độ 1	2	7,4	1	3,7	0,55
Xạm da	12	44,4	10	37,0	0,39	

Biểu hiện trên cận lâm sàng

Bảng 3. *Độc tính trên hệ tạo huyết và gan, thận*

Dấu hiệu		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 27	%	n = 27	%	
Giảm bạch cầu	Độ 1,2	13	48,1	16	55,2	0,72
	Độ 3,4	1	3,7	2	7,4	
Giảm bạch cầu hạt	Độ 1,2	11	40,7	13	48,1	0,56
	Độ 3,4	0	0	2	7,4	
Giảm hồng cầu	Độ 1	12	44,4	21	77,8	0,01
Giảm Hb	Độ 1,2	14	51,9	19	70,4	0,26
Giảm tiểu cầu	Độ 1,2	12	44,4	5	15,5	0,12
Tăng SGOT	Độ 1,2	12	44,4	4	14,8	0,04
Tăng SGPT	Độ 1,2	12	44,4	5	18,5	0,12
Tăng Ure	Độ 1	1	3,7	6	22,2	0,05
Tăng Creatine	Độ 1	2	7,4	1	3,7	0,50

BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi và giới

Tuổi bệnh nhân là từ 44 - 72 tuổi, tuổi thường gặp là 50 - 69 tuổi, nhiều nhất là 50 - 59 tuổi (55,6%), 100% là nam giới. Kết quả này tương đồng với Nguyễn Đức Lợi[7] (tuổi 50 - 59 là 50,8%, 98,5% là nam giới) và Hàn Thanh Bình[3] (50 - 59 tuổi là 60,5%). So với NC nước ngoài thì tuổi bệnh nhân trong NC của chúng tôi là thấp hơn, điều này có thể liên quan đến tuổi thọ trung bình chung của người Việt Nam còn thấp. Theo Conroy T và CS, tuổi trung bình là 59, nam giới chiếm 84,9%[5]. Trong NC của chúng tôi không có bệnh nhân nữ, lý giải cho vấn đề này là do phụ nữ Việt Nam ít sử dụng rượu bia và thuốc lá so với phụ nữ phương tây, cỡ mẫu chưa đủ lớn.

Yếu tố liên quan

Uống rượu và hút thuốc lá là các yếu tố nguy cơ chính đối với UTTQ cũng như các UT đường tiêu hóa và hô hấp trên. Trong NC của chúng tôi, tiền sử nghiện rượu và thuốc lá là 44,4%, có phần thấp hơn so với NC của Nguyễn Đức Lợi (54,6%)[7]. Theo các tác giả thì thời gian hút thuốc kéo dài tăng nguy cơ

nhiều hơn so với hút nhiều, thời gian ngắn; đối với uống rượu thì số lượng sử dụng lại tăng nguy cơ nhiều hơn so với thời gian sử dụng; khi nghiện đồng thời cả rượu và thuốc lá thì nguy cơ UT tăng lên 100 lần.

Thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh chủ yếu là dưới 3 tháng (81,5%) trong đó có 42,6% là dưới 1 tháng. Kết quả này tương đồng với các tác giả khác, thời gian mắc dưới 3 tháng theo Nguyễn Đức Lợi là 78%[7], Hàn Thanh Bình là 74,4%[3]. Các bệnh nhân đến khám đa phần khối u đã lớn, triệu chứng nghẹn rõ; có một bệnh nhân phát hiện được qua khám định kỳ nhưng u cũng đã xâm lấn >1/2 chu vi TQ. Điều này có thể là do khả năng co giãn của TQ nên làm chậm biểu hiện triệu chứng.

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp

Nuốt nghẹn là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất (92,6%), chủ yếu là độ 1 (nghẹn với thức ăn rắn, có thể ăn được thức ăn nửa rắn). Theo Nguyễn Đức Lợi[7] và Hàn Thanh Bình, nuốt nghẹn là 87,9% và 99,2%

Sụt cân là 42,6%, đa phần <10% trọng lượng cơ thể. Theo các tác giả thì tỷ lệ sụt cân rất dao động như: NC của Nguyễn Đức Lợi là 35,6%[7], của Hàn Thanh Bình là 57,9%[3]. Sụt cân có nguyên nhân chủ yếu là nghẹn và đau khi nuốt dẫn đến việc cung cấp dinh dưỡng không đảm bảo. Theo Conroy T thì sụt cân là 98% trong đó 37,4% sụt >10% trọng lượng cơ thể[5].

Đau sau xương ức là 14,8%. Tỷ lệ này thấp hơn trong NC của Nguyễn Đức Lợi (34,1%) và Hàn Thanh Bình (54,4%)[7,3].

Các triệu chứng khác ít gặp hơn là nôn, khàn tiếng, ho khan, sặc, hạch cổ-thượng đòn trong NC của chúng tôi là dưới 7,5% tương đương các nghiên cứu khác.

100% bệnh nhân có chỉ số PS từ 0-1, tương tự trong NC của Conroy T[5].

Vị trí u

Vị trí u hay gặp nhất là 1/3 giữa (55,6%), kế đến là 1/3 dưới (29,6%) và 1/3 trên (14,6%). Trong NC của Nguyễn Đức Lợi các tỷ lệ này lần lượt là 58,3%, 17,4% và 24,3%[7]. Trong NC của chúng tôi và NC của Nguyễn Đức Lợi không có trường hợp nào UT ở 2 vị trí TQ tuy nhiên UTTQ hay có sự lan tràn dưới niêm mạc nên tỷ lệ UT 2 vị trí theo các nhà khoa học vào khoảng 10%.

Hình thái tổn thương u, mức độ xâm lấn và mô bệnh học

Trên hình ảnh nội soi hình thái tổn thương đa phần là sự phối hợp của các hình thái tổn thương sùi, loét và thâm nhiễm đồng thời có xâm lấn rộng theo chu vi và trục TQ. Trong NC của chúng tôi tổn thương chủ yếu là dạng sùi loét (61,1%) và xâm lấn rộng theo chu vi TQ (>1/2 chu vi là 88,9%). Kết quả này tương tự NC của Nguyễn Đức Lợi, xâm lấn ¾ chu vi là 58,3%, của Hàn Thanh Bình là 61,2%[7,3].

Trên hình ảnh MSCT, 94,4% u xâm lấn >1/2 chu vi TQ, nhưng chủ yếu chỉ mới xâm lấn đến lớp mỡ cạnh TQ; xâm lấn động mạch chủ là 7,4%, xâm lấn khí quản là 1,9%. Trong NC của Nguyễn Đức Lợi, xâm lấn >1/2 chu vi TQ là 97,8%, tỷ lệ phá vỡ vỏ là 51,5% và 32,8% xâm lấn lớp mỡ quanh TQ[7].

Hình ảnh hạch di căn trên MSCT gặp 22 bệnh nhân (40,8%), hạch chủ yếu có kích thước dưới 1cm (45,5%), từ 1 - 1,5cm là 27,3% và trên 1,5cm là 27,3%. Hạch di căn theo NC của Nguyễn Đức Lợi là 13,6%[7].

Kết quả NC cho thấy 98,1% là ung thư biểu mô vảy, 46,3% có độ mô bệnh học 2. Kết quả này tương đồng với kết quả của Nguyễn Đức Lợi (100% ung thư biểu mô vảy và độ biệt hoá 2 là 88,6%)[7].

Theo các nhà NC thì UT biểu mô tuyến chủ yếu gặp ở 1/3 dưới TQ (85,7%) trong khi UTBM vảy thì gặp ở mọi vị trí TQ. Hiện nay trên thế giới UT biểu mô tuyến đang có xu hướng gia tăng liên tục, chiếm hơn 50% UTTQ ở Mỹ.

Giai đoạn bệnh

Theo kết quả NC thì 54 bệnh nhân đều ở giai đoạn II và III trong đó giai đoạn IIA là 33,3%, IIB là 29,6%, IIIA là 25,5%, IIIB là 7,4%, IIIC là 3,7%. Đối chiếu với kết quả NC của Nguyễn Đức Lợi, giai đoạn III là 86,4% (theo UICC 2004)[7] thì giai đoạn bệnh trong NC của chúng tôi vẫn có phần sớm hơn. Theo NC của Conroy T thì giai đoạn IIA là 24,5%, IIB là 11,3%, III là 56,6% ở nhóm HXTĐT phác đồ FOLFOX[5].

Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị

Sau kết thúc điều trị 4 tuần, về mặt lâm sàng, kết quả giữa nhóm NC và nhóm chứng có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 44,4% và 48,1%, đáp ứng một phần là 51,9% và 44,4%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với P = 0,76.

Tỷ lệ đáp ứng của hạch đánh giá trên MSCT giữa nhóm NC và nhóm chứng là 77,7% và 92,3% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 33,3% và 38,5%, P = 0,62.

Tỷ lệ đáp ứng chung ở nhóm NC là 92,6%, ở nhóm chứng là 88,9%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn

toàn ở nhóm NC là 22,2%, nhóm chứng là 29,6% với P = 0,69. Theo Conroy T, tỷ lệ đáp ứng là 78,7% trong đó đáp ứng hoàn thoàn là 42,6% ở nhóm phác đồ FOLFOX; nhóm phác đồ CF tỷ lệ đáp ứng là 68,3% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 43,9%, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê[5]. Theo Nguyễn Đức Lợi, HXTĐT phác đồ CF: đáp ứng hoàn toàn là 31,1%, đáp ứng một phần là 53,8%, không đáp ứng là 15,1%[7].

Độc tính và tác dụng không mong muốn của phác đồ

Biểu hiện trên lâm sàng

Chỉ số toàn trạng PS có sự thay đổi rõ rệt trong quá trình điều trị, độ 2,3 ở nhóm NC và nhóm chứng là 51,9% và 85,2%, không có độc tính độ 4. Tuy nhiên phần lớn chỉ số PS trở lại bình thường tại thời điểm 4 tuần sau kết thúc điều trị. Sự khác biệt giữa hai nhóm là có ý nghĩa (P = 0,02) điều đó chứng tỏ độc tính lên toàn trạng của phác đồ FOLFOX là nhẹ hơn so với CF.

Buồn nôn chỉ gặp ở độ 1 (51,9% ở nhóm NC, 77,8% ở nhóm chứng), P = 0,04 mặc dù 100% bệnh nhân đều được dùng phác đồ dự phòng chống nôn. Buồn nôn gây ra do hóa trị thường tác động mạnh đến tâm lý người bệnh do đó sự khác biệt này có ý nghĩa trong việc lựa chọn phác đồ hóa trị cho bệnh nhân. Theo Nguyễn Đức Lợi, buồn nôn độ 1 là 40,9%[7], thấp hơn trong NC của chúng tôi.

Viêm niêm mạc TQ chỉ gặp độ 1,2 với tỷ lệ 70,4% ở nhóm NC và 66,7% ở nhóm chứng với P = 0,58. Theo Nguyễn Đức Lợi thì viêm niêm mạc TQ độ 1,2 là 43,9% (8,3% là độ 2)[7]. Bệnh nhân viêm TQ biểu hiện bằng cảm giác bỏng rát TQ 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.

Các tác dụng không mong muốn khác như viêm niêm mạc hô hấp, xạm da, nôn, ỉa chảy, viêm thần kinh ngoại biên chỉ ở độ 1, sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê tuy nhiên nhìn chung nhóm NC ít gặp hơn.

Biểu hiện trên cận lâm sàng

Các độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu độ 1, 2 ở cả hai nhóm (ở nhóm NC là 40,7% - 48,1%) và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Độc tính độ 3, 4 chỉ gặp 3 trường hợp (1 ở nhóm NC và 2 ở nhóm chứng) đó là giảm bạch cầu, các bệnh nhân này cần được nghỉ ngơi và dùng thuốc kích cầu. Theo Conroy T thì các độc tính trên hệ tạo huyết và gan, thận độ 3 gặp dưới 24%, nhiều nhất là giảm bạch cầu hạt (23,1% ở nhóm FOLFOX và 20,9% ở nhóm CF)[5].

Độc tính trên gan chỉ gặp ở độ 1,2 và có phần gặp nhiều hơn ở nhóm NC, sự khác biệt về tăng SGOT ở nhóm NC so với nhóm chứng là có ý nghĩa với P = 0,04. Độc tính trên thận lại có phần ít hơn ở nhóm NC so với nhóm chứng, trong đó tăng ure là có ý nghĩa (P = 0,05).

Đánh giá tại thời điểm 4 tuần sau kết thúc điều trị: các chức năng gan, thận, hệ tạo huyết đều trở về bình thường.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 54 bệnh nhân UTTQ giai đoạn II, III điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/2016 đến tháng 8/2018 bằng HXTĐT phác đồ FOLFOX (nhóm NC) và CF (nhóm chứng) kết quả như sau:

Tuổi bệnh nhân từ 44-72 tuổi, lứa tuổi hay gặp là 50 - 59 tuổi với tỷ lệ 55,6%, 100% là nam giới, UT biểu mô vảy là 98,1%.

Triệu chứng lâm sàng hay gặp là nuốt nghẹn (92,6%), sụt cân (42,6%) và đau sau xương ức (35,2%).

Vị trí u hay gặp là 1/3 giữa với tỷ lệ 55,6%; hình thái tổn thương dạng sùi loét là 61,1%; tỷ lệ u xâm lấn >1/2 chu vi thực quản là 94,4%, hạch di căn là 40,7%.

Phác đồ FOLFOX cho tỷ lệ đáp ứng là 92,6% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 22,2%, sự khác biệt với nhóm chứng là không có ý nghĩa thống kê.

Các độc tính và tác dụng không mong muốn thường gặp chủ yếu ở độ 1,2, tỷ lệ đa số thấp hơn nhóm chứng, sự khác biệt phần lớn không có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan (2012), "Oesophageal Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012".
2. Nguyễn Bá Đức; Nguyễn Chấn Hùng và cộng sự (2004), "Kết quả bước đầu nghiên cứu dịch tễ học mô tả một số bệnh ung thư tại 6 vùng địa lý Việt Nam giai đoạn 2001-2003", Tạp chí y học thực hành. Tập 489, tr. 11 - 15.
3. Hàn Thanh Bình. (2004), Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư biểu mô thực quản tại Bệnh viện K giai đoạn 1998-2004., Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại Học Y Hà Nội.
4. "SEER Cancer Statistics Review 1975 - 2012 ", National Cancer Institute.

5. T Conroy, Yataghène, Y, Etienne, PL et al (2010), "Phase II randomised trial of chemotherapy with FOLFOX4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer", Br J Cancer. 103: 1349 - 1355.

6. Phase II randomised trial of chemotherapy with FOLFOX4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer, Br J Cancer (103: 1349 - 1355).

7. Nguyễn Đức Lợi (2015), Đánh giá hiệu quả phác đồ hoá xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III,IV tại Bệnh viện K, Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.

PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT BÁN PHẦN XA DẠ DÀY + NẠO HẠCH D2: 30 CA ĐẦU TIÊN

VƯƠNG NHẤT PHƯƠNG[1], PHẠM ĐỨC NHẬT MINH[2], NGUYỄN THỊ THOẠI AN[3],
PHẠM HÙNG CƯỜNG[4], ĐẶNG HUY QUỐC THẮNG[2]

TÓM TẮT

Cơ sở: *Phương pháp phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày đang ngày càng trở nên phổ biến và được chấp nhận rộng rãi trên toàn thế giới. Báo cáo này nêu ra một số kinh nghiệm đầu tiên qua 30 ca đầu tiên thực hiện phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày.*

Phương pháp: *Hồi cứu 30 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư dạ dày và được thực hiện phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày từ tháng 1/2018 tới nay tại khoa Ngoại 2, bệnh viện Ung Bướu TP HCM. Các dữ kiện về dịch tễ học các kết quả phẫu thuật và tai biến biến chứng và tử vong chu phẫu được thu thập lại.*

Kết quả: *Trong tổng số 30 bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày thành công, có 16 nam (53%), tuổi trung bình là 56 (38 - 82). Thời gian mổ trung bình là 180 phút, lượng máu mất trung bình là 64ml và số lượng hạch nạo được là 15 hạch. Thời gian bệnh nhân có gas và bắt đầu ăn thức ăn lỏng lần lượt là 2 ngày và 4 ngày. Không có trường hợp nào chuyển mổ mở và không trường hợp nào tử vong trong 30 ngày sau phẫu thuật.*

Kết luận: *Phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày là một kỹ thuật khả thi và an toàn để có thể lựa chọn trong điều trị bệnh nhân ung thư dạ dày. Kết quả của phẫu thuật rất hứa hẹn.*

ABSTRACT

Laparoscopic distal gastrectomy + D2 lymphadenectomy: the first 30 cases

Background: *Laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer has rapidly gained popularity because of its short term benefits, including less blood loss, less postoperative pain, earlier postoperative recovery, and shorter hospital stay, compared to the conventional open method. This study presents the first experience with this procedure at HCMC oncology hospital in Viet Nam.*

Methods: *In a retrospective study of prospectively collected data, 30 patients were diagnosed with gastric cancer and underwent laparoscopic distal gastrectomy + D2 lymphadenectomy were analyzed from 1/2018 up to now. Patients's demographic data, preoperative and postoperative management as well as results were analyzed.*

Results: *LDG was successfully carried out in 30 patients. Among them 16 patients (53%) were males with the mean age was 55.9 ± 11.47 years old. The mean operation time was 180.83 ± 34.34 (90 - 245 minutes), the intraoperative blood lost was 64.63 ± 29.51 (20 - 100ml) and mean number of dissected lymph node was 14.82 ± 4.03 (9 - 25). The average time to flatus, time to fluid diet were 2.15 ± 0.93 (1 - 4 days) and 4.54 ± 0.87 (3 - 6 days), respectively. There were no conversion to open surgery and no 30days morbidity.*

Conclusions: *LDG was found to be safe, feasible and efficacious procedure for the treatment of gastric cancer. The perioperative results are promising. However, further concrete is required to confirm the oncological safety of LDG, and its appropriate indication.*

[1] ThS.BSCKII. Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] ThS.BS. Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] PGS.TS. Trưởng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
Phó Trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

MỞ ĐẦU

Theo Globocan năm 2018, ung thư dạ dày đứng thứ ba tại Việt nam về tổng số ca mắc và đứng thứ hai về số lượng tử vong hằng năm. Hiện nay, phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính cho các trường hợp ung thư dạ dày giai đoạn chưa có di căn xa.

Từ khi phương pháp phẫu thuật nội soi cắt dạ dày được áp dụng và báo cáo tại Nhật[1], phương pháp này đã dần trở nên phổ biến và chấp nhận rộng rãi trên toàn thế giới cũng như tại Châu Á với một vài ưu điểm vượt trội hơn mổ mở như tính thẩm mỹ, thời gian hồi phục hậu phẫu ngắn.

Bên cạnh việc được chứng minh là an toàn thì phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày trong bệnh lý ung thư cũng được chứng minh là đạt được nhưng ích lợi về mặt ung thư học so với mổ mở như đảm bảo diện cắt hoặc số lượng hạch được nạo[2,3].

Không nằm ngoài sự phát triển của thế giới, tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày trên đối tượng bệnh nhân ung thư dạ dày đã được áp dụng từ tháng 1/2018. Chúng tôi thực hiện báo cáo này nhằm xem lại một số kết quả ban đầu để đánh giá về khả năng cũng như sự an toàn của phẫu thuật đồng thời rút tỉa một số kinh nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Hồi cứu 30 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư dạ dày và được thực hiện phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày tại khoa Ngoại 2, bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong giai đoạn 1/2018 tới nay. Mục tiêu chính của nghiên cứu này là đánh giá tính khả thi của kỹ thuật này. Các kết quả đánh giá bao gồm tỷ lệ biến chứng, tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày, tỷ lệ chuyển mổ mở, thời gian nằm viện, và một số kết quả phẫu thuật như thời gian mổ, tỉ lệ máu mất, thời gian hậu phẫu.

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng nội soi và sinh thiết, đánh giá giai đoạn trước mổ bằng CT scans, siêu âm bụng và các xét nghiệm tiền phẫu. Chúng tôi không thực hiện siêu âm qua ngã nội soi.

Kỹ thuật mổ

Kỹ thuật nạo hạch

Bệnh nhân sau khi được mê nội khí quản và đặt tư thế nằm thẳng. Sau khi vào trocar 11 hoặc 12 ở rốn, xác định không có gieo rắc ổ bụng hoặc các sang thương di căn, chúng tôi sẽ vào thêm 4 trocar: 2 trocar 5mm ở hạ sườn trái và phải, 2 trocar 12mm như hình.

Chúng tôi thực hiện nạo hạch theo hướng dẫn điều trị của hiệp hội ung thư Nhật bản năm 2014[4] Nạo hạch D2 đối với những trường hợp T2,3,4, nạo hạch D1+ với những trường hợp T1b và kích thước bướu < 1.5cm.

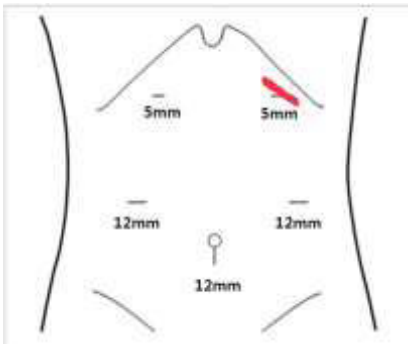
Bệnh nhân được đặt ở tư thế nằm ngửa, phẫu thuật viên chính đứng phía bên phải của bệnh nhân. Sau khi bộc lộ và cắt bó mạch vị mạc nối phải sát gốc để lấy hết nhóm hạch 4sb. Tiếp theo, chúng tôi tiếp cận bó mạch vị mạc nối phải nạo hạch nhóm 6 dưới môn vị. Sau khi mở mạc nối nhỏ, chúng tôi cắt tá tràng cách môn vị 2cm bằng Stapler thẳng. Động mạch vị phải được bộc lộ và cắt sát gốc ngay chỗ chia từ động mạch gan chung. Lớp phúc mạc sát tĩnh mạch cửa và mạc nối nhỏ được lấy hết. Chúng tôi thực hiện nạo hạch nhóm 8a và 12p, đi dọc bờ trên tụy từ chân động mạch vị trái tới đầu gần động mạch lách để lấy nhóm 11d. Động mạch vị trái được cắt bằng Hemolok. Nhóm 1 và 3 được nạo dọc theo bờ cong nhỏ của dạ dày.

Kỹ thuật nối

Sau khi cắt dạ dày tất cả các ca chúng tôi đều thực hiện phục hồi lưu thông ruột bằng kiểu nối Billroth II.

Kỹ thuật nối ngoài

Sau khi nạo hạch và xác định vị trí cắt dạ dày cách bờ bướu ít nhất 5cm, rạch da đường dưới sườn khoảng 3cm như hình vẽ, dạ dày và ruột non cách gốc Treitz 30cm được đưa ra ngoài để thực hiện miệng nối. Chúng tôi sử dụng 1 Stapler thẳng để cắt dạ dày từ bờ cong nhỏ, sau đó nối dạ dày ruột non theo kiểu tận bên bằng chỉ PDS 3.0 mũi liên tục.



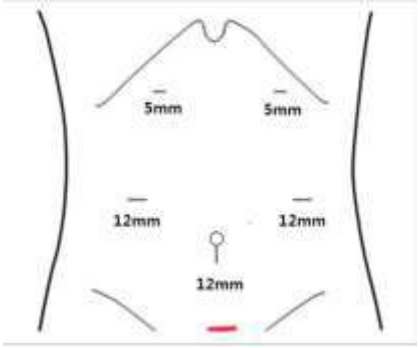
Hình 1. *Vị trí đặt lỗ trocar và đường rạch da trong kỹ thuật nối ngoài*

Kỹ thuật nối trong

Sau khi nạo hạch và xác định vị trí cắt dạ dày cách bờ trên bướu ít nhất 5cm, sử dụng 2 Stapler thẳng để cắt rời dạ dày. Bệnh phẩm được bỏ vào bao nylon và để ở vùng chậu. Tiến hành nối dạ dày

ruột non theo kiểu Billroth II, sau khi chọn đoạn ruột non cách góc Treitz 30cm, thực hiện nối dạ dày ruột non theo kiểu bên bên như hình 3 bằng 1 Stapler thẳng. Sau đó đóng lỗ mở theo 2 cách: Stapler thẳng hoặc khâu tay bằng Vlog mũi liên tục.

Rạch 1 đường trên xương mu 3cm để lấy bệnh phẩm.



Hình 2. *Vị trí đặt lỗ trocar và đường rạch da trong kỹ thuật nối trong*

Hình 3. *Nối trong theo kiểu Billroth II*

Hậu phẫu

Bệnh nhân được theo dõi tại phòng hồi tỉnh, truyền khoảng 2 lít dịch/24 giờ, giảm đau bằng các thuốc giảm đau tiêm cho đến sáng hôm sau và được chuyển về phòng bệnh nếu tình trạng ổn định. Bệnh nhân được nuôi ăn tĩnh mạch cho đến khi có gas, sau đó bệnh nhân sẽ được nuôi ăn bằng thức ăn lỏng như sữa cháo. Bệnh nhân được cho xuất viện vào ngày hẫu phẫu thứ 7 hoặc thứ 8, được rút ống dẫn lưu vào sáng ngày xuất viện.

Phân tích thống kê

Các số liệu được thống kê và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0 và mức ý nghĩa cho mọi phân tích được đặt với giá trị p ở mức £ 0,05.

KẾT QUẢ

Đặc điểm dịch tễ

Phẫu thuật nội soi đạ dày cắt bán phần xa dạ dày được thực hiện từ tháng 1/2018 trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư dạ dày. Dưới đây là một số đặc điểm dịch tễ học của nhóm bệnh nhân báo cáo.

Tuổi	55.9 ± 11.47 (38 - 82)	
BMI	21.06 ± 4.37 (12.5 - 28.6)	
Giới	Nam	Nữ
	16 (53.33%)	14 (46.67)
CEA	2.75 ± 2.2 (0.58 - 9.6)	
CA19.9	19.9 ± 20.9 (2.2 - 86.4)	
Giải phẫu bệnh		
Carcinom tuyến Grad 1	4 (13.3%)	
Carcinom tuyến Grad 2	8 (26.7%)	
Carcinom tuyến Grad 3	8 (26.7%)	
Carcinom kém biệt hóa	1 (3.3%)	
GIST	1 (3.3%)	
Carcinom tế bào nhẫn	8 (26.7%)	

Bảng 1. *Đặc điểm dịch tễ của nhóm bệnh nhân*

Tất cả các bướu đều nằm vị trí hang môn vị.

Một số kết quả về phẫu thuật

	Mean (± SD)
Thời gian mổ	180.83 ± 34.34 (90 - 245 phút)
Lượng máu mất	64.63 ± 29.51 (20 - 100ml)
Thời gian có gas	2.15 ± 0.93 (1 - 4 ngày)
Thời gian cho ăn lỏng	4.54 ± 0.87 (3 - 6 ngày)
Số lượng hạch nạo	14.82 ± 4.03 (9 - 25 hạch)
Kích thước bướu	4 ± 1.94 (2 - 7cm)
Diện cắt (R0)	30/30 (100%)
Phương pháp nối	
Nối ngoài (LADG)	7 (23.3%)
Nối trong (TLTG)	23 (76.7%)

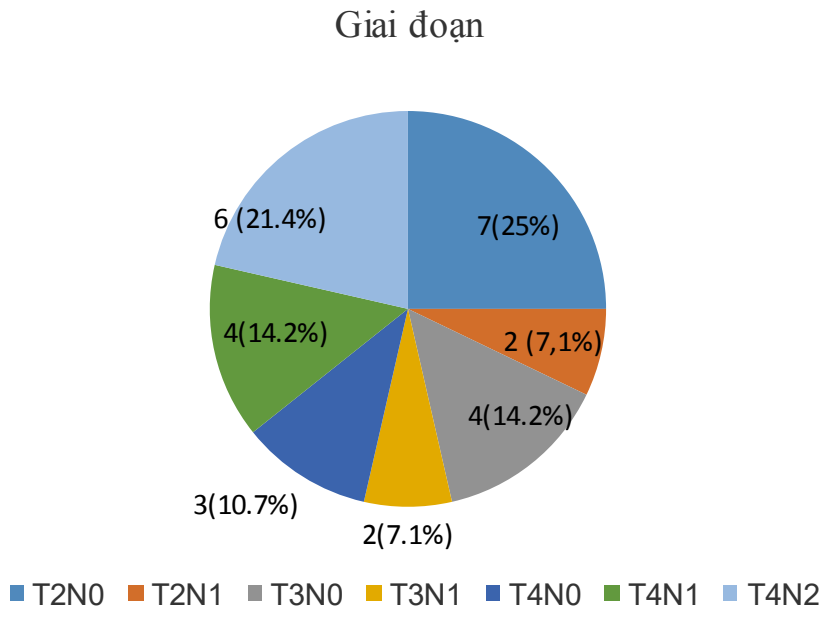
Bảng 2. *Kết quả phẫu thuật*

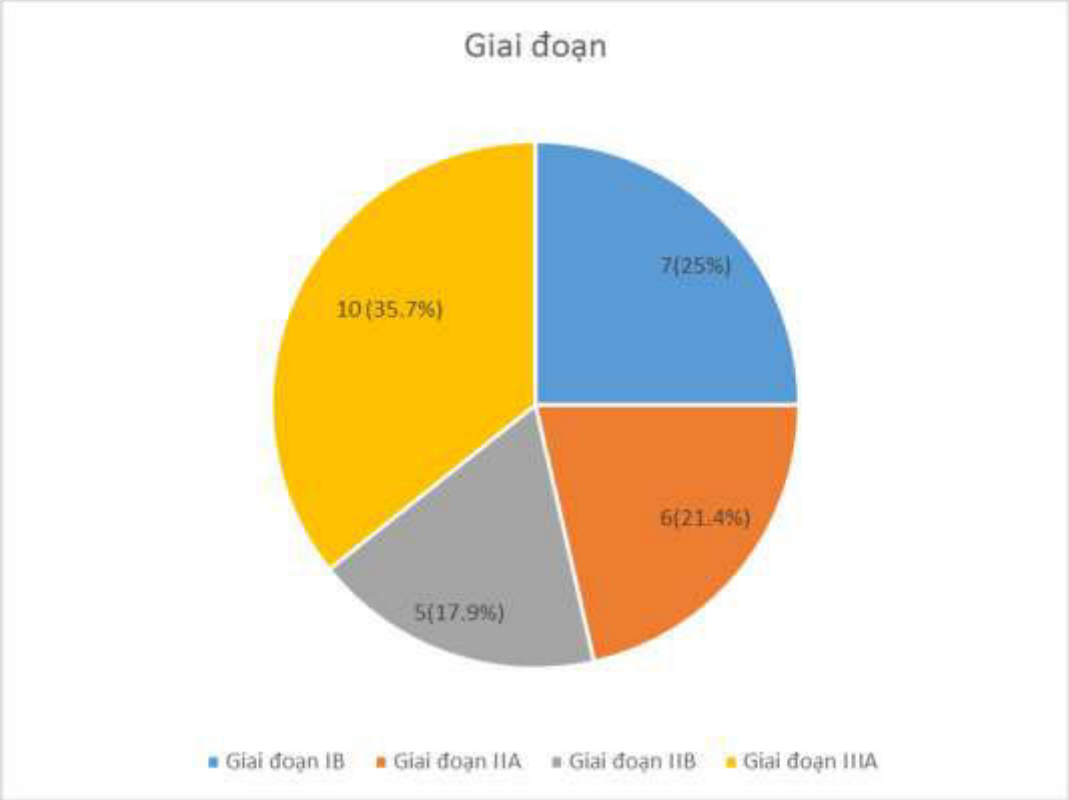
Thời gian mổ được tính từ khi bệnh nhân được rạch da cho tới khi bệnh nhân được may kín da và băng vết thương. Thời gian mổ bao hàm cả thời gian chờ kết quả cắt lạnh.

Thời gian mổ trung bình là 180.83 phút.

Lượng máu mất trung bình không đáng kể 64.64ml và không có trường hợp nào cần truyền máu.

Trong các trường hợp nối ngoài thì số lượng reload trung bình cần sử dụng là 2 cái, với các trường hợp thực hiện miệng nối bên trong ổ bụng thì số reload có thể sử dụng từ 5 - 6 reloads tùy vào việc phẫu thuật viên chính đóng lỗ mở dạ dày ruột non bằng Stapler hay khâu tay.





Hình 4. *Giai đoạn bệnh*

Tai biến - biến chứng phẫu thuật và tử suất

Chúng tôi ghi nhận không có trường hợp nào chuyển mổ hở. Không có trường hợp nào cần mổ lại và không có trường hợp nào tử vong trong vòng 30 ngày sau phẫu thuật.

BÀN LUẬN

Phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày đã được chứng minh là an toàn và khả thi thông qua rất nhiều nghiên cứu. Vì vậy phương pháp này được dần trở nên phổ biến và áp dụng rộng rãi trên toàn thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng. Hiện tại có nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện để chứng minh kết quả của việc điều trị ung thư dạ dày giai đoạn sớm không có gì khác biệt giữa phẫu thuật nội soi so với mổ mở. Ngoài ra phẫu thuật nội soi còn có những điểm vượt trội so với mổ mở như tính thẩm mỹ, ít đau, cho phép bệnh nhân có thời kì hậu phẫu nhẹ nhàng hơn với thời gian nằm viện và hồi phục sớm hơn so với mổ mở mà không làm tăng tỉ lệ tai biến và biến chứng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù là giai đoạn đầu của đường cong huấn luyện nhưng được thực hiện bởi những phẫu thuật viên có nhiều kinh nghiệm về nội soi vì vậy những kết quả về phẫu thuật đều tương đương với các tác giả trên thế giới như thời gian mổ và lượng máu mất. Vì là 30 ca đầu tiên thực hiện phẫu thuật nội soi cắt bán phần dạ dày, để đảm bảo tính an toàn cũng như có thể theo dõi được những biến chứng tất cả các bệnh nhân đều có thời gian nằm viện 7 hoặc 8 ngày (nếu rơi vào cuối tuần), dài hơn so với các tác giả khác[2,3]. Tuy vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng thể hiện được những ưu điểm của phẫu thuật nội soi như thời gian hồi phục của bệnh nhân nhanh hơn, thời gian có gas sớm hơn, thời gian cho ăn cũng sớm hơn, và các kết quả này cũng tương tự như các tác giả khác trên thế giới[5].

Sự an toàn của phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày

Đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng được thực hiện để đánh giá kết quả về mặt ung thư học của phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày trong ung thư dạ dày giai đoạn sớm, tuy nhiên đến hiện giờ vẫn không thể đưa ra một bằng chứng thuyết phục do số lượng mẫu nhỏ cũng như thời gian theo dõi ngắn (Bảng 3).

Gần đây Hiệp hội Phẫu thuật nội soi đường tiêu hóa Hàn Quốc (KLASS) đã công bố kết quả dài hạn của nghiên cứu hồi cứu với số mẫu lớn so sánh

1477 ca phẫu thuật nội soi và 1499 ca mổ mở. Kết quả thể hiện không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống còn toàn bộ (OS), sống còn không bệnh (DFS), sống còn không tái phát (RFS) giữa 2 nhóm đối với nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày ở giai đoạn sớm (giai đoạn IA tới IIIC)[6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì tất cả các trường hợp đều nằm trong giai đoạn sớm (IB tới IIIA).

Nghiên cứu	Quốc gia	Năm	Nhóm	Chỉ định	Mẫu	Kết quả
KLASS 01	Hàn Quốc	2006	LDG và ODG	T1 - 2N0	1400	OS
JCOG 0912	Nhật Bản	2010	LDG và ODG	T1 - 2N0	920	OS
KLASS 2	Hàn Quốc	2011	LDG và ODG	T2 - 4a/N0-3/M0	1050	DFS 3 năm
JLSSG0901	Nhật Bản	2010	LDG và ODG	T2 - 4a/N0-2/M0	500	RFS
CLASS	Trung Quốc	2012	LDG và ODG	T2 - 4a/N0-3/M0	1056	DFS 3 năm

Bảng 3. *Các thử nghiệm lâm sàng đối với LDG đang được tiến hành*

Phẫu thuật nội soi nạo hạch D2

Tỉ lệ di căn hạch trong ung thư dạ dày tăng dần với độ xâm lấn sau của bướu, 2 - 5% trong trường hợp xâm lấn lớp cơ, 6 - 23% trong trường hợp xâm lấn lớp dưới cơ. 10 - 41% trong trường hợp bướu xâm lấn thanh mạc, và lên tới 70% trong trường hợp bướu xâm lấn ra ngoài thanh mạc[7]. Vì vậy vấn đề nạo đủ hạch là một vấn đề quan trọng và cần thiết trong phẫu thuật điều trị đối với ung thư dạ dày và cần được chỉ định theo T. Theo hướng dẫn điều trị ung thư dạ dày của hiệp hội ung thư dạ dày Nhật bản, nạo hạch D1+ được khuyến cáo cho giai đoạn cT1N0, và nạo D2 cho trường hợp hạch nghi ngờ dương tính trên lâm sàng và cT2-4[8]. Tất cả 30 bệnh nhân của chúng tôi đều có giai đoạn T2-4, vì vậy chúng tôi thực hiện nạo hạch D2 cho tất cả các trường hợp. Đối với cắt bán phần xa dạ dày, nạo D2 bao gồm: 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8a, 9, 11p, 12a.

Theo y văn, việc nạo hạch trong phẫu thuật nội soi không có gì khác biệt so với mổ mở. Tuy nhiên việc nạo D2 đối với ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển bằng phương pháp nội soi là một thử thách lớn đặc biệt trong kỹ thuật tiếp cận khu vực xung quanh đầu tụy để có thể nạo sạch và đủ nhóm 11p và 12a.

Năm 2011, Gs Kanaya đã giới thiệu cách nạo hạch D2 bằng cách tiếp cận từ giữa, ông bộc lộ vị trái và nạo từ chỗ phân nhánh vị trái lấy nhóm 12a và 11[9].Phương pháp này đang dần trở nên phổ biến với đạt được 1 số kết quả tốt như lượng máu mất trong lúc mổ ít, số lượng hạch nạo được nhiều hơn và thời gian hậu phẫu ngắn hơn[10]. Ở giai đoạn đầu của đường cong huấn luyện chúng tôi cũng thực hiện theo phương pháp tiếp cận từ giữa trong 10 ca đầu tiên.

Theo đề nghị của Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản đề nghị số lượng hạch nên được nạo ít nhất là 16 hạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch trung bình nạo được là 14.82, và trong 1 trường hợp duy nhất ở giai đoạn IB chúng tôi nạo 9 hạch .

Phục hồi lưu thông ruột sau cắt bán phần xa dạ dày

Có 3 cách phục hồi lưu thông thường gặp sau cắt bán phần xa dạ dày: Billroth I, Billroth II và Roux - en - y. Và lựa chọn phương thức nào thường phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm và sở thích của phẫu thuật viên. Đối với 30 trường hợp chúng tôi đều lựa chọn nối theo phương pháp Billroth II. 7 ca đầu tiên chúng tôi thực hiện nối ngoài (LADG) bằng cách thực hiện miệng nối qua đường mổ nhỏ ở hạ sườn T, 23 ca tiếp theo chúng tôi thực hiện miệng nối hoàn toàn trong ổ bụng (TLTG). Lợi ích của thực hiện miệng nối trong so với miệng nối ngoài vẫn chưa có bằng chứng rõ ràng, tuy nhiên có một vài nghiên cứu gần đây đã chỉ ra một số lợi ích như đương mổ ngắn hơn nên thẩm mỹ hơn, ít xâm lấn hơn và dễ dàng thực hiện miệng nối hơn. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, chiều dài đường mổ trong LADG và TLTG không có gì khác biệt. Thêm vào đó, Kim và cộng sự đã chứng minh thực hiện miệng nối trong sẽ mang lại một số lợi ích đặc biệt trên nhóm bệnh nhân béo phì như thời gian phục hồi lưu thông ruột nhanh hơn, ít đau hơn, tỉ lệ biến chứng ít hơn cũng như thời gian nằm hậu phẫu ngắn hơn[5,11].

KẾT LUẬN

Dù số lượng bệnh nhân còn ít và kết quả còn khiêm tốn nhưng với một số kết quả đạt được trong giai đoạn đầu, chúng tôi nghĩ rằng kỹ thuật này là khả thi với tỷ lệ tai biên, biến chứng và chuyển mổ

mở thấp. Việc song song tồn tại của kỹ thuật này so với phẫu thuật nội mổ mở sẽ làm phong phú thêm các hình thức phẫu trị cho bệnh lý ung thư dạ dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kitano, S., et al., Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. Surg Laparosc Endosc, 1994. 4(2): p. 146 - 8.
2. Huscher, C.G., et al., Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. Ann Surg, 2005. 241(2): p. 232 - 7.
3. Best, L.M., M. Mughal, and K.S. Gurusamy, Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 3: p. Cd011389.
4. Nakajima, T., Gastric cancer treatment guidelines in Japan. Gastric Cancer, 2002. 5(1): p. 1 - 5.
5. Kim, M.G., et al., A totally laparoscopic distal gastrectomy with gastroduodenostomy (TLDG) for improvement of the early surgical outcomes in high BMI patients. Surg Endosc, 2011. 25(4): p. 1076-82.
6. Kim, H.H., et al., Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a large-scale case-control and case-matched Korean multicenter study. J Clin Oncol, 2014. 32(7): p. 627 - 33.
7. Akagi, T., N. Shiraishi, and S. Kitano, Lymph node metastasis of gastric cancer. Cancers (Basel), 2011. 3(2): p. 2141 - 59.
8. Japanese Gastric Cancer, A., Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer, 2017. 20(1): p. 1 - 19.
9. Kanaya, S., et al., Video: laparoscopy distinctive technique for suprapancreatic lymph node dissection: medial approach for laparoscopic gastric cancer surgery. Surg Endosc, 2011. 25(12): p. 3928 - 9.
10. Shinohara, T., et al., Clinical significance of medial approach for suprapancreatic lymph node dissection during laparoscopic gastric cancer surgery. Surg Endosc, 2014. 28(5): p. 1678 - 85.
11. Kim, M.G., et al., A totally laparoscopic distal gastrectomy can be an effective way of performing laparoscopic gastrectomy in obese patients (body mass index>/=30). World J Surg, 2011. 35(6): p. 1327 - 32.

VÚ

KẾT HỢP SINH HỌC VÀO XẾP GIAI ĐOẠN: HỆ THỐNG XẾP GIAI ĐOẠN UNG THƯ VÚ AJCC PHIÊN BẢN LẦN 8

TRẦN NGUYÊN HÀ[1], PHAN THỊ HỒNG ĐỨC[2], HỨA HOÀNG TIẾN LỘC[3],
HỒ HOÀNG NGÂN TÂM[3], LƯƠNG HOÀNG TIÊN[3]

TÓM TẮT

Phiên bản lần 8 của American Joint Committee on Cancer (AJCC), hiệu lực từ 1/2018, phác họa một hệ thống xếp giai đoạn tiên lượng mới mà dựa trên không chỉ độ rộng giải phẫu của bệnh, mà còn các dấu hiệu sinh học tiên lượng. Một bảng giai đoạn tiên lượng lâm sàng sử dụng cho tất cả các bệnh nhân được phát triển, dựa trên bệnh sử, khám lâm sàng, các nghiên cứu hình ảnh nếu được thực hiện và sinh thiết thích hợp. Chúng kết hợp với T, N, M, grade; và yếu tố tăng trưởng biểu bì người (HER2), tình trạng estrogen receptor (ER), và progesterone receptor (PR). Với những bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ là điều trị ban đầu, (trước khi nhận bất kỳ điều trị toàn thân hoặc xạ trị), một bảng tiên lượng bệnh học được phát triển và ấn định giai đoạn dựa trên tất cả các thông tin lâm sàng, các dữ liệu dấu ấn sinh học và các dấu hiệu từ phẫu thuật và mổ cắt bỏ.

Ở các nước mà các dấu ấn sinh học được thực hiện, các nhóm giai đoạn tiên lượng nên được sử dụng. Mặc dù hệ thống xếp giai đoạn tiên lượng cung cấp thông tin chọn lọc liên quan đến kết quả, xếp giai đoạn giải phẫu được duy trì để cho phép một thuật ngữ thông thường cho bệnh nhân điều trị trên toàn cầu mà không thể tiếp cận với các xét nghiệm dấu ấn sinh học. Thêm vào đó, hệ thống xếp giai đoạn giải phẫu cung cấp mối liên kết với các trường hợp điều trị trước đó, xếp giai đoạn sử dụng các hệ thống TNM phiên bản trước.

ABSTRACT

The eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual, effective January 1, 2018, outlines a new prognostic staging system that relies not only on the anatomic extent of disease, but also on prognostic biomarkers. A clinical prognostic stage table for use in all patients has been developed, based on history, physical examination, imaging studies if performed, and relevant biopsies. It incorporates T, N, M, and tumor grade; and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), estrogen receptor (ER), and progesterone receptor (PR) status. For those who undergo surgical resection as their initial treatment (before receipt of any systemic or radiation therapy), a pathologic prognostic table has been developed and assigns stage based on all clinical information, biomarker data, and findings from surgery and resected tissue.

In areas in which biomarker testing is performed, prognostic stage groups should be utilized. Although the prognostic staging system provides refined information regarding outcomes, the anatomic staging was retained to allow a common lexicon for patients treated worldwide who may not have access to biomarker testing. Additionally, the anatomic staging system provides a link to cases treated historically, staged using previous editions of the TNM system.

The biomarkers utilized in the eighth edition staging system and supporting data are discussed in detail below.

[1] BSCKII. Trưởng Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] TS.BS. Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu - Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch, Bác sĩ điều trị Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] Bác sĩ điều trị Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Modest changes were made to the anatomic staging system and are discussed in the relevant sections below

Keywords: *Eighth edition staging system, prognostic staging system, anatomic staging system.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ thống xếp giai đoạn bướu, hạch, di căn (TNM) cho ung thư vú là một hệ thống được chấp nhận toàn cầu được sử dụng để xác định giai đoạn bệnh. Giai đoạn bệnh này được sử dụng để xác định tiên lượng và hướng dẫn điều trị. Nó cũng giúp làm thuận tiện hơn khi thảo luận về điều trị và tiên lượng giữa các nhà cung cấp cộng tác, cũng như giữa các nhà cung cấp và bệnh nhân.

Hệ thống TNM liên quan có ý nghĩa với các đặc trưng của bướu với dữ liệu sống còn để giúp ước lượng và theo dõi các kết quả. Nó dựa trên phân tích hồi cứu về sống còn trong các mẫu đa dạng các bệnh nhân đại diện cho tất cả các giai đoạn bệnh. Nó phản ánh các phương pháp đánh giá lâm sàng và điều trị áp dụng cho quần thể nghiên cứu. Trong khi một quá trình lâm sang của từng cá thể bệnh nhân và kết quả không thể được tiên đoán với sự chắc chắn, các dữ liệu sống còn có sẵn có thể giúp các quyết định điều trị trực tiếp và cung cấp một sự ước lượng tiên lượng thich hợp.

Các xem xét lại định kỳ là cần thiết vì các kỹ thuật hình ảnh tiến bộ và các điều trị phát triển và tác động đến sống còn. Hệ thống xếp giai đoạn TNM phiên bản lần 8, có hiệu lực từ tháng 1/2018, gồm giai đoạn giải phẫu cũng như 2 nhóm giai đoạn tiên lượng, một nhóm giai đoạn tiên lượng lâm sàng và bệnh học. Xếp giai đoạn cổ điển dựa trên kích thước bướu, tình trạng hạch và sự hiện diện của di căn xa. Phiên bản lần 8 kết hợp các dấu ấn sinh học, giúp cải thiện phân biệt tiên lượng hơn chỉ xếp giai đoạn giải phẫu. Bên ngoài nước Mỹ, the Union for International Cancer Control (UICC) bổ sung các thay đổi phiên bản lần 8 từ 1/2017.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân ung thư vú ≥ 18 tuổi tại thời điểm chẩn đoán được nhập viện điều trị tại BVUB TP. HCM từ 31/08/2018 đến tháng 31/08/2019 với giải phẫu bệnh là carcinôm ống tuyến vú hoặc tiểu thùy.

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 tễ học: tuổi, nghề nghiệp, nơi cư trú.

- Tiền căn cá nhân, gia đình.

- Các biến số về lâm sàng: kích thước bướu, tình trạng hạch di căn, số hạch khảo sát, giai đoạn TNM.

- Các biến số về mô bệnh học: giải phẫu bệnh, ER, PR, Her2, Ki67, FISH, grad mô học, phân nhóm phân tử.

- Điều trị: phẫu trị, hóa trị, xạ trị.

- Chấm dứt theo dõi: 30/9/2019.

Tiêu chuẩn xếp loại phân tử theo kết quả hóa mô miễn dịch

Bảng 1. *Phân nhóm phân tử theo kết quả hóa mô miễn dịch*

Phân nhóm phân tử	Hóa mô miễn dịch		
	ER và/ hoặc PR	Her2	Ki67
Luminal A	+	-	< 10%
Luminal B/ Her2 -	+	-	>10%
Luminal B/ Her2 +	+	+	Bất kỳ
Her2 +	-	+	Bất kỳ
Tripple negative	-	-	Bất kỳ

Xử lý số liệu

Dùng phần mềm SPSS 17.0 để xử lý số liệu.Phân tích tương quan bằng phép kiểm Log – rank.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm nhóm khảo sát

Trong thời gian từ 2018 - 2019, có 857 bệnh nhân ung thư vú ≥18 tuổi 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.

Tuổi lớn nhất: 78 tuổi.

Tuổi nhỏ nhất: 23 tuổi.

Tuổi trung bình: 49 tuổi.

100% bệnh nhân đến khám vì có bướu ở vú. Có 4 trường hợp có ≥3 tổn thương ở vú. Trung vị kích thước bướu là 2,9cm (1 - 12cm).

Bảng 2. *Các đặc điểm dịch tễ học*

Biến số	n (%)
Tiền căn ung thư vú trước đó	17 (2)
Tiền căn ung thư khác	6 (0,7) (K giáp, K bàng quang, K gan, K cổ tử cung)
Tiền căn ung thư vú gia đình	
Ung thư vú ở mẹ hoặc chị em gái	1 (0,1)
Ung thư vú thành viên khác	0 (0)
Không có	856 (99,9)

Bệnh khác: Lao phổi - màng phổi, cao huyết áp, thiếu máu cơ tim, đái tháo đường, viêm gan siêu vi B.

Bảng 3. *Các đặc điểm lâm sàng*

Biến số	n (%)
Kích thước bướu (cm)	
Lớn nhất	12
Nhỏ nhất	1
Trung bình	2,9
Số lượng bướu	
1	823 (96)
2	30 (3,5)
≥ 3	4 (0,5)
Số hạch khảo sát	
Nhiều nhất	26
Ít nhất	1
Trung bình	12
Số hạch di căn	
Nhiều nhất	22
Ít nhất	1
Trung bình	2

Có 0,5% các trường hợp ≥ 3 bướu lúc chẩn đoán.

Bảng 4. *Các đặc điểm bệnh học:*

Biến số	n (%)
Phân nhóm bệnh học	
Carcinôm ống tuyến xâm lấn	791 (92,3)
Carcinôm tiểu thùy xâm lấn	15 (1,7)
Các carcinôm xâm lấn khác	51 (6) (dạng tủy, dạng nhày)
Độ mô học	
I	77 (9)
II	591 (69)
III	189 (22)
Phân nhóm phân tử	
Luminal A	255 (29,8)
Luminal B/Her2 –	172 (20,1)
Luminal B/ Her2 +	171 (20)
Her2 +	57 (6,7)
Tripple negative	202 (23,6)
ER	
+	599 (69,9)
-	258 (30,1)
PR	
+	492 (57,4)
-	365 (426)
Her2	
+++/ FISH +	228 (26,6)
-	629 (73,4)
Ki67	
< 10%	332 (38,7)
> 10%	525 (61,3)

92,3% các trường hợp là carcinôm ống tuyến vú, 69% grad 2, 23,6% bộ ba âm tính, 26,7% có Her2 +++ và 61,3% có Ki67> 10%.

Điều trị

Bảng 5. *Điều trị*

Biến số	n (%)
Điều trị lúc đầu	
Phẫu trị	819 (96,6)
Hóa trị	25 (2,9)
Nội tiết	13 (1,5)
Phẫu trị	
Đoạn nhũ nạo hạch	679 (79,2)
Tái tạo vú	119 (13,9)
Bảo tồn	21 (2,5)
Không PT	38 (4,4)
Hóa trị hỗ trợ	
Có	812 (99,1)
Không	7 (0,9)
Hóa trị tân hỗ trợ	
Có	25 (2,9)

Không	832 (97,1)
Phác đồ hóa trị (837)	
FAC/FEC	2 (2)
TAC/ AC-T/TC	756 (90,3)
Có Trastuzumab	53 (16,3)
Khác	26 (3,1)
Nội tiết (599)	
Tamoxifen	411(68,6)
AIs	188 (31,4)

96,6% được phẫu trị lúc đầu; trong đó 79,2% được phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch. Phác đồ có Taxane chiếm 90,3% và 16,3% các trường hợp có sử dụng thuốc Trastuzumab.

Xếp giai đoạn

Bảng 6. *Xếp giai đoạn giải phẫu*

Giai đoạn	N (%)
IA	106 (12,4)
IB	0 (0)
IIA	311 (36,3)
IIB	204 (23,8)
IIIA	95 (11,1)
IIIB	95 (11,1)
IIIC	39 (4,6)
IV	7 (0,8)

Bảng 7. *Xếp giai đoạn tiên lượng*

Giai đoạn	N (%)
IA	226 (26,4)
IB	183 (21,4)
IIA	168 (19,6)
IIB	91 (10,6)
IIIA	98 (11,4)
IIIB	63 (7,4)
IIIC	21 (2,5)
IV	7 (0,8)

Bảng 8. *Thay đổi giai đoạn theo AJCC8*

Thay đổi theo AJCC8	N (%)
Không đổi	390 (45,5)
Tăng giai đoạn (giai đoạn trễ hơn)	408 (47,6)
Giảm giai đoạn (giai đoạn sớm hơn)	59 (6,9)

Có 47,6% các trường hợp tăng giai đoạn (giai đoạn trễ hơn) khi xếp giai đoạn tiên lượng theo AJCC 8.

BÀN LUẬN

Xem lại trong xếp giai đoạn từ các phiên bản lần 7 đến lần 8

Kết hợp với các yếu tố tiên lượng sinh học

Các yếu tố sau được kết hợp vào hệ thống xếp giai đoạn tiên lượng của AJCC lần 8:

Biểu lộ Estrogen receptor (ER) và progesterone receptor (PR) expression

Xét nghiệm ER và PR được thực hiện điển hình sử dụng hóa mô miễn dịch. Một bướu được xem như ER hoặc PR dương tính nếu 1% hoặc hơn số tế bào bướu nhuộm với protein tương ứng, bất kể độ mạnh của bắt màu).

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

HER2 là xét nghiệm sử dụng hoặc hóa mô miễn dịch để đánh giá mức độ protein hoặc lai tại chỗ huỳnh (FISH) để định lượng số gene copy.

Grad mô học

Grade của một bướu được xác định bằng cách đánh giá các đặc tính hình thái (như sự tạo thành ống, số phân bào và sự thay đổi và kích thước và hình dạng của nhân), ấn định điểm từ 1 (tốt nhất) và 3 (ít tốt nhất) cho mỗi đặc tính, và tính tổng điểm. Grad 1 liên quan điểm từ 3 - 5, grad 2 từ 6 - 7, grad 3 từ 8 - 9.

Chỉ số tái phát (RS)

Các kết quả của một phân tích đa gen nên được kết hợp vào xếp giai đoạn tiên lượng cho bệnh nhân với thụ thể nội tiết dương, HER2-, hạch âm, bướu < 5cm. Đặc biệt, với những bệnh nhân như vậy, RS <11 khi làm Oncotype Dx cho thấy có tiên lượng tương tự với những người với T1a - b N0M0, và được xếp giai đoạn IA.

Oncotype Dx là một xét nghiệm 21 gen đánh giá bởi phân tích gen của 21 genes reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Điểm <11 chứng tỏ có tiên lượng thuận lợi, với thử nghiệm TAILORx chứng minh sống còn không tái phát xa là 99,3% cho các bệnh nhân chỉ điều trị nội tiết.

Thêm vào đó, Hội đồng chuyên gia AJCC xác định nhiều yếu tố khác cũng mang ý nghĩa thông tin tiên lượng, nhưng không thường bao gồm trong hệ thống xếp giai đoạn

Ki-67: Ki-67 là một protein nhân đi kèm với sự tăng sinh nội bào đánh giá bằng hóa mô miễn dịch, mặc dù còn thiếu sự đồng bộ về phương pháp. Điểm cắt tiêu chuẩn cho điểm Ki-67 thấp, trung bình, cao chưa có.

Xét nghiệm biểu lộ đa gen khác ngoài RS: RS là bảng biểu lộ đa gen duy nhất được trợ giúp bởi bằng chứng mức độ I, và do đó được bao gồm trong hệ thống xếp giai đoạn TNM lần thứ 8. Tuy nhiên, các xét nghiệm biểu lộ đa gen khác gồm Mammaprint, EndoPredict, PAM50 Risk of Recurrence (ROR), và the Breast Cancer Index được trợ giúp bởi bằng chứng mức độ II và có thể được kết hợp vào các phiên bản xếp giai đoạn TNM trong tương lai khi dữ liệu mức độ cao có sẵn.

Các mẫu đánh giá nguy cơ: AJCC đánh giá 30 phương tiện tiên lượng cho ung thư vú và tìm thấy 2 phương tiện Adjuvant! Online và PREDICT - Plus, thỏa mãn tất cả tiêu chuẩn chọn lựa được xác định trước và không có tiêu chuẩn loại trừ. Các phương tiện này cung cấp các ước lượng về kết quả trong các bệnh nhân được điều trị ung thư vú giai đoạn sớm và chỉ ra lợi ích tương đối của các phương pháp điều trị hỗ trợ. Chúng có giá trị bên ngoài và có mức độ tiên đoán chính xác chấp nhận được.

Tế bào bướu lưu thông trong tuần hoàn (Circulating tumor cells - CTCs) - CTCs là các tế bào bướu tách ra từ các bướu đặc và đi vào tuần hoàn. FDA đã chấp thuận xét nghiệm CellSearch cho việc phát hiện CTCs trong ung thư vú di căn, trong đó chúng là yếu tố tiên lượng xấu. Xét nghiệm này sử dụng ferrofluid nanoparticles với các kháng thể mà đích là các phân tử kết dính tế bào biểu mô, cho phép sự tách ra khỏi kết dính và sau đó nhuộm hóa mô miễn dịch các tế bào ung thư. Với ung thư vú di căn, điểm cắt cho tiên lượng không thuận lợi là ≥ 5 tế bào/7.5mL. Mặc dù việc sử dụng xét nghiệm này trong ung thư vú nguyên phát đã được khám phá, hội đồng chuyên gia từ ASCO) kết luận chưa đủ thông tin để trợ giúp cho việc sử dụng trong giai đoạn này.

Tế bào bướu gieo rắc - Disseminated tumor cells (DTCs): Các tế bào bướu gieo rắc (DTCs) trong tủy xương cung cấp thông tin tiên lượng liên quan khả năng tái phát ở thời điểm cắt bướu đầu tiên. Điểm cắt thích hợp là ≥1 tế bào. Mặc dù DTCs có thể cung cấp thông tin tiên lượng và được bao gồm như một yếu tố bổ sung cho chăm sóc lâm sàng trong hướng dẫn AJCC phiên bản lần thứ 8, Hội đồng chuyên gia ASCO về các dấu hiệu sinh học bướu trong ung thư vú kết luận các dữ liệu sẵn có không đủ để khuyến cáo việc sử dụng chúng trong việc lập quyết định lâm sàng.

Tính hợp lệ: Hai nhóm độc lập chứng minh rằng sự kết hợp của các dấu ấn sinh học sẽ cải thiện thông tin tiên lượng phân biệt hơn là chỉ xếp giai đoạn giải phẫu.

Các nhóm giai đoạn tiên lượng trong phiên bản lần 8 dựa trên một nghiên cứu 334.243 bệnh nhân tuyển chọn trong National Cancer Database từ 2010 - 2012, đại diện cho hơn 70% ung thư vú được chẩn đoán tại Mỹ. Một phân tích thứ phát sử dụng 305.519 bệnh nhân được phẫu thuật là điều trị đầu tiên và cũng được sắp đặt và hình thành nền tảng của các nhóm giai đoạn tiên lượng bệnh học. Trong các phân tích này, các tính toán sống còn được thực hiện dựa trên giai đoạn giải phẫu, grad, HER2, và tình trạng ER/PR. Bệnh nhân với bất kỳ grade, bướu bộ ba âm tính và những người có grade 3, HER2- mà hoặc ER, PR - có sống còn giảm, đáng kể so với các bệnh nhân ở ít nhất một giai đoạn cao hơn dựa trên chỉ xếp giai đoạn giải phẫu. Kết hợp grade, HER2, và tình trạng thụ thể nội tiết cho cả các nhóm tiên lượng lâm sàng và bệnh học đưa đến việc chỉ định lại giai đoạn cho hơn 35% các trường gợp so với hệ thống xếp giai đoạn AJCC phiên bản lần 7.

Tương tự, trong một nghiên cứu trên gần 3700 bệnh nhân từ dữ liệu của đại học Texas MD Anderson Cancer Center, tình trạng ER và PR status và grade được tìm thấy để xác định lại giai đoạn giải phẫu chính xác nhất. Khi so sánh với chỉ xếp giai đoạn giải phẫu, việc kết hợp các dấu ấn sinh học này (như là một phần của "hồ sơ nguy cơ") kết quả là cải thiện phân biệt giữa các giai đoạn liên quan đến sống còn đặc trưng bệnh. Lấy phân tích này xem lại việc sử dụng trastuzumab cho bệnh nhân ung thư vú HER2+, một phân tích sau đó trên 3300 bệnh nhân cho thấy hệ thống xếp giai đoạn phối hợp với tình trạng HER2 làm cải thiện hơn dựa trên tính tin cậy của hệ thống xếp giai đoạn.

Hệ thống xếp giai đoạn TNM phiên bản lần 8

Các nhóm giai đoạn giải phẫu & tiên lượng, kết hợp với các dấu ấn sinh học, với các nhóm thích hợp theo American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Giai đoạn lâm sàng so với giai đoạn tiên lượng

Mỗi đặc trưng của bướu (kích thước, tình trạng hạch, di căn) có thể được đánh giá và báo cáo hoặc về lâm sàng, sử dụng khám thực thể, có hoặc không có hình ảnh; hoặc bệnh học, sử dụng sinh thiết. Giai đoạn bệnh học thường được cân nhắc là chính xác hơn giai đoạn lâm sàng. Tuy nhiên, cá biệt trong xếp giai đoạn lâm sàng là hữu ích cho các khuyến cáo điều trị ban đầu, đặc biệt với điều trị tân hỗ trợ và xác định tiêu chuẩn hợp lệ cho các thử nghiệm

lâm sàng. Bệnh học sau đó có thể thay đổi xếp hạng lâm sàng TNM.

Xếp hạng bướu nguyên phát

Các định nghĩa xếp hạng bướu nguyên phát là giống nhau về đánh giá lâm sàng hay bệnh học. Thiết kế của cT hoặc pT thường được chỉ định hoặc xếp giai đoạn dựa trên tiêu chuẩn lâm sàng hoặc bệnh học. Xếp hạng bệnh học được ưa chuộng hơn khi có sẵn.

- Tx — Bướu nguyên phát không thể đánh giá được.
- T0 — Không có bằng chứng của bướu nguyên phát.
- Tis — Carcinoma in situ.
- Tis (DCIS) — Carcinoma ống tuyến tại chỗ.
- Tis (Paget) — Bệnh Paget của núm vú mà không đi kèm với carcinoma xâm lấn và/ hoặc DCIS trong nhu mô vú bên dưới. Carcinoma trong nhu mô vú đi kèm với bệnh Paget được phân nhóm dựa trên kích thước và các đặc điểm của mô bệnh, mặc dù sự hiện diện của bệnh Paget hãy còn nên được lưu ý.
- T1 — Bướu ≤ 20mm đường kính lớn nhất.

  T1mi — Bướu ≤ 1mm đường kính lớn nhất.

  T1a — Bướu >1mm nhưng ≤ 5mm đường kính lớn nhất (round any measurement 1.0 to 1.9mm to 2mm).

  T1b — Bướu >5mm nhưng ≤ 10mm đường kính lớn nhất.

  T1c — Bướu >10mm nhưng ≤ 20mm đường kính lớn nhất.
- T2 — Bướu >20mm nhưng ≤ 50mm đường kính lớn nhất.
- T3 — Bướu >50mm đường kính lớn nhất.
- T4 — Bướu bất kỳ kích thước nào xâm lấn trực tiếp đến thành ngực và/ hoặc da (loét hoặc các nốt đại thể ở da)*.

  T4a — Xâm lấn trực tiếp đến thành ngực, không bao gồm dính/ xâm lấn cơ liên sườn.

  T4b — Loét và/ hoặc các nốt vệ tinh và/ hoặc phù (bao gồm da cam) của da, mà không đủ tiêu chuẩn carcinôm dạng viêm.

  T4c — Cả hai (T4a và T4b).

  T4d — Carcinôm dạng viêm**.

Chỉ xâm lấn lớp hạ bì không đủ tiêu chuẩn T4.

Carcinôm dạng viêm giới hạn ở các ca có các thay đổi ở da điển hình gồm 1/3 hoặc hơn da vú. Khi sự hiện diện mô học của carcinoma xâm lấn đến mạch lympho dưới da là trợ giúp cho chẩn đoán, điều này không đòi hỏi, cũng không cần xâm lấn mạch lympho mà không có các dấu hiệu lâm sàng điển hình đủ cho chẩn đoán ung thư vú dạng viêm.

Các thay đổi trong xếp hạng bướu (T)

Các thay đổi trong xếp hạng T giữa các phiên bản 7 & 8 được tóm tắt dưới đây:

- Carcinôm tiểu thùy tại chỗ (LCIS) bây giờ được coi như là đối tượng lành tính và không còn được phân nhóm là Tis nữa.

- Bướu >1mm và < 2mm bây giờ nên được làm tròn đến 2mm, không để xếp hạng bướu giữa 1 & 1.5mm như carcinôm vi xâm lấn (T1mi).

- Phiên bản lần 8 xác nhận các ổ vệ tinh vi thể, nhỏ quanh bướu nguyên phát không nên được cộng thêm vào kích thước bướu tối đa.

- Cũng làm rõ là kích thước T cho nhiều bướu đồng thời là bướu lớn nhất, nhưng suffix "m" nên được thêm vào điểm của T score.

- Sang thương được xác định T4b khi các nốt bướu vệ tinh đại thể là phân biệt với bướu nguyên phát. Các nốt vệ tinh vi thể không đủ tiêu chuẩn và nên xếp hạng dựa trên bướu nguyên phát.

Hạch vùng (N) - Tiêu chuẩn xếp hạng hạch vùng phân biệt dựa trên hạch có hay không đánh giá lâm sàng hoặc bệnh học. Ký hiệu cN hoặc pN từng được sử dụng phân biệt. Xếp hạng bệnh học được ưa chuộng hơn khi có sẵn.

Hạch vùng bao gồm hạch nách, hạch trong tuyến vú cùng bên, hạch vú trong cùng bên và hạch dưới đòn. Hạch trong tuyến vú có trong mô vú và được mã hóa như hạch nách cho mục đích xếp giai đoạn. Hạch dưới đòn được xếp hạng như hạch vùng. Các di căn đến hạch lympho khác, gồm hạch cổ, hạch đối bên được xếp hạng di căn xa (M1).

Xếp hạng lâm sàng hạch vùng

- cNX** — Hạch vùng không thể đánh giá được (vd: đã lấy đi trước đó).

- cN0 Không có di căn hạch (cả về hình ảnh hoặc khám lâm sàng).
- cN1 Di căn đến hạch nách nhóm I, II cùng bên, di động.

cN1mi** Vi di căn (gần 200 tế bào, >0.2mm, nhưng không lớn hơn 2.0mm).

- cN2 Di căn đến hạch nách nhóm I, II cùng bên dính chặt hoặc giới hạn không rõ trên lâm sàng; hoặc hạch vú trong cùng bên khi không có bằng chứng lâm sàng của di căn hạch nách.

cN2a Di căn hạch nách nhóm I, II cùng bên dính với hạch khác hoặc cấu trúc khác.

cN2b Di căn chỉ các hạch vú trong cùng bên, và không có bằng chứng lâm sàng của di căn hạch nách.

- cN3 Di căn hạch dưới đòn cùng bên (nhóm III) hạch nách có hoặc không có di căn hạch nách nhóm I, II; hoặc hạch vú trong cùng bên với bằng chứng lâm sàng di căn hạch nách nhóm I, II; hoặc di căn hạch dưới đòn cùng bên có hoặc không có di căn hạch vú trong.

cN3a Di căn đến hạch dưới đòn cùng bên.

cN3b Di căn đến hạch nách và hạch vú trong cùng bên.

cN3c Di căn đến hạch trên đòn cùng bên.

*Nhóm cNX hiếm khi được sử dụng trong các trường hợp mà hạch vùng trước đó đã được phẫu thuật lấy đi hoặc không có tài liệu nào về khám lâm sàng hạch nách.

**cN1mi hiếm khi sử dụng nhưng có thể thích hợp trong các trường hợp sinh thiết hạch lính gác được thực hiện trước khi phẫu thuật cắt bỏ bướu (như trong các trước hợp nhất định được điều trị tân hỗ trợ).

Suffixes (sn) & (f) nên được thêm vào ký hiệu N để chú thích việc xác nhận bằng sinh thiết hạch lính gác hoặc FNA/ sinh thiết lõi tương ứng.

Xếp hạng bệnh học hạch vùng

- pNX Hạch vùng không thể đánh giá được (như đã lấy đi trước đó, hoặc không được lấy đi để xét nghiệm bệnh học).
- pN0 Không di căn hạch vùng.

pN0 Không di căn hạch vùng xác định hoặc chỉ các tế bào bướu đơn độc (isolated tumor cells (ITCs).

pN0(i+) Các tế bào ác tính trong hạch vùng không lớn hơn 0.2mm (phát hiện bằng nhuộm hematoxylin & eosin [H&E] hoặc hóa mô miễn dịch bao gồm ITCs).

pN0(mol+) Các dấu hiệu phân tử dương tính (reverse transcription polymerase chain reaction [RT-PCR]), nhưng không có di căn hạch vùng phát hiện bằng mô học hoặc hóa mô miễn dịch.

- pN1 Vi di căn, hoặc di căn 1 - 3 hạch nách, và/hoặc hạch vú trong âm tính/ lâm sàng với di căn đại thể hoặc vi thể phát hiện bằng sinh thiết hạch lính gác.

pN1mi Vi di căn (gần 200 tế bào, >0.2mm, nhưng không lớn hơn 2,0mm).

pN1a Di căn 1 - 3 hạch nách, với ít nhất 1 hạch di căn >2,0mm.

pN1b Di căn hạch lính gác vú trong cùng bên, loại trừ ITCs.

pN1c Kết hợp pN1a & pN1b.

- pN2 Di căn 4 - 9 hạch, hoặc hạch vú trong cùng bên dương tính bằng hình ảnh không có di căn hạch nách.

pN2a Di căn 4 - 9 hạch nách (ít nhất 1 bướu dính chặt >2,0mm).

pN2b Di căn chỉ phát hiện trên lâm sàng hạch vú trong có hoặc không có xác nhận vi thể; với hạch nách âm tính về bệnh học.

- pN3 Di căn ≥10 hạch nách; hoặc hạch dưới đòn (hạch nách nhóm III); hoặc hạch vú trong cùng bên trên hình ảnh với sự hiện diện của ≥1 hạch nách di căn nhóm I, II; hoặc ≥ 3 hạch nách và hạch vú trong với di căn đại thể hoặc vi thể phát hiện bằng sinh thiết hạch lính gác nhưng không phát hiện trên lâm sàng; hoặc hạch dưới đòn cùng bên.

pN3a Di căn ≥10 hạch nách (ít nhất 1 bướu >2,0mm); hoặc di căn đến hạch dưới đòn (hạch nách nhóm III).

pN3b pN1a hoặc pN2a với sự hiện diện của cN2b (hạch vú trong dương tính trên

hình ảnh); hoặc pN2a với sự hiện diện của pN1b.

pN3c Di căn đến hạch trên đòn cùng bên.

Suffixes (sn) & (f) nên được thêm vào ký hiệu N để chú thích việc xác nhận bằng sinh thiết hạch lính gác hoặc FNA/ sinh thiết lõi tương ứng, với không có phẫu thuật lấy hạch lympho sau đó.

Thay đổi trong xếp hạng (N) - Phiên bản lần 8 làm rõ bướu kế cận lớn nhất dính chặt nên xác định pN. Đường kính của vệ tinh dính chặt không được thêm vào.

Hơn nữa, việc làm rõ thêm vào cNX chỉ nên sử dụng khi một vùng hạch được lấy đi và không thể khám bằng lâm sàng hoặc bệnh học. cN0 được quy cho các bướu trong đó khám và hình ảnh hạch, nếu đạt được là âm tính.

Di căn xa (M)

- M0 Không có bằng chứng lâm sàng hoặc hình ảnh của di căn xa (không M0 bệnh học; các xét nghiệm hình ảnh không đòi hỏi để quy cho nhóm cM0).

cM0(i+) Không có bằng chứng lâm sàng hoặc hình ảnh của di căn xa, nhưng có tế bào bướu vi thể hoặc phân tử phát hiện được mà không lớn hơn 0,2mm hiện diện trong máu tuần hoàn, tủy xương, hoặc mô hạch không phải hạch vùng ở một bệnh nhân không có triệu chứng hoặc dấu hiệu của di căn.

- M1 Di căn xa phát hiện được xác định bằng các phương tiện lâm sàng và hình ảnh cổ điển và/ hoặc di căn được chứng minh bằng mô học ≥0,2mm.

Các thay đổi trong xếp hạng di căn (M)

Trong phiên bản lần 8, việc làm rõ thêm vào pM0 không nên được sử dụng. Các trường hợp hoặc cM0 hoặc cM1, và nếu cM1 được xác nhận bằng sinh thiết, sau đó pM1 nên được sử dụng.

Làm rõ xếp hạng sau tân hỗ trợ

Nhóm bệnh học T và N sau tân hỗ trợ (ypT và ypN) dựa trên khối bướu còn tồn dư lớn nhất tại vị trí nguyên phát hoặc hạch di căn tương ứng. Hóa xạ liên quan đến điều trị không bao gồm trong các đo lường này. Nếu nhiều ổ của bướu tồn dư hiện diện ở vị trí bướu nguyên phát, suffix "m" được thêm vào giai đoạn T stage. Nếu ung thư được phân nhóm M1 trước điều trị tân hỗ trợ, hãy còn là M1 sau điều trị, bất kể đáp ứng.

Nhóm giai đoạn giải phẫu: Các nhóm giai đoạn giải phẫu xác định trong Bảng 1.

Các nhóm giai đoạn tiên lượng

Giai đoạn tiên lượng lâm sàng thêm vào cho tất cả các bệnh nhân ung thư vú (Bảng 2). Đó là hệ thống xếp giai đoạn tiên lượng nguyên phát cho bệnh nhân có điều trị tân hỗ trợ hoặc những người không được phẫu thuật. Chúng dựa trên T, N, & M lâm sàng; grade; & HER2 và tình trạng thụ thể nội tiết và không bao gồm thông tin hồ sơ genomic.

Với bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ lúc đầu, giai đoạn tiên lượng bệnh học được xác định. Chúng dựa trên T, N, M bệnh học; grade; HER2 và tình trạng thụ thể nội tiết; và với T1 - T2 N0, ER+, HER2-, kết quả của xét nghiệm genomic.

Hệ thống xếp giai đoạn TNM lần 7

Phiên bản hệ thống xếp giai đoạn TNM trước đó là phiên bản lần 7, có hiệu lực từ 1/1/2010 - 31/12/2017. Hệ thống này dựa trên tỉ lệ sống còn quan sát được của 211. 645 trường hợp ung thư vú trong năm 2001 - 2002 và đưa vào National Cancer Database (Commission on Cancer of the American College of Surgeons and the American Cancer Society). Nó chỉ bao gồm xếp giai đoạn giải phẫu, không kết hợp với các dấu ấn sinh học.

Tóm tắt và các khuyến cáo

Hệ thống xếp giai đoạn (TNM) cho ung thư vú là một hệ thống được chấp nhận toàn cầu sử dụng để xác định giai đoạn bệnh. Phiên bản lần 8 của hệ thống xếp giai đoạn TNM, có hiệu lực từ 1/1/2018 là phiên bản mới nhất và bao gồm các nhóm giai đoạn giải phẫu cũng như các nhóm giai đoạn tiên lượng lâm sàng và bệnh học, trong đó kết hợp với các xét nghiệm dấu ấn sinh học.

Hệ thống xếp giai đoạn TNM cho ung thư vú phân nhóm bướu dựa trên cơ sở của loại bướu nguyên phát (xâm lấn hay tại chỗ) và kích thước (T), sự hiện diện hoặc vắng mặt của hạch vùng (N), và sự hiện diện hoặc vắng mặt của di căn (M). Toàn bộ giai đoạn giải phẫu của bướu (giai đoạn I - IV) tùy thuộc vào sự kết hợp các đặc tính T, N, M riêng biệt.

Hệ thống xếp giai đoạn tiên lượng TNM cho ung thư vú dựa trên sự lan rộng về giải phẫu của bệnh cũng như grade, tình trạng thụ thể nội tiết, HER2 và với những bệnh nhân T1-T 2 N0M0, thụ thể nội tiết dương, HER2-, N-, kết quả của xét nghiệm gen. Nếu xét nghiệm các dấu ấn sinh học này có sẵn, bệnh nhân nên được xếp giai đoạn sử dụng hệ thống xếp giai đoạn tiên lượng. Hệ thống xếp giai đoạn tiên lượng lâm sàng áp dụng cho tất cả các bệnh nhân. Với những bệnh nhân được

phẫu thuật lúc đầu, giai đoạn tiên lượng bệnh học nên được sử dụng.

KẾT LUẬN

Hầu hết sự thay đổi có ý nghĩa là sự thêm vào các nhóm giai đoạn tiên lượng.

Thêm grad, Her2, ER, PR.

Sử dụng bảng phân tích đa gen/ các tình huống đặc biệt.

Các chương cung cấp thông tin quan trọng.

Gđ lâm sàng, bệnh học & sau ĐT tân hỗ trợ.

Xác định kích thước bướu & hạch.

Thông tin về gen hướng dẫn xếp giai đoạn.

Các yếu tố thêm vào khuyến cáo cho chăm sóc lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 373:2005.

KHẢO SÁT CÁC ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC, LÂM SÀNG, BỆNH HỌC VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ Ở BỆNH NHÂN NAM GIỚI

TRẦN NGUYÊN HÀ[1], PHAN THỊ HỒNG ĐỨC[2]

Mục tiêu: *Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, bệnh học và các phương pháp điều trị bệnh nhân carcinôm vú nam.*

Phương pháp: *Báo cáo loạt ca những bệnh nhân nam với chẩn đoán carcinôm vú (ống tuyến hoặc tiểu thùy) điều trị tại BVUB TP. HCM từ 01/01/2018 đến tháng 31/08/2019.*

Kết quả: *Có 07 trường hợp bệnh nhân ung thư vú nam được khảo sát. Trung vị thời gian có triệu chứng là 17,7 tuần (khoảng từ 1-60 tuần). Chỉ có 1 bệnh nhân có mẹ bị ung thư vú. 100% bệnh nhân đến khám vì có bướu ở vú. Trung bình kích thước bướu là 4,14cm (3 - 5cm). Đặc điểm giải phẫu bệnh bao gồm 71,4% các trường hợp là carcinôm ống tuyến vú, 57,1% trường hợp có độ mô học là grad 2. Phân nhóm sinh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu gồm: 28,6% có Luminal B Her2 dương tính và 85,1% có Ki67< 10%. 100% các trường hợp có chỉ định phẫu thuật được phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch. Các trường hợp có chỉ định điều trị hỗ trợ thì hoá trị với phác đồ có taxanes chiếm 60% và không có trường hợp nào sử dụng thuốc trastuzumab, có 2 trường hợp chỉ sử dụng Tamoxifen do bệnh nhân không muốn hóa trị. Có 2 trường hợp bệnh di căn ngay từ đầu được hóa trị, trong đó 1 trường hợp có sử dụng phác đồ Docetaxel - Trastuzumab. 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: *Ung thư vú là một tình trạng hiếm gặp ở nam. Ung thư vú nam thường có các đặc tính sinh học ít ác tính hơn. Các nguyên tắc điều trị chính ở nhóm tuổi này không khác biệt so với ung thư vú nữ trong các nghiên cứu hiện tại, tuy nhiên cần phát triển của điều trị ứng hợp cho nhóm này.*

Từ khóa*: ung thư vú nam*

ABSTRACT

Breast cancer in male: Epidemic, clinicopathological features and treatment

Purpose: *To evaluate the clinical and pathologic features and treatment of breast cancer male patients*

Patients and method: *This is a case series study on 7 male patients diagnosed with breast ductal or lobular carcinoma and treated from 1/1/2018 to 31/08/2019 at HCMC Oncology Hospital.*

Results: *The median duration of disease awareness before hospitalization was 17,7 weeks (range 1 - 60 weeks). Only 1 patient has family history of breast cancer (her mother). 100% of cases presented with a palpable mass of the breast. Mean tumor size at hospitalization was 4,14cm (range 3 - 5cm). On apthological examination, 71,4% of cases were ductal carcinoma and 57,1% of cases were grad 2. On biological subgroup analysis, we found that 28,6% of cases were Luminal B Her2 positive and 85,1% of patients had low Ki67 levels (<10%). 71,4% of patients received surgery initially. Mastectomy was the only procedure (100% of cases). In 5 patients had indicated adjuvant therapy, Taxane-based adjuvant indicated for 60% of patients, but 2 of them only received tamoxifen because they didn't want chemotherapy. 2 cases had metastasis disease had chemotherapy, and one patient had trastuzumab - docetaxel. We couldn't evaluate overall survival of the whole group because of the limitation of time.*

Conclusion*: The incidence of breast cancer in the men is very rare. The biological nature of invasive breast cancer of this group is not very aggressive. In general, the treatment for this group of patients is not different from those applying on breast cancer in women. Patients of this group of age need to be indicated targeted therapy if possible.*

Key words: *Male breast cancer.*

[1] BSCKII. Trưởng Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[2] TS.BS. Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Bác sĩ Điều trị Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú nam là bệnh hiếm gặp. Tại các nước phương Tây, ung thư vú nam chiếm khoảng < 1% trong tất cả các bệnh lý ở vú và <1% trong tất cả các loại ung thư ở nam. Xuất độ ung thư vú nam khoảng/100.000 ca bệnh nam hàng năm. Các nghiên cứu dịch tễ học gần đây cho thấy tần suất ung thư vú nam đang gia tăng đến 1,1% mỗi năm. Tần suất ung thư vú nam thay đổi giữa các nước. Tỉ lệ ung thư vú cao nhất ở Israel (1,08/100.000 người/ năm), thấp nhất tại Đông Nam Á, đặc biệt ở Thái lan (0,14/100.000 người/ năm). Trong hai thập niên vừa qua, đã có nhiều cải thiện trong hiểu biết và điều trị ung thư vú. Tuy nhiên, bệnh lý này thường được chẩn đoán trễ ở nam, ngược lại so với nữ, do tần suất hiếm gặp cũng như thiếu nhận thức ở nam đưa đến phát hiện ở giai đoạn muộn. Các nghiên cứu ngẫu nhiên không thể thực hiện do tần suất thấp và chỉ có một số ít các nghiên cứu tiền cứu trong y văn. Các khuyến cáo điều trị chủ yếu dựa trên các nghiên cứu từ ung thư vú ở nữ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Báo cáo loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân ung thư vú nam được nhập viện điều trị tại BVUB TP. HCM từ 01/01/2018 đến tháng 31/08/2019 với giải phẫu bệnh là carcinôm ống tuyến vú hoặc tiểu thùy.

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 tễ học: Tuổi, nghề nghiệp, nơi cư trú.

Tiền căn cá nhân, gia đình.

Các biến số về lâm sàng: Thời gian khởi bệnh, lý do nhập viện, điều trị trước đó, giai đoạn TNM.

Các biến số về mô bệnh học: Giải phẫu bệnh, ER, PR, Her2, Ki67, FISH, grad mô học, phân nhóm phân tử.

Điều trị: Phẫu trị, hóa trị, xạ trị.

Chấm dứt theo dõi: 30/9/2019.

Tiêu chuẩn xếp loại phân tử theo kết quả hóa mô miễn dịch

Bảng 1. *Phân nhóm phân tử theo kết quả hóa mô miễn dịch*

Phân nhóm phân tử	Hóa mô miễn dịch		
	ER và/ hoặc PR	Her2	Ki67
Luminal A	+	-	< 10%
Luminal B/Her2 -	+	-	>10%
Luminal B/ Her2 +	+	+	Bất kỳ
Her2 +	-	+	Bất kỳ
Tripple negative	-	-	Bất kỳ

Xử lý số liệu

Dùng phần mềm SPSS 17.0 để xử lý số liệu. Khảo sát sống còn bằng phương pháp Kaplan - Meier. Phân tích tương quan bằng phép kiểm Log - rank. Phân tích đa biến bằng phương pháp hồi quy Cox.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm nhóm khảo sát

Trong thời gian từ 2018 - 2019, có 07 bệnh nhân ung thư vú nam 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.

Trung vị thời gian có triệu chứng là 17,7 tuần (khoảng từ 1 - 60 tuần). Chỉ có 1 bệnh nhân (14,3%) có mẹ bị ung thư vú. Không có bệnh nhân nào được ghi nhận có tiền căn ung thư vú trước đó.

100% bệnh nhân đến khám vì có bướu ở vú. Trung bình kích thước bướu là 4,14cm (3 - 5cm).

Bảng 2. *Các đặc điểm dịch tễ học*

Biến số	n (%)
Tuổi	
Lớn nhất	67
Nhỏ nhất	46
Trung bình	55
Tiền căn ung thư vú trước đó	
Có	0 (0)
Không	7 (100)
Tiền căn ung thư khác	1 (14,3) (K giáp)
Tiền căn ung thư vú gia đình	
Ung thư vú ở mẹ hoặc chị em gái	1 (5)
Ung thư vú thành viên khác	0
Không có	19 (95)

Bệnh khác: Cao huyết áp, lao hạch đang điều trị tháng thứ 4.

Bảng 3. *Các đặc điểm lâm sàng*

Biến số	n (%)
Vị trí bướu	
P	3(42,9)
T	4(57,1)
Kích thước bướu	
3cm	2(28,6)
4cm	2(28,6)
5cm	3(42,8)
Kích thước bướu (cm)	
Lớn nhất	5
Nhỏ nhất	3
Trung bình	4,14
pT	
pT2	3(42,9)
pT4	4(57,1)
Tình trạng hạch	
Có di căn	4(57,1)
Không di căn	3(42,9)
pN	
0	3(42,8)
1	2(28,6)
2	2(28,6)
M	
0	5(71,4)
1	2(28,6)

Có 42,9% các trường hợp bướu 5cm lúc chẩn đoán. 2 trường hợp có di căn xa lúc chẩn đoán. Vị trí di căn xa: phổi, màng phổi, hạch trung thất, hạch rốn phổi, xương.

Bảng 4. *Các đặc điểm bệnh học*

Biến số	n (%)
Phân nhóm bệnh học:	
Carcinôm ống tuyến xâm lấn	5 (71,4)
Carcinôm tiểu thùy xâm lấn	1 (14,3)
Các carcinôm xâm lấn khác	1 (14,3) (dạng nhày)
Độ mô học	
I	2 (28,6)
II	4 (57,1)
III	1 (14,3)
Phân nhóm phân tử	
Luminal A	3 (42,8)
Luminal B/Her2 –	2 (28,6)
Luminal B/ Her2 +	2 (28,6)
Her2 +	0 (0)
Tripple negative	0 (0)
ER	
+	7 (100)
-	0 (0)
PR	
+	5 (71,4)
-	2 (28,6)
Her2	
+++/ FISH +	2 (28,6)
-	5 (71,4)
Ki67	
< 10%	6 (85,1)
> 10%	1 (14,3)

71,4% các trường hợp là carcinôm ống tuyến vú, 57,1% grad 2, 42,8% luminal A, 28,6% có Her2 +++ và 85,1% có Ki67< 10%.

Điều trị

Bảng 5. *Điều trị*

Biến số	n (%)
Điều trị lúc đầu	
Phẫu trị	5 (71,4)
Điều trị toàn thân	2 (28,6)
Phẫu trị	
Đoạn nhũ nạo hạch	5 (71,4)
Không PT	2 (28,6)
Hóa trị hỗ trợ	
Có	3 (60)
Không	2 (40)
Hóa trị/ di căn	
Có	2 (100)
Không	0 (0)
Hóa trị tân hỗ trợ	
Có	0 (100)
Không	7 (100)
Phác đồ ĐTHT	
TC	2 (40)

AC-T	1 (20)
Chỉ TAM	2 (40)
Xạ trị	
Có	2 (60)
Không	3 (40)
Điều trị di căn	
Cap-BPPs	1 (50)
Doc-Tras	20 (50)

71,4% được phẫu trị lúc đầu; trong đó 100% được phẫu thuật đoạn nhũ - nạo hạch. Có 3/5 trường hợp được hóa trị hỗ trợ sau mổ với phác đồ AC-T hoặc TC. Có 2 trường hợp không muốn hóa trị sau mổ, được sử dụng Tamoxifen hỗ trợ. Không có trường hợp nào sử dụng thuốc Trastuzumab điều trị hỗ trợ sau mổ.

Có 2 trường hợp bệnh di căn ngay từ đầu, được sử dụng phác đồ Capecitabine-BPPs hoặc Docetaxel-Trastuzumab.

Bảng 6. *Đặc điểm lâm sàng và bệnh học của các bệnh nhân di căn từ đầu*

Kích thước bướu (cm)	Thời gian có triệu chứng	Grad	N	ĐT bước đầu	ER/PR	Her2	Vị trí tái phát/ di căn
5	24	3	1	Hóa trị	+/-	+	Xương, màng phổi
5	60	3	1	Hóa trị	+/-	-	Phổi, hạch trung thất, xương

Tương quan giữa các yếu tố tiên lượng với nhóm phân tử

Bảng 7. *Tương quan giữa kích thướu bướu và thời gian của triệu chứng*

Giai đoạn bướu	Trung vị thời gian có triệu chứng (tuần)	Khoảng (tuần)
T2	12	1 - 52
T4	**30**	8 - 60

p = 0,136

Các trường hợp có trung vị thời gian có triệu chứng 30 tháng có giai đoạn bướu trễ (T4).

Bảng 8. *Tương quan giữa kích thước bướu và nhóm phân tử*

		Luminal			Tổng
		A	B Her2 -	B Her2 +	
Kích thước bướu (cm)	3	1	0	1	2
	4	1	1	0	2
	5	1	1	1	3
Tổng		**3**	**2**	**2**	**7**

p = 0,746.

3 bệnh nhân kích thước bướu 5cm chia đều cho 3 phân nhóm luminal A, luminal B Her2- và luminal B Her2+++.

Bảng 9. *Tương quan giữa độ mô học và nhóm phân tử*

		Luminal			Tổng
		A	B Her2 -	B Her2 +	
Độ mô học	1	1	0	1	2
	2	2	1	1	4
	3	0	1	0	1
Tổng		**3**	**2**	**2**	**7**

p = 0,478

1 bệnh nhân grad 3 có phân nhóm luminal B Her2 +++.

BÀN LUẬN

Dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ

Tại Mỹ và Anh, ung thư vú nam chiếm khoảng 0,5 - 1% trong tất cả ung thư vú được chẩn đoán mỗi năm. Ngược lại, tại Tanzania và nhiều vùng khác của trung tâm châu Phi, ung thư vú nam lên đến 6% trong toàn bộ ung thư vú. Tỉ lệ ung thư vú nam cao hơn tại trung tâm và Đông Phi có thể liên quan đến các bệnh nhiễm ở gan địa phương đưa đến sự cường estrogen hóa.

Cũng như phụ nữ, xuất độ ung thư vú nam tăng theo tuổi, và nam có khuynh hướng gần 5 - 10 năm lớn hơn phụ nữ vào thời điểm chẩn đoán. Xuất độ hàng năm của ung thư vú nam có vẻ đang gia tăng; một báo cáo cho thấy xuất độ tăng 26% trong 25 năm qua.

Ung thư vú nam có vẻ chia sẻ các yếu tố nguy cơ đi kèm với ung thư vú hậu mãn kinh ở nữ. Các

thống kê hệ thống của y văn đã tóm tắt các yếu tố nguy cơ đi kèm với ung thư vú nam, và được liệt kê ở bảng 1. Mặc dù đi kèm với các báo cáo này, phần lớn bệnh nhân ung thư vú nam không có các yếu tố nguy cơ xác định. (bảng 1).

Bệnh sử gia đình và di truyền

Như với ung thư vú nữ, bệnh sử gia đình họ hàng hàng thứ nhất có liên quan với nguy cơ ung thư vú nam gia tăng. Gần 15 - 20% ung thư vú nam có bệnh sử gia đình so với chỉ 7% trong quần thể nam nói chung. Như với trường hợp ung thư vú nữ, 2 gen ung thư vú và ung thư buồng trứng *BRCA1* và *BRCA2*, di truyền nhiễm sắc thể trội, làm gia tăng phần lớn các trường hợp ung thư vú di truyền.

Nguy cơ ung thư vú nam dường như cao hơn với đột biến *BRCA2* hơn là *BRCA1*. Nam di truyền các đột biến tự thân *BRCA2* ước lượng có khoảng 6% nguy cơ tương đối mắc ung thư vú trong suốt đời sống; điều này đại diện nguy cơ gấp 100 lần hơn trong quần thể nam nói chung.

Xuất độ đột biến *BRCA* thay đổi dựa trên chủng tộc và độ mạnh của bệnh sử gia đình. Ở bệnh nhân ung thư vú nam, lên đến 14% có đột biến *BRCA2* phát hiện được; đột biến *BRCA1* rất hiếm gặp, ngoại trừ chủng tộc Ashkenazi Jewish. Một nghiên cứu tìm thấy 4,5% nam Ashkenazi Jewish có ung thư vú có đột biến *BRCA1*. Bởi vì điều này, tất cả bệnh nhân nam được chẩn đoán ung thư vú nên được tư vấn di truyền và xét nghiệm *BRCA* (bảng 3).

Các gen khác ngoài *BRCA* có thể liên quan đến ung thư vú nam: đột biến gen ức chế bướu *PTEN* (hội chứng Cowden), *TP53* (hội chứng Li-Fraumeni), *PALB2*, và gen sửa chữa ghép cặp sai (hội chứng Lynch) tất cả có liên quan đến nguy cơ ung thư vú nam. Tuy nhiên, trong khi các dấu hiệu như vậy có thể làm gia tăng nguy cơ tương đối mắc ung thư vú ở nam ở đột biến xác định (so với nam không có đột biến), nguy cơ tương đối của ung thư vú nam hãy còn thấp. Do đó, không khuyến cáo nhũ ảnh tầm soát hoặc đoạn nhũ dự phòng ở những cá nhân có ảnh hưởng.

Các thay đổi của tỉ lệ estrogen - androgen

Kích thích của estrogen thừa có thể do các liệu pháp nội tiết (như các hợp chất có chứa estrogen hoặc testosterone), suy chức năng gan, béo phì, sử dụng thuốc phiện, bệnh tuyến giáp, hoặc một tình trạng di truyền như hội chứng Klinefelter.

Hội chứng Klinefelter là một tình trạng hiếm gặp từ sự di truyền của thêm một nhiễm sắc thể X. Hội chứng Klinefelter gồm thiểu sản 2 tinh hoàn, nữ hóa tuyến vú, nồng độ gonadotropins trong máu cao (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone), và nồng độ testosterone thấp; hậu quả thực là tỉ lệ estrogen - testosterone cao.

Một vài nghiên cứu dịch tễ thực hiện tập trung vào mối liên quan này do tính hiếm gặp của cả hội chứng Klinefelter và ung thư vú nam. Nghiên cứu cohort lớn nhất trên 3518 nam có tế bao học di truyền được chẩn đoán có hội chứng Klinefelter cho thấy tăng gấp 19 - 58 lần xuất độ và tử vong do ung thư vú một cách tương đối, so với quần thể chung. Các nghiên cứu bổ sung là cần thiết để làm rõ bệnh nhân nam nào có hội chứng Klinefelter có nguy cơ cao mắc ung thư vú và xác đinh các yếu tố nguy cơ tiên đoán có thể, bao gồm các nội tiết nội sinh thay đổi.

Vai trò của tầm soát ung thư vú nam ở bệnh nhân có hội chứng Klinefelter chưa rõ. Mặc dù nhũ ảnh thường quy không được chủ trương cho tất cả bệnh nhân nam có ảnh hưởng, tầm quan trọng của việc giáo dục bệnh nhân, tự khám tuyến vú và thăm khám định kỳ với bác sĩ được nhấn mạnh.

Tình trạng tinh hoàn nguyên phát

Các tình trạng tinh hoàn có liên quan với việc gia tăng nguy cơ ung thư vú nam gồm viêm tinh hoàn, tinh hoàn ẩn, chấn thương tinh hoàn. Trong khi có tinh chất suy đoán, có thể những tình trạng này liên quan với việc sản xuất androgen thấp, đưa đến tỉ lệ estrogen-androgen cao hơn bình thường.

Biểu hiện

Các đặc điểm lâm sàng

Ung thư vú nam điển hình được chẩn đoán ở giai đoạn trễ hơn ung thư vú nữ, hầu hết do thiếu nhận thức rằng ở nam có thể phát triển ung thư vú và thiếu thăm khám tầm soát định kỳ. Tuy vậy, một phân tích cho thấy phần lớn nam được chẩn đoán ở giai đoạn sớm (95%) và chỉ 3,8% được chẩn đoán bệnh di căn mới.

Hầu hết ung thư vú nam thường biểu hiện với một khối chắc, không đau mà thường dưới quầng vú, với ảnh hưởng núm vú từ 40 - 50% các trường hợp. Vú trái thường bị ảnh hưởng nhiều hơn một ít so với vú phải, và < 1% trường hợp có ở 2 bên. Có thể đi kèm với các thay đổi ở da, gồm co kéo núm vú, loét hoặc khối bướu dính chặt vào da hoặc mô bên dưới. Hạch nách thường được sờ thấy ở các trường hợp tiến xa.

Các đặc điểm bệnh học

Mặc dù hầu hết các phân nhóm mô học của ung thư vú ở nữ được thấy ở nam, bệnh nhân ung thư vú nam hiếm được chẩn đoán carcinôma tiểu thùy.

Gần 85 - 90% ung thư vú nam là carcinôm ống tuyến xâm lấn. Ngược lại, carcinôma tiểu thùy chiếm khoảng 1,5% các trường hợp trong loạt 2000 bệnh nhân và chỉ 0,5% trong loạt ca khác, trong khi chúng có lên đến 15% các trường hợp ở nữ. Việc thiếu phân nhóm carcinôm tiểu thùy là do thiếu nang tuyến và tiểu thùy ở tuyến vú nam bình thường, mặc dù điều này có thể được gây ra trong hoàn cảnh kích thích của estrogenic.

Thêm vào các khác biệt trong carcinôm xâm lấn, có nhiều sự khác biệt về xuất độ và các đặc tính lâm sàng của carcinôma ống tuyến tại chỗ (DCIS):

- DCIS chiếm một tỉ lệ cao hơn đáng kể của ung thư vú nữ so với nam (gần 20 so với 7 - 11% tương ứng).

- DCIS ở nam có khuynh hướng xuất hiện ở tuổi lớn hơn, hiện diện thường hơn ở một dạng nhú trong ống, và thường ở grad thấp hơn.

Bệnh Paget và ung thư vú dạng viêm thường hiếm được mô tả ở nam.

Phân nhóm ung thư vú

Như ở phụ nữ hậu mãn kinh, phân nhóm thường gặp nhất của ung thư vú nam là thụ thể nội tiết dương.

Một nghiên cứu toàn cầu hồi cứu các đặc điểm của toàn bộ 1500 bệnh nhân ung thư vú nam với mô có sẵn và tìm thấy 99% có thụ thể nội tiết dương, 81% PR + và 97% AR +. Đánh giá hóa mô miễn dịch từ nghiên cứu này cho thấy 42% là luminal A-like, 42% là luminal B - like, 8,7% HER2+, và 0,3% tam âm.

Có nhiều sự khác biệt về các đặc tính phân tử của ung thư vú liên quan đến cả tuổi và chủng tộc, mặc dù không có vẻ ảnh hưởng các kết quả sống còn. Điều này được cho thấy trong một nghiên cứu ghi nhận ung thư gồm 829 bệnh nhân nam ung thư vú nguyên phát (71, 11, và 7% là người da trắng không phải Mỹ La tinh (non-Hispanic white), Mỹ La tinh, hoặc da màu không phải Mỹ La tinh tương ứng. Các phát hiện chính gồm:

Thụ thể nội tiết dương, HER2-, HER2+, và tam âm được xác định là 82, 15, và 4% trường hợp tương ứng.

Các bệnh nhân trẻ hơn có khuynh hướng được chẩn đoán bướu HER2+.

Bệnh nhân nam da màu không phải Mỹ La tinh có khuynh hướng là ung thư vú tam âm so với người da trắng không phải Mỹ La tinh hoặc Mỹ La tinh (9 so với 3 và 6% tương ứng).

Chẩn đoán và xếp giai đoạn

Tiếp cận bệnh nhân nam có hiện diện một khối nghi ngờ ở vú là tương tự với nữ và bao gồm nhũ ảnh và sinh thiết.

Nhũ ảnh

Nhũ ảnh bất thường trong 80 - 90% bệnh nhân ung thư vú nam và có thể thường phân biệt giữa ác tính và nữ hóa tuyến vú. Trong một nghiên cứu, độ nhạy và độ đặc hiệu của nhũ ảnh được báo cáo là 92 và 90% tương ứng. Các đặc tính hình ảnh học gợi ý ác tính bao gồm sự lệch tâm của núm vú, bờ gai, và các vi vôi hóa. Ngược lại, nữ hóa tuyến vú điển hình xuất hiện như một vùng tròn hoặc tam giác của tăng đậm độ vị trí đối xứng ở vùng sau quầng vú. Trong các trường hợp hiếm, nữ hóa tuyến vú đồng thời có thể che khuất một sang thương ác tính.

Sinh thiết

Sinh thiết bất kỳ một khối nghi ngờ nào để xác định chẩn đoán và để xét nghiệm tình trạng ER, PR cũng như Her2. Mặc dù sinh thiết bằng kim nhỏ (FNA) có thể cung cấp mẫu chẩn đoán trong nhiều trường hợp, tránh sinh thiết mở hoặc phẫu thuật, lên đến 1/4 các mẫu không đủ để chẩn đoán. So với FNA, sinh thiết lõi kim cung cấp một chẩn đoán mô học xác định hơn, tránh mẫu mô không đủ, và thường phân biệt giữa ung thư tại chỗ và xâm lấn. Nếu mô không đủ, sinh thiết mở nên được tiến hành.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt một khối ở vú nam bao gồm:

Nữ hóa tuyến vú

Nữ hóa tuyến vú điển hình hiện diện ở 2 bên, lan rộng đối xứng với giới hạn không rõ. Không như ung thư vú, thường không có bằng chứng của dính chặt thành ngực bên dưới, và không đi kèm với các thay đổi ở da hoặc phì đại hạch nách.

Giả nữ hóa tuyến vú

Ngược lại với nữ hóa tuyến vú, giả nữ hóa tuyến vú hiện diện sự gia tăng trong mô ở vú hơn là mô tuyến, nhìn chung có thể đánh giá được khi khám lâm sàng.

Nhiễm trùng

Bao gồm abscess vú hoặc các nhiễm trùng da khác bao gồm thành ngực. Điển hình, chúng hiện diện như một nhiễm trùng khu trú và đau, thường đi kèm với các triệu chứng toàn thân (như sốt và khó chịu).

Bướu mỡ

Chúng là các khối hình oval chứa mỡ. Bướu mỡ hầu hết là lành tính và hiếm khi có triệu chứng.

Tăng sản mô đệm giả mạch máu

Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) đặc trưng như một sự tăng sinh mô đệm lành tính. Chúng hiện diện hoặc là một khối hoặc dầy lên và trên hình ảnh đặc trưng như một khối không canxi hóa, giới hạn rõ, chắc.

Bướu tế bào hạt

Bướu tế bào hạt thường lành, bướu dưới niêm mạc xuất phát từ tế bào Schwann. Chúng hầu hết có ở khẩu hầu, da, mô dưới da hoặc vú. Các biểu hiện lâm sàng và đánh giá hình ảnh của các bướu này có thể phản ánh ung thư vú xâm lấn. Do đó, chẩn đoán thường đòi hỏi phân tích mô, lấy bằng sinh thiết lõi.

U xơ

U xơ (Fibromatoses hoặc desmoid tumors) là các bướu khu trú tiến triển với khả năng thoái biệt hóa hoặc di căn không rõ. Chẩn đoán đòi hỏi xét nghiệm mô học của mẫu sinh thiết.

Bệnh di căn

Mặc dù hiếm gặp, các di căn từ ung thư nguyên phát khác có thể hiện diện như một khối ở vú. Sinh thiết là cần thiết để loại trừ sang thương nguyên phát so với di căn.

Các bướu hiếm gặp khác có ở nam gồm schwannoma, myofibroblastoma, và hemangiomas. Thêm vào đó, các sang thương vú lành tính khác mà thường thấy ở nữ nên được cân nhắc.

Xếp giai đoạn

Đánh giá chẩn đoán và hệ thống xếp giai đoạn sử dụng trong ung thư vú nam là tương tự với ung thư vú nữ.

Ung thư vú được phân loại dựa theo hệ thống xếp hạng TNM của AJCC.

Như ở nữ, giai đoạn, kích thước bướu và tình trạng hạch nách là các yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng kết quả ung thư vú nam.

Bệnh không di căn

Các khác biệt so với tiếp cận ở nữ

Nhìn chung, tiếp cận ung thư vú nam giai đoạn sớm tương xứng với ở nữ. Tuy nhiện, có một số ngoại lệ đáng chú ý. Đặc biệt:

Nam ung thư vú giai đoạn sớm điển hình được đoạn nhũ hơn là phẫu thuật bảo tồn vú vì thể tích mô vú nhỏ. Tuy nhiên, quyết định giữ 2 chọn lựa này nên tiến hành tương tự như ở nữ. Đặc biệt, nam có mô vú đủ để bảo tồn vú nên được tiến hành chọn lựa này, loại trừ các chống chỉ định, sau đó xạ trị bổ túc.

Với những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương, đề xuất sử dụng tamoxifen hỗ trợ hơn là aromatase inhibitor (AI), có các bằng chứng không đủ cho việc sử dụng AI đơn trị ở nam, và ít tác dụng phụ so với AI và gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa). Với những người có các chống chỉ định sử dụng tamoxifen (như tình trạng tăng đông), một AI với GnRHa có thể sử dụng.

Phẫu thuật

Tiếp cận phẫu thuật cho điều trị ung thư vú nam tương tự như ở nữ và tùy thuộc vào độ rộng của bệnh vào thời điểm chẩn đoán.

Bệnh giai đoạn sớm

Mặc dù không có các nghiên cứu ngẫu nhiên, hầu hết bệnh nhân ung thư vú nam giai đoạn sớm T1 - T2, N0 - N1) được phẫu thuật đoạn nhũ đơn giản hơn là đoạn nhũ và lấy đi cơ ngực. Với bệnh nhân muốn tránh đoạn nhũ, các dữ liệu giới hạn cho thấy phẫu thuật bảo tồn vú là sự lựa chọn thay thế hợp lý, nếu mô vú đủ để đảm bảo đạt được bờ phẫu thuật đầy đủ.

Dữ liệu từ các nghiên cứu hồi cứu so sánh giữa phẫu thuật đoạn nhũ với phẫu thuật tận gốc (có lấy đi cơ ngực) thống nhất cho thấy các tiến trình có kết quả tương tự và tỉ lệ tái phát tại chỗ và kết quả sống còn. Các thông tin trợ giúp cho đoạn nhũ đơn giản có thể thấy từ các nghiên cứu ở nữ cũng thấy kết quả tương tự. Các kỹ thuật đoạn nhũ tiết kiệm núm vú - da nổi lên như các công cụ đáng giá ở ung thư vú nữ, nhưng chưa được khám phá ở nam, có vẻ do những hạn chế của vị trí bướu và liên quan núm vú. Tuy nhiên, các sang chấn tâm lý được mô tả bên dưới cho thấy việc chú ý đến thẩm mỹ ở nam không nên tránh né. Thật sự, tái tạo vú được thực hiện ở nam có vẻ chính xác cho chỉ định này.

Mặc dù hầu hết nam có thể tích mô vú nhỏ, một số có mô vú đủ cho phép phẫu thuật bảo tồn vú. Trong một báo cáo xem lại từ Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), 1541 ca ung thư vú nam được xác định, và hầu hết 20% được điều trị bằng phẫu thuật bảo tồn vú. Trong khi nghiên cứu này không có các kết quả được báo cáo, dữ liệu của SEER sau đó cho thấy phẫu thuật bảo tồn vú là một sự thay thế chấp nhận được cho phẫu thuật đoạn nhũ ở một số bệnh nhân nam. Hơn nữa, một nghiên cứu hồi cứu trên 7 bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn vú sau trung vị 67 tháng không có trường hợp nào tái phát.

Với hầu hết các bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn vú, xạ trị bổ túc là cần thiết. Điều này dựa trên các kết quả thống nhất cho thấy xạ trị bổ túc sau phẫu thuật bảo tồn vú ở nữ được cho là có thuận lợi sống còn. Tuy nhiên, ngoại suy từ các dữ liệu này ở

bệnh nhân nữ lớn tuổi có N-, HR+ được điều trị nội tiết hỗ trợ, chúng tôi đề nghị tình huống lâm sàng tương tự chọn lựa bỏ qua xạ trị. Các dữ liệu ung thư vú nữ cho thấy tiếp cận này đạt được sống còn toàn bộ và tỉ lệ di căn xa tương tự, mặc dù tỉ lệ tái phát tại chỗ cao hơn.

Xử trí hạch di căn

Đánh giá hạch vùng là một phần quan trọng trong phẫu trị ung thư vú như ở nữ. Chúng tôi đồng ý với một hội đồng chuyên gia của ASCO và thấy rằng sinh thiết hạch lính gác (sentinel lymph node biopsy (SLNB)) ở nam trong nhóm có hạch âm tính trên lâm sàng là chấp nhận được.

Mặc dù vai trò của SLNB được thiết lập ở nữ có N- trên lâm sàng, vai trò của nó được chứng minh ít mạnh hơn do sự hiếm gặp của ung thư vú nam. Mặc dù các nghiên cứu lớn thiết lập độ nhạy và độ đặc hiệu của SLNB ở nam có N- trên lâm sàng không được thực hiện, các báo cáo nhỏ hơn cho thấy nó có thể thực hiện được và chính xác. Chẳng hạn như, một báo cáo xem lại các ca hồi cứu 32 bệnh nhân, 19% có hạch lính gác, và không có ca nào tái phát hạch nách tại trung vị theo dõi 30 tháng. SLNB ở nam trở nên được chấp nhận rộng rãi.

Nam có SLNB - không đòi hỏi phải phẫu thuật thêm. Tuy nhiên, vai trò của nạo hạch nách hoàn toàn cho nam có SLNB+ còn bàn cãi. Do thiếu dữ liệu cho vấn đề này, xạ trị bổ túc vùng nách được thực hiện hơn là nạo hạch nách cho những bệnh nhân có 1-2 hạch di căn vi thể.

Bệnh tiến xa tại chỗ

Nam có bệnh tiến xa tại chỗ (T3N0 hoặc giai đoạn III) hoặc ung thư vú dạng viêm được điều trị tương tự như ở nữ. Nên hóa trị tân hỗ trợ vì các nghiên cứu ngẫu nhiên hóa trị tân hỗ trợ sau đó phẫu thuật so với phẫu thuật trước sau đó hóa trị hỗ trợ, được thực hiện chủ yếu ở nữ, chứng minh rằng hóa trị tân hỗ trợ đi kèm với tỉ lệ đáp ứng cao và có khuynh hướng cho phép phẫu thuật bảo tồn mà không ảnh hưởng kết quả sống còn.

Hơn nữa, những bệnh nhân giai đoạn sớm hơn có thể là các ứng cử viên cho điều trị tân hỗ trợ nếu ung thư vú tam âm hoặc HER2+, vì những bệnh nhân này nói chung dù sao đi nữa sẽ được hóa trị tại thời điểm nào đó trong quá trình điều trị, và các phân nhóm này đi kèm với khuynh hướng đáp ứng cao.

Sau khi hoàn tất hóa trị, chúng ta thực hiện đoạn nhũ ở hầu hết các bệnh nhân, cung cấp cho những bệnh nhân có đáp ứng đủ để phẫu thuật dễ dàng. Với những bệnh nhân đáp ứng không đủ, một phác đồ thay thế nên được chọn lựa.

Điều trị hỗ trợ

Như ở nữ, các điều trị hỗ trợ có thể gồm xạ trị, liệu pháp nội tiết, hóa trị và liệu pháp kháng Her2.

Xạ trị

Khi không có dữ liệu chất lượng cao, các chỉ định xạ trị ung thư vú nam tương tự như ở nữ.

Chúng bao gồm các bệnh nhân:

- Có phẫu thuật bảo tồn vú. Những bệnh nhân như vậy được điều trị điển hình với xạ trị toàn bộ vú và có thể bổ túc vào nền bướu và nếu có hạch nách di căn, xạ trị vùng nách.

- Đoạn nhũ với T4 hoặc T3 (đặc biệt nếu đi kèm với diện cắt dương hoặc hạch nách di căn).

Các dữ liệu giới hạn liên quan đến xạ trị bổ túc sau đoạn nhũ ở nam ung thư vú. Trong các loạt ca hồi cứu, xạ trị sau đoạn nhũ để giảm tái phát tại chỗ tại vùng cho ung thư vú nam, nhưng ảnh hưởng lên sống còn thì không rõ. Khi thiếu các dữ liệu chất lượng cao, các khuyến cáo này nên được ngoại suy từ điều trị ung thư vú nữ.

Thêm vào các chỉ định nêu trên, nam được đoạn nhũ và có 1-3 hạch di căn nên được xạ trị bổ túc. Khuyến cáo này được ngoại suy từ các dữ liệu ở nữ với cùng mức độ di căn hạch, khi các thử nghiệm lâm sàng cho thấy xạ trị bổ túc làm giảm nguy cơ tái phát và có thể cải thiện sống còn liên quan đến bệnh. Tuy nhiên, như ở nữ, lợi ích sống còn và tại chỗ tại vùng vừa phải phải được cân nhắc với nguy cơ các độc tính liên quan điều trị.

Điều trị toàn thân

Hóa trị

Các nghiên cứu tiền cứu đánh giá các lợi ích của hóa trị hỗ trợ đặc biệt cho bệnh nhân nam mới được chẩn đoán ung thư vú chưa được thực hiện. Do đó, các hướng dẫn tương tư cho điều trị toàn thân ở bệnh nhân nữ ung thư vú giai đoạn sớm.

Ngoại suy từ các dữ liệu ở nữ, chúng tôi sử dụng 21-gene Recurrence Score (RS) để hướng dẫn quyết định hóa trị hỗ trợ cho nam có HR+, HER2+ có hoặc không có hạch di căn.

Các dữ liệu giới hạn ở nam cho thấy RS có thể xác định nam có HR+ có nguy cơ tái phát thấp không có lợi ích khi hóa trị hỗ trợ. Trong một nghiên cứu hồi cứu 38 bệnh nhân ung thư vú nam có ER+/HER2-, tất cả được đoạn nhũ (và 1 trong số đó được xạ trị bổ túc), và 90% được điều trị nội tiết hỗ trợ, RS thấp (≤ 17) trong 26 trường hợp (68%), trung bình (18 - 30) trong 9 trường hợp (24%), và cao (≥31) trong 3 trường hợp (13%). Hóa trị không thực hiện ở những bệnh nhân có RS thấp, 3 bệnh nhân

(67%) có RS trung bình, và 1 bệnh nhân (33%) có RS cao. Trong toàn bộ nhóm, có 1 tái phát ở bệnh nhân có RS và N+ có hóa trị và điều trị nội tiết hỗ trợ.

Các độc tính của các phác đồ hóa trị tiêu chuẩn cho ung thư vú cũng ít được nghiên cứu ở nam, do đó các chiến lược điều trị và phòng ngừa (như nôn ói và giảm bạch cầu được ngoại suy như ở nữ. Tỉ lệ độc tính tim trong quá trình và sau khi điều trị với anthracycline và kháng HER2 đáng được nghiên cứu thêm ở nam.

Liệu pháp nội tiết

Với nam ung thư vú HR+, khuyến cáo liệu pháp nội tiết sau phẫu thuật hơn là theo dõi, có lợi ích quan sát từ các nghiên cứu ở nữ có HR+ cũng như các bằng chứng tiền cứu ở ung thư vú nam.

Trong số các tác nhân có sẵn, tamoxifen được ưa chuộng hơn AI (khi không có các chống chỉ định với tamoxifen như tình trạng tăng đông], mặc dù một AI với GnRHa là sự thay thế chấp nhận được.

Các bằng chứng hồi cứu cho thấy có cải thiện về sống còn toàn bộ cho bệnh nhân nam có HR+ được điều trị hỗ trợ với tamoxifen. Chẳng hạn như trong một nghiên cứu ghi nhận ung thư gồm 392 bệnh nhân nam có HR+ (84% không có di căn xa), điều trị hỗ trợ với tamoxifen đi kèm với cải thiện sống còn (hazard ratio [HR] 0.4, 95% CI 0.1-0.99). Tương tự, trong một nghiên cứu hồi cứu gồm 135 bệnh nhân nam ung thư vú không di căn, 115 có ER+, 38 được điều trị nội tiết hỗ trợ, điều trị nội tiết đi kèm với cải thiện sống còn toàn bộ (HR 0.45, 95% CI 0.25-0.84). 35/38 bệnh nhân nam được điều trị nội tiết hỗ trợ với tamoxifen.

Không có các dữ liệu đầy đủ trợ giúp cho việc sử dụng AI đơn trị trong điều trị hỗ trợ ung thư vú nam. Nghiên cứu lớn nhất đánh giá sử dụng một AI hoặc tamoxifen trong một phân tích hồi cứu gồm 257 bệnh nhân nam ung thư vú giai đoạn I - III được điều trị với một AI (n = 50) hoặc tamoxifen (n = 207). Với trung vị theo dõi 42 tháng, điều trị với một AI đi kèm với nguy cơ tử vong cao hơn trong suốt quá trình theo dõi so với tamoxifen (32 so với 18% tử vong; HR 1.55, 95% CI 1.13-2.13). Mặc dù các dữ liệu còn hạn chế, chúng trợ giúp cho việc sử dụng tamoxifen hơn là AI trong điều trị hỗ trợ ung thư vú nam.

Một sự giải thích cho sự khác biệt về hoạt tính của AIs ở nam so với nữ hậu mãn kinh là sự sản xuất của estrogen ở tinh hoàn không bị ức chế bởi AI. Sử dụng GnRHa có thể đè nén sự sản xuất này và cải thiện các kết quả khi sử dụng với AIs ở nam. Nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên pha II The Male-GBG54 ở 50 bệnh nhân đánh giá tamoxifen có hay không có GnRHa so với một AI với GnRHa ở bệnh nhân ung thư vú nam. Trong các kết quả ban đầu, AI + GnRHa đi kèm với đè nén 64% mức độ estradiol (so với 35% khi sử dụng chỉ AI theo y văn). Mặc dù không có nhánh chỉ AI trong nghiên cứu này, chúng đã cung cấp các trợ giúp cho việc sử dụng GnRHa, nếu AI sẽ được sử dụng trong phác đồ này.

Dựa trên nền tảng của hỗ trợ Tamoxifen: dài hơn so với ngắn hơn (nghiên cứu ATLAS) ở nữ, trong đó sử dụng tamoxifen 10 năm so với 5 năm, bệnh nhân ung thư vú nam có nguy cơ cao dựa trên các đặc tính của bướu (như grad mô học, pN và kích thước bướu) và với những người dung nạp điều trị là những ứng viên thích hợp cho việc điều trị tamoxifen mở rộng. Với tất cả những người khác, một quyết định có hay không tiếp tục điều trị sau 5 năm nên dựa trên việc cân nhắc từng cá thể về các tác dụng phụ (như bốc hỏa, rối loạn chức năng tình dục).

Mặc dù có thể có lợi ích sống còn từ tamoxifen, nhiều nghiên cứu cho thấy phần lớn các bệnh nhân nam ngưng điều trị trước 5 năm, điều này đi kèm với tiên lượng xấu. Trong một nghiên cứu trên 116 bệnh nhân nam, tỉ lệ tuân thủ giảm từ 65% tại thời điểm 1 năm đến còn 18% trước 5 năm. So với nam còn tuân thủ tamoxifen, tuân thủ thấp đi kèm với tỉ lệ sống còn không bệnh 10 năm thấp hơn (42 so với 73%; p = 0.007) và sống còn toàn bộ (50 so với 80%; p = 0.008). Các yếu tố đi kèm với tuân thủ thấp bao gồm:

- Tuổi ≤60 (HR 1.10, 95% CI 1.01-1.21).
- Thiếu sự trợ giúp xã hội HR 2.45, 95% CI 1.32-4.55).
- Khởi đầu các tác dụng phụ (HR 2.19, 95% CI 1.57-3.04), bao gồm mệt mỏi (1%), lo lắng (20%), rối loạn giấc ngủ (19%), giảm ham muốn (11%), tăng cân (10%).

Dựa trên các kết quả này, các can thiệp là cần thiết để tăng sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân ung thư vú nam để hoàn tất đầy đủ quá trình điều trị tamoxifen.

Tiên lượng

Mặc dù bệnh nhân ung thư vú nam đi kèm với tiên lượng xấu hơn đáng kể so với nữ, hầu hết các báo cáo tạm thời ở cả bệnh nhân ung thư vú nam và nữ được ghép cặp cẩn thận về tuổi lúc chẩn đoán, giai đoạn và grade thì không chứng minh sống còn xấu hơn có ý nghĩa ở nam.

Các nghiên cứu đánh giá sống còn ở bệnh nhân ung thư vú nam:

- Trong một phân tích kết hợp toàn cầu trên 1500 bệnh nhân ung thư vú nam, tại trung vị thời

gian theo dõi 8,2 năm, tử vong 5 năm liên quan ung thư vú cải thiện đều đặn từ 15,1% (1990 - 1995) còn 7,6% (2006- 2010). Ngoài ra, với bệnh nhân ung thư vú thể luminal A, trung vị sống còn toàn bộ là 9,5 so với 8,8 năm ở nhóm luminal B-like/HER2-và 10 năm với nhóm luminal B-like/HER2+.

- Trong một phân tích từ dữ liệu của SEER trên bệnh nhân ung thư vú nam chẩn đoán từ 2005 - 2009, bệnh nhân ung thư vú nam có tiên lượng xấu hơn so với nữ, với nguy cơ tử vong là 41% cao hơn nữ trong cùng thời gian. Tương tự, tỉ lệ sống còn 5 và 10 năm ở bệnh nhân nam (85,1và 72,9% tương ứng) là thấp hơn bệnh nhân nữ (90,2 và 84,6%). Các phát hiện này là tương tự theo phân nhóm chủng tộc và giai đoạn. Một phân tích riêng biệt từ dữ liệu của SEER cũng gợi ý sống còn toàn bộ và sống còn liên quan ung thư vú xấu hơn ở nam so với nữ. Như với nữ, kích thước bướu và có hạch di căn cũng như số lượng hạch là các yếu tố tiên lượng quan trọng với ung thư vú nam. Hai báo cáo gồm 335 và 397 ca ung thư vú nam, tỉ lệ sống còn liên quan bệnh như sau:
  - pN-: 77 và 84%.
  - 1-3 hạch +: 50 và 44%.
  - ≥ 4 hạch+: 24 và 14%.

RS là yếu tố tiên lượng ở nam có thụ thể nội tiết dương, HER2- như ở nữ. Trong một phân tích hồi cứu gồm 3800 bệnh nhân nam ung thư vú có thụ thể nội tiết dương, tỉ lệ sống còn đặc trưng ung thư vú là 99% ở bệnh nhân có RS ≤17, 96% khi RS 18 - 30, 81% khi RS ≥31.

Sự khác biệt về chủng tộc

Như ở nữ, bệnh nhân nam ung thư vú da màu có tiên lượng xấu hơn so với nam da trắng.

Điều này được minh họa trong một báo cáo trên 510 bệnh nhân ≥ 65 tuổi (456 da trắng, 34 da màu) với ung thư vú giai đoạn I - III từ dữ liệu liên kết Medicare/SEER. Điều trị bao gồm đoạn nhũ, hóa trị và xạ trị trong 94, 28, và 29% nam tương ứng.

So với nam da trắng, nam da màu có khuynh hướng bệnh ở giai đoạn tiến xa có ý nghĩa (24 so với 9% ở giai đoạn III) và kích thước bướu lớn hơn. Hơn nữa, có một khuynh hướng không có ý nghĩa thống kê ở nam da màu có N+ (45 so với 34%) và bướu biệt hóa kém (44 so với 32%), HR+ ít hơn (56 v so với 72%), và các điểm bệnh đi kèm nhiều hơn 0 (53 so với 38%). Bệnh nhân nam da màu có gần 50% ít có khuynh hướng đi khám bác sĩ nội khoa ung thư và nhận hóa trị, nhưng các khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Sau khi hiệu chỉnh với các yếu tố lâm sàng, dịch tễ học, các yếu tố liên quan điều trị, bệnh nhân nam da màu có nguy cơ tử vong tăng gấp 3 lần so với nam da trắng. Tỉ lệ sống còn 5 năm là 66 và 90% tương ứng.

Các vấn đề với bệnh nhân sống sót

Theo dõi sau điều trị

Nhìn chung, nam điều trị ung thư vú nên được theo dõi sau điều trị như ở nữ. Tuy nhiên, có hay không có vai trò của nhũ ảnh thì không rõ. Trong khi các dữ liệu giới hạn cho thấy những bệnh nhân này có nguy cơ ung thư vú đối bên gia tăng. Do đó, vai trò của tầm soát ở nam có tiền căn ung thư vú thì không chắc chắn, và việc quyết định nên dựa trên sự tham khảo ý kiến bệnh nhân và các giá trị.

Như ở nữ, những bênh nhân này cũng có nguy cơ có các bệnh lý ác tính khác. Điều này được thấy trong một nghiên cứu gồm dữ liệu trên 3400 bệnh nhân nam ung thư vú còn sống sót, trong đó 12,5% phát triển ung thư thứ hai. Loại bệnh thường gặp nhất là đường tiêu hóa, tụy, ung thư da không phải melanôm, ung thư tiền liệt tuyến.

Các tác dụng phụ về thể chất và tâm lý

Các nghiên cứu nhỏ cho thấy các độc tính là thường gặp ở nam khi sử dụng tamoxifen, và đây là một trong các lý do chính cho tỉ lệ ngưng điều trị nội tiết ở nam cao.

Quản lý các tác dụng phụ của liệu pháp nội tiết như bốc hỏa và rối loạn chức năng tình dục thì không rõ ở nam, do đó các chiến lược thường được ngoại suy từ những gì đã được chứng minh có hiệu quả trên các bệnh nhân ung vú nữ sống sót sau điều trị (như bốc hỏa) và quần thể nam nói chung (cho rối loạn chức năng tình dục).

- Các chọn lựa cho bốc hỏa gồm các chọn lựa không nội tiết tương tự được cung cấp cho bệnh nhân nữ có tiền căn ung thư vú, như các ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) mà không ảnh hưởng đến chuyển hóa của tamoxifen (như venlafaxine).

- Nhìn chung, rối loạn chức năng tình dục ở bệnh nhân ung thư vú nam được điều trị tương tự như ở nam không bị ung thư vú, mặc dù tránh dùng testosterone, vì cơ chế chuyển hóa của testosterone thành estrogen có thể kích thích mô vú. Phosphodiesterase-5 inhibitors có thể được sử dụng cho bệnh nhân nam có rối loạn chức năng cường dương.

Ít có kinh nghiệm của nam sau ung thư vú. Tuy nhiên vấn đề liên quan liệt dương và các rối loạn tâm lý dường như trở thành chủ đề thường gặp. Trong một nghiên cứu trên 160 bệnh nhân nam ung thư vú có trung vị 2,9 năm từ khi chẩn đoán, các vấn đề tâm lý gồm:

• Trầm cảm và lo âu có ý nghĩa (đo lường với Hospitalized Anxiety and Depression Scale) có ở 1 và 6%.

• Rối loạn tâm lý có ý nghĩa cao hơn ở nam có đoạn nhũ, những người này trải nghiệm các triệu chứng đồng thời và không lập gia đình.

• Các rối loạn liên quan đến ung thư có liên quan có ý nghĩa với tuổi trẻ hơn, hình ảnh bản thân thay đổi, tiếp nhận các kích ứng cao hơn do việc giảm khả năng sinh lý, đau, sợ hãi, và không chắc chắn về tương lai.

Bệnh di căn

Tiếp cận

Tiếp cận với bệnh nhân ung thư vú nam di căn hoặc tiến xa là tương tư với nữ.

• Hóa trị ở nam với cách tương tự như ở nữ, cho các ứng viên phù hợp.

• Với nam có HER2+, kết hợp với các tác nhân kháng HER2 trong chiến lược điều trị được khuyến cáo như ở nữ.

• Với những bệnh nhân di căn, HR+, HER2-, liệu pháp nội tiết thường được thực hiện. Tuy nhiên, khi bệnh tiến triển nhanh hoặc di căn tạng lan rộng, hóa trị được ưa thích hơn.

• Mặc dù các dữ liệu là hỗn hợp liên quan đến lợi ích sống còn cho các điều trị tại chỗ ở ung thư vú di căn, chúng có thể thích hợp cho một số bệnh nhân nam, trong các tình huống lâm sàng tương tự như nữ.

Các cân nhắc đặc biệt cho bệnh có HR+

Với nam có HR+, ung thư vú tiến xa, gợi ý liệu pháp nội tiết nội khoa. Mặc dù cắt 2 tinh hoàn đem lại tỉ lệ đáp ứng là 32 và 67%, người ta ưa thích các chọn lựa nội khoa đem lại tác động sinh lý và tâm lý hơn cắt tinh hoàn 2 bên.

Các khác biệt so với tiếp cận bệnh nhân nữ hậu mãn kinh như sau:

• Tamoxifen là tác nhân được ưa thích ban đầu cho nam có ung thư vú di căn, HR+ hơn là ức chế aromatase (AIs), là tác nhân thường được lựa chọn hơn ở nữ hậu mãn kinh.

• Với bệnh nhân nam tiến triển khi hoặc trong 12 tháng hỗ trợ tamoxifen, người ta đề nghị AI kết hợp với GnRHa, có hay không có liệu pháp nhắm trúng đích, như cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors. Tiếp cận này được tiến hành trên nữ hậu mãn kinh, trong đó GnRHa không được thực hiện điển hình.

Trên 80% bệnh nhân ung thư vú nam có HR+ sẽ đáp ứng với tamoxifen; tuy nhiên, nam có HR-sẽ không có lợi ích điều trị.

Bất kỳ các điều trị dưới đây là những lựa chọn hợp lý cho nhưng bệnh nhân tiến triển hoặc có chống chỉ định với tamoxifen, như là một phần của một thử nghiệm lâm sàng.

• **AIs với GnRHa** - Vì AIs không giảm sản xuất estrogens từ tinh hoàn, nên sử dụng GnRHa đồng thời với AI. Nghiên cứu trường hợp ca về đáp ứng với AI kết hợp GnRHa đã được báo cáo, một trong số đó là một bệnh nhân có bệnh di căn tiến triển sau cả AI đơn trị và GnRHa đơn trị trước đó có đáp ứng với phối hợp 2 thuốc. Một báo cáo tổng hợp khác về điều trị AI đơn chất hoặc kết hợp với GnRHa ở 23 bệnh nhân nam cho thấy có đáp ứng một phần ở 26,1% và bệnh ổn định ở 56,5%.

Đáp ứng với AIs đơn chất đã có báo báo, mặc dù người ta vẫn ưa chuộng việc tránh AI đơn trị vì các lý do nêu trên.

• **Thêm tác nhân nhắm trúng đích**: - Ức chế CDK 4/6 và everolimus được chứng minh có hoạt tính ở bệnh nhân nữ khi phối hợp với liệu pháp nội tiết, nhưng việc sử dụng ở bệnh nhân nam thì chưa được nghiên cứu nhiều. Một báo cáo trường hợp ca điều trị bước 4 với letrozole và palbociclib ở nam ung thư vú di căn có ER+, HER2-có bệnh ổn định tại thời điểm 4 tháng sau điều trị. Hai báo cáo trường hợp ca bệnh nhân nam đã điều trị nhiều trước đó, sử dụng everolimus cho thấy có đáp ứng đáng kể với điều trị, mặc dù 1 bệnh nhân phải ngưng điều trị sau 4 tháng do viêm niêm mạc. Người ta sử dụng ức chế CDK 4/6 kết hợp với AI và GnRHa ở bệnh nhân nam tiến triển sau tamoxifen hoặc có chống chỉ định với tamoxifen. Hơn nữa, đó là lý do hợp lý cân nhắc sau đó everolimus kết hợp với AI và GnRHa ở bệnh nhân nam.

• Fulvestrant - Dữ liệu liên quan vai trò của fulvestrant hạn chế. 2 báo cáo trường hợp có tổng cộng 7 bệnh nhân nam có đáp ứng một phần và bệnh ổn định trong 3 ca (một ca kéo dài 22 tháng. Một báo cáo tổng hợp trên 23 bệnh nhân nam sử dụng fulvestrant điều trị bước 1, 2, 3 cho bệnh di căn có tỉ lệ đáp ứng một phần là 26%, và 48% có bệnh ổn định.

• **Các bước điều trị nội tiết sau đó:** Nam đáp ứng với một loại điều trị nội tiết có khả năng đáp ứng với việc sử dụng các nội tiết sau đó. Nhiều liệu pháp nội tiết (như aminoglutethimide, megestrol acetate, androgens, antiandrogens, corticosteroids, cyproterone acetate, estrogens) có tỉ lệ đáp ứng 50 - 70% ở bệnh nhân có ER+. Tuy nhiên, các tác dụng phụ có khuynh hướng ít hơn so với tamoxifen, và

hầu hết ít được nghiên cứu ở nam. Do đó, chúng được để dành cho các bước sau đó.

KẾT LUẬN

Ung thư vú ít gặp ở nam hơn nữ. Nam có khuynh hướng bệnh ở tuổi lớn hơn nữ.

Sinh thiết là cần thiết để xác định chẩn đoán và xét nghiệm HR và Her2, cần thiết để chọn lựa điều trị.

Hầu hết nam ung thư vú giai đoạn sớm được phẫu thuật đoạn nhũ hơn là cắt tuyến vú một phần do mô vú giới hạn. Tuy nhiên, với nam có mô vú đủ là ứng viên cho phẫu thuật bảo tồn vú, hoặc đoạn nhũ hoặc phẫu thuật bảo tồn vú là các chọn lựa thích hợp. Với nam có phẫu thuật bảo tồn vú, khuyến cáo xạ trị bổ túc. (grad lB)

Như với nữ, đánh giá việc nạo hạch nách là cần thiết:

- Với các bệnh nhân không có hạch nách trên lâm sàng, cần sinh thiết hạch lính gác thay vì tất cả đều nạo hạch nách. (Grade 2B).
- Với nam có hạch nách trên lâm sàng và có bằng chứng hạch lính gác trên đại thể, khuyến cáo nạo hạch nách toàn bộ. (Grade 1B).
- Với nam đã được sinh thiết hạch lính gác và có hạch di căn vi thể, khuyến cáo tiếp cận tương tự như ở nữ.

Như với nữ, nam có bệnh tiến xa (T3 hoặc T4) và/hoặc ≥ 4 hạch nách, khuyến cáo xạ trị sau mổ thành ngực và hạch vùng (**Grade 1B**). Với nam có 1-3 hạch nách, quyết định xạ trị tương tự như ở nữ. Bất kể trường hợp nào, nam có bất kỳ hạch nách di căn nên được gặp bác sĩ xạ trị để thảo luận nguy cơ và lợi ích của xạ trị.

Tiếp cận điều trị toàn thân (như hóa trị và/hoặc kháng Her2) cho nam với ung thư vú mới chẩn đoán tương tự như ở nữ.

(**Grade 2C**), đem lại bằng chứng không đầy đủ trợ giúp cho việc sử dụng AI đơn trị ở nam. Khuyến cáo sử dụng tamoxifen hỗ trợ hơn là một AI với gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) (**Grade 2C**), có dung nạp tốt hơn. Tuy nhiên, với những bệnh nhân có chống chỉ định với tamoxifen (như tình trạng tăng đông), một AI với GnRHa là một thay thế hợp lý.

Với nam có bệnh di căn, khuyến cáo sử dụng tamoxifen hơn là một AI có hay không có GnRHa (**Grade 2C**), có dung nạp và kinh nghiệm nhiều hơn với tamoxifen trong ung thư vú nam. Tuy nhiên, có thể cân nhắc AI với GnRHa là thay thế hợp lý cho tamoxifen hoặc các bước kế tiếp sau khi bệnh tiến triển với tamoxifen.

Mặc dù bằng chứng cho cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors, fulvestrant, và everolimus có hạn chế ở nam, người ta phối hợp các tác nhân này sau khi tiến triển với tamoxifen, sử dụng cách tiếp cận tương tự như ở nữ. Khi sử dụng một AI (với có hoặc không có tác nhân nhắm đích), sử dụng một GnRHa để ức chế sản xuất estrogen của tinh hoàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68:7.
2. White J, Kearins O, Dodwell D, et al. Male breast carcinoma: increased awareness needed. Breast Cancer Res 2011; 13:219.
3. Giordano SH. Breast Cancer in Men. N Engl J Med 2018; 378:2311.
4. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? Breast Cancer Res Treat 2004; 83:77.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67:7.
6. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. Int J Cancer 1993; 53:538.
7. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, Robertson JF. Male breast cancer: a review of clinical management. Breast Cancer Res Treat 2007; 103:11.
8. Rudlowski C. Male Breast Cancer. Breast Care (Basel) 2008; 3:183.
9. Thomas DB. Breast cancer in men. Epidemiol Rev 1993; 15:220.
10. O'Malley CD, Prehn AW, Shema SJ, Glaser SL. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. Cancer 2002; 94:2836.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ VÚ NAM GIỚI TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN HÀ NỘI

NGUYỄN THÀNH VINH[1], LÊ VĂN THẮNG[2]

TÓM TẮT

Ung thư vú ở nam giới là một trong những bệnh hiếm gặp trên thế giới, qua thống kê cho thấy tỷ lệ mắc và chết ít hơn 1% trong tổng số ung thư ở nam giới. Nguy cơ mắc ung thư vú ở nam tăng theo tuổi, và tuổi trung bình được chẩn đoán muộn hơn ung thư vú ở nữ khoảng 10 năm (67 đến 71 tuổi). Thời gian ủ bệnh kéo dài khoảng từ 1 - 8 tháng đối với các nước phương tây, và 12 - 15 tháng đối với châu Á và châu Phi. Chúng tôi xin trình bày một trường hợp nam 63 tuổi với u vú trái. Sau kiểm tra, bệnh nhân đã được phẫu thuật lấy u và vét hạch nhóm I và II. Mô bệnh học là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập.

GIỚI THIỆU BỆNH ÁN

Một bệnh nhân nam 63 tuổi đi khám tại bệnh viện đại học Sains Malaysia vì khối u vú trái. Bệnh nhân đã thấy khối u vú 20 năm nay nhưng chỉ khám và điều trị khi u cứng chắc được 3 tháng trước khi đến viện.

Khối u không đau, vị trí ở 1/4 dưới trong bên vú trái, u đường kính 2cm, u có tính chất chắc và không dính da. Khám không thấy chảy dịch núm vú, không sờ thấy hạch nách. Kết quả chọc tế bào là ung thư biểu mô. Trước phẫu thuật, Xquang ngực không thấy di căn phổi, siêu âm ổ bụng không thấy tổn thương di căn gan. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách nhóm I và II.

Mô bệnh học là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, với diện cắt âm tắc, ER/PR dương tính, và hạch nách âm tính. Chụp CT không thấy tái phát tại chỗ hoặc di căn xa và sau đó bệnh nhân được theo trong nhóm đội ngũ bác sỹ ung thư.

Hình 1: Sau phẫu thuật cắt toàn bộ vú.

Hình 2: Mô bệnh học.

BÀN LUẬN

Ung thư vú của nam là hiếm gặp và tỷ lệ ít hơn 1% trong bệnh ung thư vú, nhưng tỷ lệ mắc đang tăng. Không giống với ung thư vú của nữ giới, nam giới tuổi hay gặp là từ 67 - 71 tuổi, muộn hơn khoảng 10 năm so với ung thư vú ở nữ.

Trong dịch tễ học, khác với nghiên cứu về ung thư vú ở nữ giới, có rất ít thông tin về ung thư vú ở nam giới. Một nghiên cứu gần đây đã đưa ra rằng ung thư vú ở nam, như ở nữ, có thể do nguyên nhân hormon nội tiết, sự giảm androgen và tăng estrogen.

Những yếu tố nguy cơ ung thư vú ở nam bao gồm hội chứng Klinefelter, tinh hoàn lạc chỗ, viêm tinh hoàn, chấn thương tinh hoàn, đã cắt tinh hoàn, dậy thì muộn, vô sinh. Phì đại tuyến vú ở nam không phải là một yếu tố nguy cơ của ung thư vú ở nam. Tương tự như ung thư vú nữ, tia bức xạ cũng là nguyên nhân gây ung thư vú ở nam. Khoảng 20 đến 30% ung thư vú ở nam có yếu tố gia đình. Những đột biến trong BRCA1 là rất hiếm ở những bệnh nhân ung thư vú nam, nhưng có mối quan hệ giữa ung thư vú nam với BRCA2 đã được đưa ra.

Những dân tộc khác nhau trong tỷ lệ ung thư vú có thể cung cấp bằng chứng về sự phát triển của bệnh. Theo dữ liệu Israel đưa ra tỷ lệ ung thư vú ở nam và nữ: tỷ lệ cao nhất là những người Do Thái sinh ra ở Israeli, thấp hơn những người Do Thái sinh ra ở châu Phi hoặc Ấn Độ, và thấp nhất ở những người không phải Do Thái. Tuổi trung bình biểu hiện bệnh hầu hết là quanh 60 nhưng có thể gặp từ 12 đến 90 tuổi. Biểu hiện triệu chứng trước khi được chẩn đoán có thể từ 1 đến 8 tháng.

Khối u không đau thường thấy rõ ở khoảng 13% đến 90% bệnh nhân. Những thay đổi phức tạp trong núm vú xuất hiện lên đến một phần ba những bệnh nhân như tụt núm vú, loét đầu vú, phù nề núm vú. Chảy dịch lẫn máu gặp trong khoảng 75% của trường hợp ác tính. Chảy dịch bất thường xuất hiện khoảng 15% bệnh nhân. Loét da chiếm khoảng 27% trường hợp.

Ung thư vú của nam biểu hiện về sinh học giống với ung thư vú của nữ nhưng có một vài sự khác

[1] ThS. Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội
[2] BS. Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội

nhau cơ bản về mô bệnh học. Chúng có nguồn gốc hầu hết từ ống dẫn sữa như vú nam bình thường bao gồm ống dẫn sữa duy nhất và không có các tiểu thùy. Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm phần lớn trong ung thư vú của nam (84% đến 94%). Cả ung thư thể ống và ung thư thể tiểu thùy của vú ở nam ít gặp hơn ở nữ. Ung thư thể tiểu thùy tại chỗ vô cùng hiếm gặp (chiếm duy nhất 1% các trường hợp) bởi vì sự vắng mặt của những thể tiểu thùy tận cùng trong vú nam. Có 90% ER dương tính, và 81-96% PR dương tính trong ung thư vú ở nam giới.

Khám lâm sàng tiếp tục là chìa khóa trong đánh giá khối u một cách dễ dàng ở nam. Trên siêu âm, một khối giảm âm với đường viền bất thường thấy rõ. Những đặc điểm chính trong chụp Xquang tuyến vú ở nam có một khối u, dưới quầng vú hoặc lệch so với núm vú và hầu hết được xác định rõ đường viền. Những vi vôi hóa ít gặp hơn so với nữ, và thô ráp hơn trong hình ảnh. Chọc tế bào, sinh thiết kim vào khối u hoặc sinh thiết mở lấy u là cần thiết cho chẩn đoán.

Phương pháp phẫu thuật chính là cắt toàn bộ vú và vét hạch nhóm I và II. Phương pháp này bao gồm cắt toàn bộ một bên vú, vét hạch nách nhóm I và II. Bởi vì gần như toàn bộ những ung thư vú ở nam diện cắt phẫu thuật sâu, lớp cân của cơ ngực nên được bộc lộ rộng hơn lớp cơ ngực trong suốt cuộc mổ. Với những bệnh nhân có thành ngực dày bị ảnh hưởng, một phần của cơ ngực nên được cắt bỏ.

Hóa chất bổ trợ cùng với những thuốc ung thư khác có hiệu quả tốt cho bệnh nhân ung thư vú di căn hạch. Một bài báo cáo từ trung tâm ung thư M.D Anderson của trường đại học Texas nghiên cứu 11 bệnh nhân ung thư vú ở nam giai đoạn II và III đã được điều trị phác đố FAC (5-fluoruracil, doxorubicin, và cyclophosphamide) hoặc CMF (cyclophosphamide, methotrexate, và 5-fluorouracil) có 64% (7 bệnh nhân) sống không bệnh sau theo dõi trung bình 52 tháng.

Vì ung thư vú ở nam hầu hết là vị trí trung tâm, xạ trị bổ trợ vào vùng hạch nách như trong ung thư vú của nữ. Những chỉ định xạ trị sau mổ cơ bản dựa theo nguyên tắc của ung thư vú ở nữ. Xạ trị thường được chỉ ra khi có nguy cơ tái phát sau phẫu thuật và điều trị hệ thống trên 15% hoặc 20%. Đặc tính về bệnh học tiên lượng khả năng tái phát tại chỗ trên 15% khi (1) bệnh ở T3 hoặc T4; (2) có 4 hoặc nhiều hơn 4 hạch di căn. Với nữ giới, xạ trị đạt được giảm tái phát tại chỗ 2/3, và cải thiện được thời gian sống thêm trong những bệnh nhân được chọn.

Ung thư vú có yếu tố thụ thể nội tiết dương tính ở nam hay gặp hơn ở nữ, và xấp xỉ khoảng 80% ung thư vú ở nam có thụ thể nội tiết dương tính. Vì vậy liệu pháp hormon có một vai trò quan trọng trong điều trị ung thư vú ở nam. Với nam giới, Tamoxifen là liệu pháp hormon chính trong ung thư vú. Trong nhóm nhỏ, tỷ lệ đáp ứng với tamixifen ở nam trong giai đoạn bệnh di căn là từ 25% đến 80%, tùy thuộc vào bệnh nhân trước đó đã được phẫu thuật cắt tinh hoàn hay không và có thụ thể nội tiết dương tính hay không.

Không như trong nữ giới, sử dụng ức chế men asomatase trong nam giới (anastrozole, letrozole, và exemestane) có thể là không hiệu quả bởi vì estrogen được tạo ra qua tinh hoàn là độc lập với aromatase và tính được khoảng 20% lượng estrogen. Còn lại 80% lượng estrogen ở nam giới là chuyển hóa androgen qua men aromentase.

Những yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng nhất là kích thước u, độ mô bệnh học, tính chất hạch và giai đoạn. Vì phát hiện muộn; nam giới được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn tiến triển nhiều hơn ở nữ giới. Những vị trí di căn là giống với nữ giới và bao gồm xương, phổi, gan, não và những vị trí khác. Thời gian sống trung bình từ khi phát hiện bệnh ở giai đoạn di căn là khoảng 26.5 tháng.

Tóm lại, sàng lọc ung thư vú nam không được thực hiện vì tỷ lệ rất thấp trong cộng đồng. Tuy nhiên, vì thiếu hiểu biết, những bệnh nhân thường phát hiện muộn cùng với trì hoãn điều trị, và kích thước u lớn dẫn đến tỷ lệ mắc và chết tăng lên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. PGS.TS Nguyễn Bá Đức, Bệnh ung thư vú, 2003.
2. PGS.TS Nguyễn Văn Hiếu, Điều trị Phẫu thuật Bệnh Ung Thư, 2010.
3. Goodman, M. T., Tung, K. H., Wilkens, L. R. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. Cancer Causes Control, 2006; 17(2): 127-36.
4. Lanitis, S., Rice, A. J., Vaughan, A., Cathcart, P, Filippakis, G., Al Mufti, R., Hadjiminas, D. J. Diagnosis and management of male breast cancer. World J Surg, 2008; 32 (11): 2471-6.
5. De los Santos, J. F. & Buchholz, T. A. Carcinoma of the male breast. Curr Treat Options Oncol, 2000; 1 (3): 221-7.
6. Agrawal, A., Ayantunde, A. A., Rampaul, R. & Robertson, J. F. Male breast cancer: a review of clinical management. Breast Cancer Res Treat, 2007; 103 (1), 11-21.
7. Volm, M. D. Male breast cancer. Curr Treat Options Oncol, 2003; 4 (2):159-64.

KẾT QUẢ SINH THIẾT VÚ CÓ HỖ TRỢ HÚT CHÂN KHÔNG DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM TRONG CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG TUYẾN VÚ KHÔNG SỜ THẤY BIRADS 3, 4, 5

HUỲNH QUANG KHÁNH[1], TRẦN MINH QUÂN[2], NGUYỄN VĂN KHÔI[3]

TÓM TẮT

Theo thống kê của Globocan 2018: *Ung thư vú đứng hàng thứ nhất trong các ung thư thường gặp ở phụ nữ, với số lượng bệnh nhân ngày càng tăng và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở phụ nữ. Năm 2018, ước tính có 2,1 triệu trường hợp bệnh nhân mới mắc chiếm 24,2%, tỉ lệ tử vong 15%.*

Lấy mẫu mô học: dựa trên sinh thiết lõi-kim, sinh thiết mở, sinh thiết có hỗ trợ hút chân không[(5)]. Sinh thiết mở là tiêu chuẩn vàng nhưng sinh thiết có hỗ trợ hút chân không cho phép chỉ đưa kim vào một lần có thể lấy nhiều mẫu cho chẩn đoán và lấy toàn bộ tổn thương dưới hướng dẫn siêu âm.

Mục tiêu: *Chúng tôi xác định vai trò sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán tổn thương tuyến vú không sờ thấy Birads 3, 4, 5.*

Phương pháp nghiên cứu: *Chúng tôi mô tả loạt 67 trường hợp tổn thương vú không sờ thấy đã được sinh thiết có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm cho mục đích chẩn đoán tại khoa Tuyến Vú bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2018 đến tháng 05/2019.*

Kết quả: *Có 67 bệnh nhân với 85 tổn thương vú không sờ thấy với BI-RADS 3, 4 hoặc 5, chúng tôi sử dụng sinh thiết có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm với mục đích chẩn đoán. Trong đó có 7 trường hợp (10,4%) tổn thương ác tính (ung thư ống tuyến xâm nhập 2 trường hợp; ung thư vú dạng nhầy 2 trường hợp; bướu diệp thể giáp biên 2 trường hợp; tăng sản ống tuyến không điển hình: 1 trường hợp), 78 trường hợp (89,6%) tổn thương lành tính (u sợi tuyến 42 trường hợp; thay đổi sợi bọc tuyến vú 22 trường hợp; bệnh tuyến xơ hóa 4 trường hợp, bướu diệp thể lành 1 trường hợp, mô vú viêm mạn 3 trường hợp, tăng sản ống tuyến điển hình 4 trường hợp, tăng sản nhú trong lòng ống 2 trường hợp). Các trường hợp tổn thương ác tính chúng tôi thực hiện phẫu thuật cắt rộng u vú và tái tạo lại vú sau đó hội chẩn điều trị hóa trị, xạ trị hay nội tiết…Chúng tôi sử dụng kim 8G cho các tổn thương lớn hơn 15mm, kim 10G cho những tổn thương nhỏ hơn 15mm. Kích thước u trung bình 15mm (từ 5 - 30mm). Số mẫu trung bình lấy được 12 mẫu (từ 6 - 25 mẫu).Thời gian thực hiện thủ thuật trung bình 11 phút (từ 4 - 20 phút), không có trường hợp nào cần phải chuyển mổ do tai biến. Thời gian nằm viện trung bình 1,2 ngày (1 - 2 ngày).*

Theo dõi: *Có 2 trường hợp bị máu tụ và kết quả cải thiện sau 1 tuần.Tất cả bệnh nhân hài lòng với kết quả thẩm mỹ. Với những bệnh nhân ung thư vú (7 trường hợp) chúng tôi có hội chẩn ung bướu: phẫu thuật cắt rộng u vú và tái tạo lại vú sau đó hội chẩn điều trị hóa trị, xạ trị hay nội tiết… Tất cả các trường hợp u lành chúng tôi theo dõi mỗi 6 tháng với siêu âm hay nhũ ảnh, cho đến nay chưa phát hiện bất thường hay dấu hiệu ác tính.*

Kết luận: *VABB dưới hướng dẫn siêu âm có vai trò quan trọng trong lấy mẫu chẩn đoán ở những tổn thương vú BI-RADS 3, 4 hoặc 5 đặc biệt là các tổn thương không sờ thấy trên lâm sàng. Tỉ lệ phát hiện tổn thương ác tính 10,4% với các tổn thương vú không sờ thấy trên lâm sàng. Đây là kỹ thuật đơn giản, ít biến chứng. Đối với tổn thương lành tính VABB có giá trị điều trị lấy hết thương tổn, an toàn, ít tai biến.*

SUMMARY

Results of ultrasound - guided vacuum-assisted biopsy in diagnosis lesions non palpable of breast with birads category 3, 4 or 5

According Globocan 2018: *Breast cancer ranks the most common cancer in women, with the number of patients is increasing and also the leading cause of death from cancer in women. In 2018, an estimated 2.1*

[1] TS.BS. Trưởng Khoa Tuyến Vú - Bệnh viện Chợ Rẫy

[2] BSNT Bộ môn Ngoại Lồng ngực - Đại học Y Dược TP. HCM

[3] GS.TS. Phó Giám đốc - Phụ trách Quản lý điều hành Bệnh viện Chợ Rẫy

million cases of patients accounted for 24.2% incidence, mortality 15%.

Lumps biopsy are Core Needle biopsy, Open excision or Vacuum - Assisted Biopsy. The gold standard for breast biopsy procedures is currently an open excision of the suspected lession but VABB allows for a sufficient specimen to be obtained with a single insertion and can provide a more accurate diagnosis and completely remove the lession under real - time ultrasonic guidance.

***Objectives:** We determine the role of ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy in diagnosis lesions non palpable of breast with Birads category 3, 4 or 5.*

***Materials and Methods:** We report a series of 85 breast lesions in 67 patients who underwent VABB for diagnosis at Breast Department Cho Ray hospital from Jan-2018 to May - 2019.*

***Results:** There were 67 cases with 85 small or non-palpable lesions BI-RADS category from 3, 4 or 5, we had been used VABB for diagnosis. In that 7 cases (10.4%) were malignant lesions (Invasive ductal carcinoma: 2 cases; Mucous carcinoma: 2 cases; malignant Phyllodes: 02 cases; Atypical ductal hyperplasia: 1 case) and 60 cases (89.6%) were benign lesions (Fibroadenoma: 42 cases; Fibrocystic change: 22 cases; Benign Phyllodes: 01 case; typical ductal hyperplasia: 4 cases; palpiloma intraductal 2 cases; fibrosis gland 4 cases, chronic inflammatory breast tissue 3 cases). With patients breast cancer, we used lumpectomy and radiotherhaphy and chemotheraphy. We used needle 8G for lesions greater than 15mm and 10G for lesions under 15mm. The mean size lesion were 15mm (from 5 to 30mm). The mean serial sampling were 12 (from 6 to 25). The mean VABB time were 11 minutes (4-20 minutes). There were no case needed to convert to open. The mean of hospitalization time were 1.2 days (1-2 days). Follow up: There were 2 cases minor hematoma and get better after one week. All patients were satisfied with the cosmetic results. With the patients breast cancer (7 cases) we have Tumor Board Consultant: lumpectomy and radiotherhaphy, chemotheraphy. All these benign cases were followed up every 6 months or year for mammography or ultrasound: No abnormal findings or malignant tumor to date.*

In conclusion:

VABB is a very reliable sampling technique instead of a core needle biopsy for BI - RADS category 3, 4 and small 5 nodular lesions, especially lesions non clinical palpable. Detection rate of malignant lesions of 10.4% with non palpable breast lesions clinical. It is technically simple, less complications. With benign lesions valuable VABB took all lesions treated, safe, less complications.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Globocan 2018: ung thư vú đứng hàng thứ nhất trong các ung thư thường gặp ở phụ nữ, với số lượng bệnh nhân ngày càng tăng và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở phụ nữ. Năm 2018, ước tính có 2,1 triệu trường hợp bệnh nhân mới mắc chiếm 24,2%, tỉ lệ tử vong 15%.

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất và luôn là nỗi ám ảnh của người phụ nữ khi phát hiện một bất thường nào đó trong vú. Tuy nhiên tuyến vú của người phụ nữ không chỉ bị ung thư mà còn có thể nhiều tình trạng bệnh lý khác, trong đó đa phần là lành tính. Các triệu chứng của tuyến vú thường gặp là một khối u trong vú, đau vú, hay chảy nước ở đầu vú (tiết dịch núm vú). Các triệu chứng này có thể là biểu hiện của nhiều loại tình trạng khác nhau của tuyến vú, lành tính hoặc ác tính[5].

Nỗ lực ban đầu để chẩn đoán các bất thường phát hiện bằng hình ảnh học là chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA). Tuy khá chính xác, FNA có nhiều bất lợi. Hạn chế quan trọng nhất của FNA là một số lớn mẫu bệnh phẩm không đủ để chẩn đoán. Ngoài ra, cần có bác sĩ tế bào học-giải phẫu bệnh được đào tạo bài bản để đọc kết quả và trên mẫu FNA không thể phân biệt được ung thư xâm lấn hay ung thư tại chỗ. Báo cáo cho thấy trong trường hợp carcinôm tiểu thùy và carcinôm ống tuyến vú dạng ống, FNA chỉ chính xác trong 30% trường hợp. Vì những lý do đã nêu trên, sử dụng rộng rãi FNA là không thực tế[3].

Cuối thập niên 80 và trong suốt thập niên 90, sinh thiết lõi - kim lớn (thực hiện dưới hướng dẫn của nhũ ảnh hoặc siêu âm) đã tỏ ra là một phương pháp an toàn và chính xác để đánh giá các tổn thương phát hiện bằng hình ảnh, với kết quả có thể so sánh được với phương pháp sinh thiết mở. Sinh thiết lõi - kim cho kết quả đặc hiệu hơn FNA và cho phép lượng giá sự xâm lấn, grade mô học và hóa mô miễn dịch. Kết quả bước đầu làm với kim sinh thiết tự động bằng kim 14 Gauze đã được cải thiện bằng cách sử dụng các thiết bị hỗ trợ hút chân không.

Ngày nay, với những cải tiến kỹ thuật sau này đã cho phép sinh thiết được các tổn thương mà chỉ xác định được bằng cộng hưởng từ (MRI). Sinh thiết lõi - kim có hỗ trợ thiết bị hút chân không đã trở thành phương pháp vượt trội trong việc sinh thiết các tổn thương vú không sờ thấy cũng như điều trị các u lành tuyến vú. Đây là phương pháp ít xâm lấn với gây tê tại chỗ, an toàn, chính xác.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến cứu mô tả hàng loạt ca

Bệnh nhân có tổn thương tuyến vú phân loại Birads 3, 4 hay 5 không sờ thấy trên lâm sàng, đã được sinh thiết có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm cho mục đích chẩn đoán tại Khoa Tuyến Vú bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2018 đến tháng 05/2019.

Thời gian nghiên cứu: 17 tháng, từ tháng 01/2018 đến tháng 05 năm 2019. Tại khoa Tuyến Vú bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chí chọn mẫu

Với mục đích chẩn đoán: Tổn thương vú không sờ thấy trên lâm sàng và Chẩn đoán phân loại BI - RADS loại 3, 4 hoặc 5:

Bệnh nhân không có khả năng theo dõi thường xuyên.

Bệnh nhân dự định có thai.

Bệnh nhân lo sợ quá mức.

Bệnh nhân có tổn thương tăng kích thước trong quá trình theo dõi.

Bệnh nhân có những triệu chứng chủ quan hoặc đau với tổn thương BI - RADS 3 đến 4.

Tiêu chí loại trừ

Tổn thương vú không xác định được dưới siêu âm.

Các trường hợp đã xác định u ác tuyến vú bằng FNA hay bằng sinh thiết lõi kim, sinh thiết mở.

Tiến hành thủ thuật VABB

Vô cảm, BN được gây tê tại chỗ.

Tư thế BN nằm ngửa, hoặc nghiêng độn gối ở phía lưng.

Kíp thực hiện gồm 1 phẫu thuật viên và 1 điều dưỡng dụng cụ.

Dàn máy VABB, siêu âm đặt phía trên, đối diện với phẫu thuật viên chính, bàn dụng cụ đặt phía dưới chân bệnh nhân.

Các bước cơ bản trong thực hành VABB tuyến vú

1. Trong khi thực hiện, bệnh nhân sẽ nằm trong tư thế thoải mái trên bàn mổ và được gây tê ở vị trí đánh dấu sinh thiết.

2. Dưới sự hướng dẫn của siêu âm, kim sinh thiết sẽ được đưa vào vú ở vị trí đánh dấu qua một vết rạch rất nhỏ.

3. Khi kim sinh thiết được đưa vào đúng vị trí ngay dưới khối u, sẽ hút và cắt mẫu mô của khối u. Tùy theo từng trường hợp, khối u sẽ được lấy một phần hoặc toàn phần để làm xét nghiệm.

4. Sau khi sinh thiết hoàn tất, vết rạch đơn sẽ được đóng lại bằng băng ép mà không cần phải khâu vết thương. Băng sẽ được tháo ra vào ngày hôm sau.

5. Bệnh nhân có thể về sau khi nghỉ ngơi khoảng 1giờ. Bệnh nhân có thể trở lại hoạt động bình thường ngay trong ngày, nhưng nên tránh các hoạt động thể lực mạnh trong 24 giờ đầu.

6. Trong trường hợp nghi ngờ khối u ác tính, bác sĩ sẽ thực hiện việc đánh dấu vị trí vừa sinh thiết bằng miếng đánh dấu HydroMARK để thuận tiện cho việc điều trị tiếp tục (nếu cần thiết) sau khi có kết quả xét nghiệm tế bào học.

Theo dõi và đánh giá kết quả

Đánh giá sự an toàn (kết quả sớm): Đánh giá dựa vào tỷ lệ các biến chứng, tử vong khi thực hiện thủ thuật: Chảy máu, nhiễm trùng, sinh thiết thất bại.

Đánh giá hiệu quả của phương pháp (kết quả lâu dài)

Đánh giá hiệu quả lấy mẫu chẩn đoán: Sự tương hợp giữa các dấu hiệu trên lâm sàng, siêu âm, nhũ ảnh và kết quả sinh thiết; Chẩn đoán âm tính giả; Khả năng lấy trọn tổn thương với các tổn thương lành tính.

Chế độ theo dõi: mỗi 6 tháng với siêu âm hoặc nhũ ảnh.

KẾT QUẢ

Trong thời gian 17 tháng từ 01/2018 - 05/2019, có 90 trường hợp tổn thương tuyến vú phân loại BI - RADS 3, 4 hay 5 được thực hiện thủ thuật VABB trong đó có 67 trường hợp với 85 tổn thương vú không sờ thấy trên lâm sàng, được thực hiện thủ thuật VABB cho mục đích chẩn đoán.

Giới tính: 100% các trường hợp đều là nữ.

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 44 ± 13,2 tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ nhất là 18 tuổi, lớn nhất là 75 tuổi.

Nhóm tuổi < 35 tuổi chiếm tỉ lệ 24%, nhóm tuổi ≥35 tuổi chiếm đa số với tỉ lệ 76%.

Lâm sàng

Bảng 1. *Đặc điểm lâm sàng*

Triệu chứng	Số lượng (n = 67)	Tỉ lệ (%)
Đau vú	4	6
Hạch nách	2	3
Không triệu chứng	61	91

Tổn thương

Bảng 2. *Đặc điểm tổn thương*

Vị trí tổn thương	Số tổn thương (n = 85)	Tỉ lệ (%)
Trái	39	45,9
Phải	46	54,1
¼ trên ngoài	60	70,6
¼ trên trong	18	21.2
¼ dưới ngoài	1	1.2
¼ dưới trong	6	7

Kết quả siêu âm

Trong số 85 tổn thương được sinh thiết trên 67 bệnh nhân đa số các tổn thương phân loại BIRADs 3 (37 tổn thương), tiếp theo là BIRADs 4 (33 tổn thương), có 3 tổn thương BIRADs 5.

Trong nhóm các tổn thương BIRADs 4 chia thành 3 nhóm nhỏ với số lượng tương ứng là: 4A: 18 tổn thương, 4B: 12 tổn thương, 4C: 3 tổn thương.

Các tổn thương gợi ý lành tính trên siêu âm chiếm số lượng ít, trong đó: BIRADs 2: 3 tổn thương; bướu sợi tuyến: 4 tổn thương; thay đổi sợi bọc: 4 tổn thương; u nang: 1 tổn thương.

Kết quả nhũ ảnh

Kết quả nhũ ảnh của 67 bệnh nhân như sau: có 34 trường hợp có kết quả nhũ ảnh bình thường, 16 trường hợp phân loại BIRADs 3; 12 trường hợp phân loại BIRADs 4A, 3 trường hợp phân loại BIRADs 4B, 2 trường hợp phân loại BIRADs 4C, không có trường hợp phân loại BIRADs 5 trên nhũ ảnh.

Kết quả giải phẫu bệnh sau VABB

Bảng 3. *Kết quả giải phẫu bệnh*

Phân loại	Kết quả	Số lượng (n = 85)	Tỉ lệ %
Ác/ nguy cơ cao	Carcinoma nhầy	2	2,4
	Carcinoma tuyến xâm nhập	2	2,4
	Tăng sản ống tuyến không điển hình	1	1,2
	Bướu diệp thể giáp biên	2	2,4
Lành	Bệnh tuyến xơ hóa	2	2,4
	Bướu diệp thể lành	1	1,2
	Bướu sợi tuyến	42	49,4
	Mô vú viêm mạn	3	3,5
	Mô vú xơ hóa	2	2,4
	Tăng sản ống tuyến điển hình	4	4,7
	Tăng sản nhú trong lòng ống	2	2,4
	Thay đổi sợi bọc	22	25,9

Tỉ lệ phát hiện ác tính 7/67 bệnh nhân (10,4%).

Tỉ lệ lành tính 60/67 bệnh nhân (89,6%).

Kết quả thủ thuật

Chúng tôi sử dụng kim 8G cho các tổn thương lớn hơn 15mm, kim 10G cho những tổn thương nhỏ hơn 15mm. Có 47 trường hợp sử dụng kim 10G chiếm tỉ lệ 70,2%. Có 20 trường hợp sử dụng kim 8G chiếm tỉ lệ 29,8%.

Kích thước u trung bình 15mm, nhỏ nhất 5mm, lớn nhất 30mm.

Thời gian thực hiện thủ thuật trung bình 11 phút, ngắn nhất 4 phút, dài nhất 20 phút.

Thời gian nằm viện trung bình 1,2 ngày, ngắn nhất 1 ngày, dài nhất 2 ngày.

Số lượng mẫu lấy được: Trung bình 12 mẫu, ít nhất 6 mẫu, nhiều nhất 25 mẫu.

Không có trường hợp nào phải dừng thủ thuật do chảy máu, do đau hay do nguyên nhân khác. Không có trường hợp nào cần phải chuyển mổ do tai biến.

Kết quả theo dõi

Có 2 trường hợp bị máu tụ và kết quả cải thiện sau 1 tuần.

Không có trường hợp nào bị nhiễm trùng.

Tất cả bệnh nhân hài lòng với kết quả thẩm mỹ.

Với những bệnh nhân ung thư vú (7 trường hợp) chúng tôi có hội chẩn ung bướu: Phẫu thuật cắt rộng u vú và tái tạo lại vú sau đó hội chẩn điều trị hóa trị, xạ trị hay nội tiết…

Tất cả các trường hợp u lành chúng tôi theo dõi mỗi 6 tháng với siêu âm hay nhũ ảnh, cho đến nay chưa phát hiện bất thường hay dấu hiệu ác tính.

BÀN LUẬN

Tình hình phát triển sinh thiết vú có hỗ trợ máy hút chân không (VABB)

Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) là một kỹ thuật sinh thiết khối u ở vú bằng máy có hỗ trợ bằng lực hút chân không. Đây là một kỹ thuật đã được sáng chế và thực hiện từ năm 1995 tại Mỹ bởi công ty Mammotome. Cho đến nay có hơn 5 triệu ca sinh thiết bằng Mammotome đã thực hiện trên toàn thế giới. Hơn 320 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện bằng Mammotome với kết quả khích lệ[1].

Ở Việt Nam, năm 2017, tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, đã báo cáo kết quả bước đầu áp dụng Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) trong điều trị u sợi tuyến vú, kết quả cho thấy rất khả quan.

Tình hình thực hiện kỹ thuật Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VAB): Trên thế giới đã thực hiện kỹ thuật này từ năm 1995, đã có nhiều nghiên cứu báo cáo về kết quả thực hiện kỹ thuật này[2].

Ở Việt Nam, đây là kỹ thuật mới đã bắt đầu áp dụng ở một số bệnh viện như bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện K Hà Nội, bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh dưới sự hướng dẫn, giúp đỡ của các chuyên gia đến từ Hàn Quốc, Mỹ, Singapore.

Chúng tôi đã triển khai thường quy kỹ thuật này tại Khoa Tuyến vú bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 2017.

Nguyên tắc hoạt động

Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) là một kỹ thuật sinh thiết khối u ở vú bằng máy có hỗ trợ bằng lực hút chân không.

Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) được sử dụng để sinh thiết một khối u nghi ngờ ở vú. Tổn thương này có thể được phát hiện khi khám bệnh, hay trên chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, nhũ ảnh và MRI. Để sinh thiết khối u, thay vì phải mổ hở, bác sĩ sẽ đưa kim của Máy VABB vào vú của bệnh nhân và dùng lực hút chân không để cắt và hút mẫu mô ra rồi gởi đi xét nghiệm tế bào học. Sinh thiết này được thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm, nhũ ảnh hay MRI[3].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ áp dụng cho các trường hợp có tổn thương vú nhìn thấy được dưới siêu âm, qua đó chúng tôi thực hiện được thủ thuật dưới hướng dẫn siêu âm. Kết quả chúng tôi thực hiện được cho tất cả các trường hợp mà không có tai biến.

Các cách tiếp cận sinh thiết vú VABB

Cách tiếp cận (hướng đâm kim) nên song song với thành ngực càng tốt để tránh sơ suất đâm kim vào thành ngực và khả năng tràn khí màng phổi. Trước khi sinh thiết, nên siêu âm vùng có tổn thương trên hai mặt cắt. Nếu có bất kỳ nghi ngờ gì ví dụ tổn thương là một nang hỗn hợp, ta có thể chọc hút thử. Vì vùng sinh thiết đã được sát trùng và gây tê, nếu cần có thể chuyển từ chọc hút sang sinh thiết lõi - kim. Bệnh nhân được đặt ở vị trí thoải mái, với cánh tay cùng bên đặt trên đầu. Điều này sẽ giúp cho da hơi căng giúp đưa kim vào dễ dàng hơn. Đặt bệnh nhân nằm nghiêng một bên bên hay ở một vị thế hơi chếch có thể làm di chuyển tổn thương ra xa thành ngực và thu ngắn khoảng cách từ da đến tổn thương. Điều quan trọng là bác sĩ làm thủ thuật sinh thiết cũng như bệnh nhân đều có được một tư thế thoải mái.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn thương tổn ở ¼ trên ngoài, nên dễ tiếp cận, ít tai biến, biến chứng, khả năng lấy trọn tổn thương cao.

Vai trò sinh thiết vú VABB trong chẩn đoán các tổn thương vú không sờ thấy BIRADS 3, 4 hay 5

So với kỹ thuật sinh thiết lõi - kim (core biopsy) thì Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) sẽ lấy được nhiều mẫu mô hơn, trọng lượng mẫu mô lớn hơn, do đó khả năng xác định chính xác chẩn đoán mô học bao gồm chẩn đoán hóa mô miễn dịch sẽ chính xác hơn.

Chúng tôi áp dụng kỹ thuật này trong nhóm chẩn đoán các tổn thương vú BIRADS 3, 4 hay 5 nhưng không sờ thấy trên lâm sàng. Số lượng mẫu lấy được: trung bình 12 mẫu, ít nhất 6 mẫu, nhiều nhất 25 mẫu.

Đối với những tổn thương sờ thấy chúng ta có nhiều lựa chọn như sinh thiết lõi kim, sinh thiết mở. Tuy nhiên đối với những tổn thương không sờ thấy trên lâm sàng thì sinh thiết VABB đặc biệt có giá trị. Tỉ lệ phát hiện tổn thương ác tính trong nghiên cứu của chúng tôi đối với các tổn thương không sờ thấy là 7/67 trường hợp (10,4%). Trong đó nhiều nhất là ung thư ống tuyến xâm nhập (2 trường hợp), kế đến là ung thư tuyến vú thể nhầy (2 trường hợp), bướu diệp thể giáp biên (2 trường hợp), tăng sản ống tuyến không điển hình (1 trường hợp).

Ngoài ra, Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) dưới hướng dẫn của Nhũ ảnh và MRI là phương pháp sinh thiết duy nhất hiện nay được sử dụng cho những trường hợp khối u bị vi vôi hóa, khối u nhỏ, khối u ở vị trí khó[3].

Phương pháp VABB không thể thay thế cho phẫu thuật mổ lấy bướu vì không đánh giá được tình trạng rìa diện cắt (trong trường hợp bướu ác tính). Chính vì vậy, trong 9 trường hợp có kết quả mô bệnh học ác tính sau khi làm thủ thuật, chúng tôi đều mổ cắt rộng bướu và hội chẩn Tumor Board để điều trị tiếp bằng xạ trị, hóa trị hay nội tiết. Ngoài ra phương pháp này còn giúp lấy mẫu phát hiện sớm bướu ác tuyến vú với các tổn thương BIRADS 3, 4 hay 5 ngay cả khi chưa sờ thấy trên lâm sàng.

Theo Jin Woo Kim[9]: VABB là an toàn cho các trường hợp u nhú trong lòng ống tuyến, kết quả tương tự với các trường hợp sinh thiết mở.

Đối với những trường hợp có nghi ngờ, sau khi sinh thiết chúng tôi có đặt vật đánh dấu thông qua một kim đồng trục hoặc với một kim riêng biệt. Vật đánh dấu này sẽ giúp cho chúng tôi dễ dàng theo dõi tổn thương sau này.

Shaobo Pan[11]: VABB dưới hướng dẫn siêu âm có giá trị lấy mẫu chẩn đoán sớm ung thư vú và được khuyến cáo lựa chọn chẩn đoán sớm ung thư vú cho các tổn thương vú không sờ thấy.

Vai trò sinh thiết vú VABB trong điều trị các tổn thương vú lành tính

Thiết bị cho phép lấy ra được nhiều mẫu và bệnh phẩm được lưu trữ trong một buồng chứa mô. Chưa xác định được số lượng các lõi mô sinh thiết là bao nhiêu để đảm bảo là sinh thiết đủ bằng các thiết bị hỗ trợ hút chân không, tuy nhiên cần lưu ý rằng khi sinh thiết bằng thiết bị tự động với kim 8 hoặc 10 Gauze thì mẫu mô sinh thiết được có thể tích lớn hơn. Lợi thế chính của các thiết bị hỗ trợ hút chân không là có thể lấy hết bướu, vì vậy không thấy bướu còn lại. Do vậy, đây là một phương pháp được lựa chọn để loại bỏ bướu sợi - tuyến hoặc các bướu lành khác.

Sinh thiết vú có hỗ trợ thiết bị hút chân không (VABB) còn được sử dụng để lấy toàn bộ những khối u lành tính như bướu sợi tuyến, bướu nhú, viêm vú có kích thước lớn đến 8cm. Như vậy bệnh nhân sẽ tránh được một cuộc mổ hở, không bị sẹo. Điều này đặc biệt có lợi khi bệnh nhân có nhiều khối u ở vú.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Chúng tôi thường sử dụng kim 8G cho các tổn thương vú lớn hơn 15mm. Kim 8G giúp chúng tôi lấy được mẫu mô lớn hơn, và giúp cho việc lấy trọn khối u nhanh hơn.

Ưu điểm lớn của kỹ thuật VABB trong điều trị các khối u lành tính là chúng ta có thể lấy hết khối u với chỉ một đượng rạch da nhỏ cho kim 8G. Ngoài ra chúng tôi còn áp dụng cho các trường hợp có tổn thương ở cả hai bên vú hay những trường hợp có đa u tuyến vú. Đây là lợi thế của kỹ thuật này so với mổ mở trước kia. Với kỹ thuật này, chúng ta có thể lấy trọn khối u mà không làm tổn thương mô vú lành kế bên.

Hai Lin Park; Lee Su Kim[7]: VABB dưới hướng dẫn siêu âm là lựa chọn thường qui cho các bệnh nhân có tổn thương tuyến vú.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các trường hợp kết quả mô học lành tính: 78 trường hợp (89,6%) tổn thương lành tính (u sợi tuyến 42 trường hợp; thay đổi sợi bọc tuyến vú 22 trường hợp; bệnh tuyến xơ hóa 4 trường hợp, bướu diệp thể lành 1 trường hợp, mô vú viêm mạn 3 trường hợp, tăng sản ống tuyến điển hình 4 trường hợp, tăng sản nhú trong lòng ống 2 trường hợp). Chúng tôi theo dõi từ 3 - 6 tháng với lâm sàng, siêu âm đều cho thấy đã lấy hết bướu.

Theo nghiên cứu của Hai Lin Park[5], đối với các u diệp thể lành tính với kích thước trung bình 16mm, VABB là đủ, theo dõi trung bình 24 tháng, có 1/31 trường hợp tái phát.

Hai Lin Park, So Yong Chang[6]: Đối với các tổn thương nhú lành tính thì VABB là đủ, mà không cần phải mổ cắt rộng cho chẩn đoán lại hay điều trị.

Lợi điểm của sinh thiết vú VABB trong tổn thương tuyến vú

Dễ thực hiện.

Xâm lấn tối thiểu (không sẹo, gây tê tại chỗ, không cần bệnh nhân nằm viện).

Giảm chi phí chăm sóc sức khỏe.

Kết quả rất tốt.

Tỉ lệ biến chứng thấp (3 - 5%).

Có thể làm lại nếu cần.

Có 7 tai biến biết chứng thường gặp trong thủ thuật VABB đó là: Ngất do đau, chảy máu kéo dài, tụ máu, bầm máu ở da, rách da, tổn thương thành ngực, chuyển mổ mở, sót tổn thương. Tuy nhiên Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở 67 BN nghiên cứu chỉ ghi nhận 2 trường hợp (2,9%) trường hợp có tụ máu, bầm máu nhẹ ở da chiếm 3%. Không ghi nhận các tại biến, biến chứng khác.

Đa số các trường hợp đều làm thủ thuật và xuất viện trong ngày. Chỉ giữ lại các bệnh nhân có nguy cơ như bệnh lý tim mạch đang dùng thuốc chống đông máu… bệnh nhân cần điều chỉnh thuốc để tránh chảy máu khi làm thủ thuật.

Giới hạn và giải pháp VABB dưới hướng dẫn siêu âm[4]

U lớn: Sử dụng kim lớn. Nhận dạng mạch máu.

Những tổn thương bề mặt: Tiêm Xylocaine lớp dưới da. Tiếp cận đường bên.

Tổn thương calci hóa lớn (dạng bắp rang): Sử dụng hút chân không mạnh.

Vi vôi hóa mờ: Sử dụng đầu dò tần số cao.

KẾT LUẬN

VABB dưới hướng dẫn siêu âm có vai trò quan trọng trong lấy mẫu chẩn đoán ở những tổn thương vú BI-RADS 3, 4 hay 5 đặc biệt là các tổn thương không sờ thấy trên lâm sàng. Tỉ lệ phát hiện tổn thương ác tính 10,4% với các tổn thương vú không sờ thấy trên lâm sàng. Đây là kỹ thuật đơn giản, ít biến chứng. Ngoài ra, đối với tổn thương lành tính VABB có giá trị điều trị lấy hết thương tổn, an toàn, ít tai biến. Đặc biệt là trong các trường hợp có nhiều thương tổn ở cả hai bên vú hay đa u tuyến vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alonso-Bartolome P, Vega - Bolivar A, Torres - Tabanera M, et al. Sonographically guided 11 - G directional vacuum - assisted breast biopsy as an alternative to surgical excision: utility and cost study in probably benign lesions. Acta Radiol 2004; 45: 390 - 396.
2. American College of Radiology. ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS): breast imaging atlas. Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
3. Brem RF, Schoonjans JM, Goodman SN, et al. Nonpalpable breast cancer: percutaneous diagnosis with 11 - and 8 - gauge stereotactic vacuum-assisted biopsy devices. Radiology 2001; 219: 793 - 796.
4. Cho N, Moon WK, Cha JH, et al. Sonographically guided core biopsy of the breast: comparison of 14 - gauge automated gun and 11 - gauge directional vacuum-assisted biopsy methods. Korean J Radiol 2005; 6: 102 - 109.
5. Hai Lin Park “Long Term follow-up result of Benign phyllodes tumor of the breast diagnosed and excied by ultrasound-guided vacuum assisted breast biopsy” J Breast cancer. 2012 jun; 15(2): 224 - 229.
6. Hai Lin Park, So Yong Chang “Is further diagnostic surgery necessary for the benign papillary lesions that are diagnosed by large volume vacuum assisted breast biopsy?” J Breast Dis 2015 Dec; 3 (2): 47 - 56.
7. Hai Lin Park; Lee Su Kim “The current role of vacuum assisted breast biopsy system in breast disease” J Breast cancer 2011 Mar 14 (1): 1 - 7.
8. Iwuagwu “Ultrasound guided minimally invasive breast surgery, a superior technique for gynecomastia” Ann plast Surg 2004: 24-29.
9. Jin Woo Kim “Feasibility and saftety of ultrasound - guided vacuum assisted breast biopsy system for intraductal papilloma” J Breast Dis 2015 Dec; 3 (2): 56 - 59.
10. Savitri Krishnamurthy, Rache M. Simmons: “Pathology of the breast and Clinical management”; Kuerer’s Breast surgical oncology. 2010 by The McGraw-Hill Companies, Inc. 155 - 164.
11. Shaobo Pan “Ultrasound guided vacuum assisted breast biopsy using mammotome biopsy system for detaction of breast cancer: results from two high volume hospitals”. Int J Clin Exp Med 2014; 7(1): 239 - 246.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ EVEROLIMUS KẾT HỢP EXEMESTANE TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT DI CĂN

MAI THỊ NGỌC[1], VŨ HỒNG THĂNG[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị everolimus kết hợp exemestane trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính tại bệnh viện K.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Bao gồm 41 bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính, HER2(-) thất bại với điều trị nội tiết bậc 2 không phải exemestane tại bệnh viện K từ 2015 đến 7/2019.*

Kết quả: *Số chu kỳ điều trị trung bình 7,4 chu kỳ; bệnh nhân điều trị ít nhất 3 chu kỳ, bệnh nhân được điều trị dài nhất 18 chu kỳ. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 58,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 78%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 11,4 tháng. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa di căn tạng và không di căn tạng. Thời gian sống thêm toàn bộ 31,6 tháng.*

Kết luận: *Phác đồ everolimus kết hợp exemestane có hiệu quả, tỷ lệ kiểm soát bệnh cao.*

Từ khóa: *Ung thư vú tái phát di căn, everlimus kết hợp exemestane.*

ABSTRACT

Efficacy of everolimus plus exemestane for recurrent and metastastic breast cancer patients

Aims: *The aims of study is to investigate the treatment outcomes of everolimus plus exemestane in patients with recurrent or/and metastastic breast cancer.*

Patient and Method: *We enrolled 41 recurrent or/and metastasic breast cancer at K Hospital.*

Results: *The schedule number of treatment was 7,4. Patients treated for at least 3 schedule, maximum was 18 schedule. The overall response rate was 58,5%, the rate of disease control was 78%. The progression free survival on average 11,41 month. There is noy diferent in PFS between visceral metastases and non - visceral metastases.*

Conclusion: *Everolimus plus exemestane is an effective regimen, has a high rate of disease control in the treatment of recurrent an metastasic breast cancer.*

Keywords: *Recurrent breast cancer, everolimus plus exemestane.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, khoảng 30% ung thư vú (UTV) giai đoạn sớm tái phát di căn, đây là nguyên nhân chính gây tử vong[1]. Bệnh nhân UTV tái phát di căn có thời gian sống trung bình từ 18 đến 24 tháng khi được điều trị đầy đủ[2]. Có nhiều phương pháp điều trị UTV TPDC: điều trị nội tiết, điều trị hóa chất, điều trị đích. Lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào tình trạng thụ thể nội tiết, yếu tố phát triển biểu mô, toàn trạng của bệnh nhân. Điều trị hóa chất mang lại tỷ lệ đáp ứng cao nhưng tác dụng phụ nhiều vì vậy điều trị nội tiết nền tảng cơ bản với bệnh nhân UTV tái phát di căn xương, mô mềm, tạng không triệu chứng. Các bệnh nhân mãn kinh, điều trị thuốc kháng aromasine (anastrozole, letrozole) là lựa chọn bước 1. Tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân đều đáp ứng với điều trị bước 1, có một số bệnh nhân kháng với điều trị nội tiết thậm chí tiến triển trong thời gian điều trị. Sau khi thất bại với điều trị nội tiết bước 1, có thể chọn điều trị nội tiết bước tiếp theo hoặc điều trị hóa chất.

Các nghiên cứu về vai trò của everolimus trong điều trị UTV thất bại với liệu pháp nội tiết đã mang lại

[1] BSNT. Trường Đại Học Y Hà Nội

[2] PGS.TS. Phó Trưởng Bộ môn Ung thư Đại học Y Hà Nội - Bệnh viện K

hiệu quả đáng khích lệ, điển hình nhất là nghiên cứu BOLERO - 2. Kết quả cho thấy, everolimus kết hợp exemestane đã cải thiện thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung bình 7,8 tháng so với 3,2 tháng exemestane đơn thuần, bệnh nhân đã thất bại với thuốc nội tiết ức chế aromatase không steroid[3].

Tại Việt Nam, everolimus bắt đầu được áp dụng trong điều trị UTV tái phát di căn thất bại nội tiết bậc 2, tuy nhiên cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả của thuốc này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị everolimus kết hợp exemestane trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn thất bại nội tiết bậc 2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn thất bại sau điều trị nội tiết bậc 2 có hoặc không hóa chất, được điều trị bằng everolimus kết hợp exemestane tại bệnh viện K từ năm 2015 đến tháng 7/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân nữ, mãn kinh, được chẩn đoán UTV bằng mô bệnh học, tái phát di căn xương, mô mềm, tạng không triệu chứng.

Thụ thể nội tiết dương tính, HER2(-) thất bại với điều trị nội tiết bậc 2 không phải Exemestane.

Chỉ số toàn trạng PS 0 - 2.

Chức năng gan, thận, tỷ xương trong giới hạn cho phép điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân di căn tạng có triệu chứng, di căn não, chèn ép tủy sống gây liệt cơ vận động.

Bệnh nhân mắc các bệnh cấp tính và mãn tính trầm trọng khác.

Bệnh nhân dị ứng với các thành phần của thuốc.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{1-p}{\varepsilon^2 . p}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu.

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

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

p: Tỷ lệ có lợi ích lâm sàng (CBR) khi điều trị bằng everolimus và exemestane p=0,85 trong nghiên cứu BOLERO - -2[4].

ε: Độ chính xác tương đối (chúng tôi lấy giá trị là 0,15).

n = 41

Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Các bệnh nhân đủ điều kiện theo tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu. Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Bước 2: Bệnh nhân được điều trị

Everolimus (Afinitor) liều 10mg/ngày, uống 1 lần.

Exemestane (Aromasine) liều 25mg/ngày, uống 1 lần.

Thời gian dùng thuốc tới khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị:

Thời điểm đánh giá: đánh giá trước điều trị, sau mỗi 3 chu kỳ điều trị (3 tháng).

Đánh giá chủ quan: triệu chứng cơ năng với các bệnh nhân di căn xương và di căn mô mềm có triệu chứng.

Đánh giá khánh quan: dựa theo tiêu chuẩn RECIST 1.1[5].

Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (progresion free survival - PFS): thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị tới khi bệnh tiến triển. Thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival - OS): thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị tới khi tử vong hoặc dừng theo dõi.

Xử lý số liệu

Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

Các thuật toán thống kê bao gồm: trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh trung bình dùng Test ANOVA (p<0,05); so sánh tỷ lệ bằng Chi - square test (p<0,05). Phương pháp ước lượng tỷ lệ sống thêm theo Kaplan - Meier.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. *Đặc điểm vị trí tái phát di căn*

Di căn tạng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có	26	63,0
Không	15	37,0
Tổng	**41**	**100**

Nhận xét*:* Trong nhóm nghiên cứu có 63% di căn tạng.

Bảng 2. *Đặc điểm điều trị toàn thân trước đó*

Các bước điều trị trước đó		Số BN	Tỷ lệ %
Nội tiết	1	24	58,5
	2	17	41,5
Hóa chất	0 - 2	24	58,5
	≥3	17	41,5
	Tổng	**41**	**100**

Bảng 3. *Số chu kỳ điều trị kết hợp*

Số chu kỳ điều trị	Số BN	Tỷ lệ %
< 6	18	43,9
≥ 6	23	56,1
Tổng	**41**	**100**

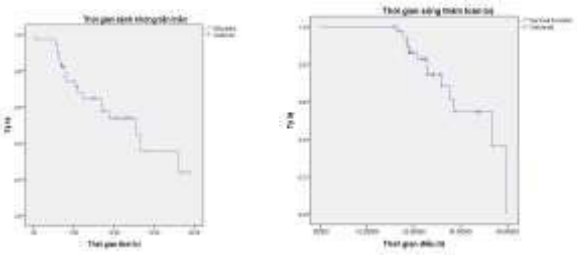
Nhận xét: Có 56,1% bệnh nhân điều trị từ 6 chu kỳ trở lên, trung bình 7,4 chu kỳ. Bệnh nhân điều trị ít nhất là 3 chu kỳ, bệnh nhân điều trị nhiều nhất là 18 chu kỳ.

Bảng 4. *Đáp ứng điều trị*

Đáp ứng điều trị	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	24	58,5
Bệnh ổn định	8	19,5
Bệnh tiến triển	9	22
Tổng	**41**	**100**

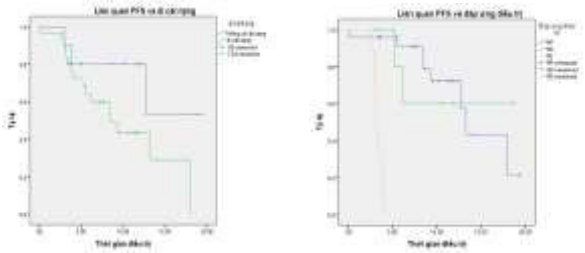
Nhận xét: Tỷ lệ có lợi ích lâm sàng 78%, không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn.

Biểu đồ 1. *Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ*



Nhận xét: PFS là 11,4 ± 1,2 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ 31,6 ± 1,8 tháng.

Biểu đồ 2. *Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và một số yếu tố*



p=0,195 *p=0,001*

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm có tổn thương di căn tạng là 10,1 tháng; nhóm không có di căn tạng là 14,4 tháng. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,095. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển liên quan đến tỷ lệ đáp ứng điều trị.

BÀN LUẬN

Số chu kỳ điều trị trung bình 7,4, trong đó dài nhất 18 chu kỳ và ngắn nhất 3 chu kỳ. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị đủ 6 chu kỳ hóa chất 56,1%. Bệnh nhân không điều trị đủ 6 chu kì thường do không đáp ứng với phác đồ điều trị, hoặc do độc tính điều trị không thể tiếp tục điều trị. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị đủ 6 chu kì hóa chất, cho thấy phác đồ Everolimus phối hợp Exemestane là một phác đồ có hiệu quả cao và độc tính có thể chấp nhận được.

Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát trên 41 bệnh nhân sử dụng phác đồ, tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 58,5%. Trong đó, chỉ có bệnh nhân đáp ứng 1 phần không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. 19,5% bệnh ổn định, 22% bệnh tiến triển. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với BOLERO - 2 là 85% có hiệu quả lâm sàng. Không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân sử

dụng 1 hoặc 2 phác đồ nội tiết trước đó và số vị trí di căn.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trong nghiêm cứu của chúng tôi 11,4 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi kết quả tương tự nghiên cứu BOLERO - 2 là 11,5 tháng[4]. Một nghiên cứu của Zielinsk (2010) trên 161 bệnh nhân UTV tái phát di căn được điều trị Capecitabin đơn thuần cho thời gian sống thêm không tiến triển trung bình 7,3 tháng[6]. Trong nghiên cứu vai trò của Andres Gadcia Palomo điều trị Vinorelbine trung bình 7,1 tháng[7]. Khi phân tích mối tương quan thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tỷ lệ đáp ứng điều trị cho thấy, nhóm bệnh nhân bệnh đáp ứng một phần PFS cao nhất 13,7 tháng so với nhóm bệnh nhân bệnh tiến triển 3,3 tháng có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với vị trí di căn tạng và không di căn tạng. Nguyên nhân do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ.

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi 31,6 ± 1,8 tháng. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của M. Piccart là 31,0 tháng[8].

KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ 58,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 78%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa số phác đồ nội tiết được dùng trước đó, số vị trí di căn.

Trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,4 tháng, sống thêm toàn bộ 31,6 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn nhóm đáp ứng điều trị 13,7 tháng, bệnh ổn định 13,4 tháng, nhóm bệnh tiến triển 3,4 tháng, không có sự khác biệt vị trí di căn và số phác đồ điều trị nội tiết trước đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Early Breast Cancer Trialist's Collanborative Group (EBCTCG) (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet, 365 (9472), 1687 - 1717.
2. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L. et al. (2012). Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up. Ann Oncol.
3. Vũ Hồng Thăng và cộng sự (2012) Yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính tái phát, di căn.
4. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I. et al. (2013). Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR (-)Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis. Adv Ther, 30(10), 870–884.
5. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E. et al. (2016). RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee. Eur J Cancer Oxf Engl 1990, 62, 132 - 137.
6. Blum J.L., Barrios C.H., Feldman N. et al. (2012). Pooled analysis of individual patient data from capecitabine monotherapy clinical trials in locally advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 136 (3), 777 - 788.
7. Palomo A.G., Glogowska I., Sommer H. et al. (2012). Final Results of an International Retrospective Observational Study in Patients with Advanced Breast Cancer Treated with Oral Vinorelbine-based Chemotherapy. Anticancer Res, 32(10), 4539 - 4545.
8. Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M. et al. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor - positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Ann Oncol, 25(12), 2357 - 2362.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM XẠ HÌNH XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI TỪ THÁNG 1/2018 ĐẾN THÁNG 4/2019

PHẠM VĂN THÁI[1], MAI TRỌNG KHOA[1], PHẠM CẨM PHƯƠNG[1], LÊ QUANG HIỂN[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Nghiên cứu đặc điểm xạ hình xương toàn thân với ^{99m}Tc-MDP ở bệnh nhân (BN) ung thư vú.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu 145 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư vú, được làm xạ hình xương toàn thân với ^{99m}Tc-MDP tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh Viện Bạch Mai trong là 34,1/1, có 32,4% bệnh nhân kết quả xạ hình xương dương tính. Đa số là tổn thời gian từ tháng 1/2018 - 4/2019.*

Kết quả: *Độ tuổi trung bình 55,2 tuổi, tỷ lệ nữ/nam thương xương đa ổ (63,8%), trong đó tăng hoạt tính phóng xạ ở 100% BN. Vị trí tổn thương xương hay gặp nhất trên xạ hình xương là xương cột sống (72,3%), xương sườn (51,1%) và xương chậu (29,8%).*

Kết luận: *Xạ hình xương với ^{99m}Tc-MDP giúp phát hiện di căn xương ở 32,4% BN ung thư vú, từ đó giúp đánh giá giai đoạn, tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp.*

Từ khóa: *Xạ hình xương toàn thân, ^{99m}Tc-MDP, ung thư vú.*

ABSTRACT

A study of ^{99m}Tc-MDP whole - body scintigraphy in breast cancer patients

Objective: *A study on ^{99m}Tc-MDP whole - body scintigraphy in breast cancer.*

Subjects and methods: *The study describes a combination of retrospective and postpective study of 145 patients with breast cancer, performed ^{99m}Tc-MDP whole-body scintigraphy at the Nuclear Medicine and Oncology Center - Bach Mai Hospital from January 2018 - April 2019.*

Results: *The average age was 55.2 years, female /male ratio was 34.1 / 1, 32.4% of patients carried positive results bone scan. Most of them were multifocal bone lesions (63.8%), and increased uptake of radiopharmatical activity (100%). The most common site of bone lesions was spinal bones (72.3%), ribs (51.1%), pelvic bone (29.8%). Conclusion: Bone scan with ^{99m}Tc-MDP helps to detect bone metastases in 32.4% of patients with breast cancer, thereby helping to assess the stage, prognosis and selection of appropriate treatment regimens.*

Keywords: Whole-body scintigraphy, ^{99m}Tc-MDP, breast cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới. Cho tới nay, dù đã có rất nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, song vẫn còn một tỷ lệ khá cao bệnh nhân UTV tái phát và di căn sau khi điều trị triệt căn. Tiên lượng bệnh phụ thuộc vào mô bệnh học, kích thước khối u, tình trạng hạch di căn, giai đoạn bệnh, thụ thể nội tiết, đặc điểm sinh học phân tử,... Việc phát hiện di căn xương có ý nghĩa rất quan trọng trong xác định giai đoạn bệnh, lập kế hoạch điều trị và tiên lượng bệnh. Qua thực tế lâm sàng, kỹ thuật chụp xạ hình xương (XHX) đã giúp phát hiện di căn xương ở nhiều bệnh nhân ung thư vú khi chưa có biểu hiện lâm sàng và các xét nghiệm khác không phát hiện được. Điều đó giúp các thầy thuốc thay đổi chẩn đoán giai đoạn, lựa chọn phác đồ điều trị hợp lý, nâng cao kết quả điều trị, cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Chính vì những ghi nhận đó mà chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu "*Nghiên cứu đặc điểm hình*

[1] Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai

ảnh tổn thương trên xạ hình xương ở bệnh nhân ung thư vú".

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

145 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư vú, được làm xạ hình xương toàn thân với ^{99m}Tc-MDP tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu – Bệnh Viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1/2018 – 4/2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư vú bằng mô bệnh học.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Bệnh nhân đang mang thai.

Bệnh nhân có bệnh kết hợp nặng: suy tim, suy thận, đợt cấp viêm phổi tắc nghẽn mạn tính, lao…

Tổn thương bệnh lý hoặc chấn thương xương trong 6 tháng trước đó.

Bệnh nhân không hợp tác trong nghiên cứu.

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

Đánh giá kết quả xạ hình xương.

Hình ảnh xạ hình xương bình thường

Dược chất phóng xạ phân bố đều trên toàn bộ hệ thống xương, mức độ nhẹ, đối xứng hai bên, mức độ tập trung phóng xạ cao hơn tại các vị trí xương phát triển như đầu xương, diện khớp. Dược chất phóng xạ tập trung cao tại thận, bàng quang. Hình ảnh xạ hình xương khác nhau giữa các lứa tuổi, tuổi trẻ có tăng nhẹ hoạt tính phóng xạ tại những vị trí xương đang phát triển (đầu xương dài), ở người già có tăng nhẹ hoạt tính phóng xạ đối xứng tại những vị trí khớp thoái hóa.

Hình ảnh di căn xương

- *Hình ảnh điển hình ung thư di căn xương*: Được xác định khi xạ hình xương là hình ảnh tăng hoạt tính phóng xạ đa ổ rõ hình dạng, kích cỡ và tỉ trọng khác nhau cũng như phân bố không đối xứng, không đều, rải rác trên toàn bộ hệ thống xương, đặc biệt là ở cột sống.

- *Hình ảnh không điển hình ung thư di căn xương là*: những tổn thương đơn độc tăng hoạt tính phóng xạ.

Xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng chương trình SPSS 16.0 và sử dụng các thuật toán thống kê y học.

Giá trị p < 0,05 trong các so sánh được coi là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Bảng 1. *Tuổi trung bình và phân bố tuổi, giới của nhóm nghiên cứu*

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Tuổi trung bình (năm)
Nhóm tuổi	< 35	5	3,4	55,2 ± 10,87
	35 - 45	26	17,9	
	46 - 55	38	26,2	
	55 - 65	47	32,4	
	> 65	29	20,0	
Giới	**Nữ**	141	97,2	61,8 ± 8,81
	Nam	4	2,8	55,0 ± 10,89

Nhận xét: tuổi trung bình của 145 BN nghiên cứu: 55,2 tuổi, trong đó tuổi TB của nữ 61,8 tuổi và nam là 55,0 tuổi. Nhóm tuổi từ 46 - 65 gặp nhiều nhất (chiếm 58,6%). Tỷ lệ đối tượng tham gia nghiên cứu là nữ giới cao hơn (97,2%) so với nam giới (2,8%).

Đặc điểm tổn thương trên xạ hình xương

Kết quả xạ hình xương

Bảng 2. *Kết quả xạ hình xương*

Kết quả XHX	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Âm tính	98	67,6
Dương tính	47	32,4
Tổng	**145**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả xạ hình xương dương tính (32,4%) thấp hơn so với bệnh nhân có kết quả xạ hình xương âm tính (67,6%).

Dạng tổn thương, số ổ tổn thương và tính chất tổn thương phát hiện trên xạ hình xương

Bảng 3. *Dạng tổn thương trên xạ hình xương của bệnh nhân*

Dạng tổn thương	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Điển hình	30	63,8
Không điển hình	17	36,2

Nhận xét: Trong tổng số 47 bệnh nhân có kết quả xạ hình xương dương tính thì dạng tổn thương điển hình cao hơn (chiếm 63,8%) so với dạng tổn thương không điển hình (chiếm 36,2%).

Bảng 4. *Số ổ tổn thương trên xạ hình xương của bệnh nhân có xạ hình xương dương tính*

Số ổ tổn thương trên XHX của 1 bệnh nhân	Số lượng bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
1 ổ	17	36,2
2 ổ	4	8,5
3 ổ	7	14,9
4 ổ	3	6,4
≥ 5 ổ	16	34,0
Tổng	**47**	**100**

Nhận xét: Số ổ tổn thương > 5 ổ chiếm tỷ lệ cao nhất 34,0%. Tiếp đến là 3 ổ tổn thương chiếm 14,9%, thấp nhất là nhóm có số ổ tổn thương là 4 ổ và 2 ổ lần lượt chiếm tỷ lệ 6,4% và 8,5%.

Bảng 5.*Tính chất ổ tổn thương trên hình ảnh xạ hình xương*

Tính chất tổn thương	Số lượng bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Tăng bắt xạ đơn thuần	47	100,0
Khuyết xạ đơn thuần	0	0,0
Kết hợp	0	0,0
Tổng	**47**	**100**

Nhận xét: Toàn bộ 47 bệnh nhân có kết quả xạ hình xương dương tính đều có tổn thương XHX dạng tăng bắt xạ đơn thuần (100%), không có bệnh nhân nào có tổn thương dạng khuyết xạ đơn thuần và dạng kết hợp.

Vị trí ổ tổn thương

Bảng 6. *Vị trí ổ tổn thương trên hình ảnh xạ hình xương*

Vị trí ổ tổn thương	Tổn thương	Số lượng (n)	Tỷ lệ %	Tổng %
Xương sọ	**Có**	**7**	**14,0**	**100**
	Không	40	85,1	
Cột sống	**Có**	**34**	**72,3**	**100**
	Không	13	27,7	
Xương chậu	**Có**	**14**	**29,8**	**100**
	Không	33	70,2	
Xương sườn	**Có**	**24**	**51,1**	**100**
	Không	23	48,9	
Xương chi	**Có**	**11**	**23,4**	**100**
	Không	36	76,6	
Xương vai	**Có**	**5**	**10,6**	**100**
	Không	42	89,4	

Nhận xét: Đa phần bệnh nhân có vị trí tổn thương tại cột sống (72,3%), tiếp đến là xương sườn và xương chậu lần lượt chiếm tỷ lệ là 51,1% và 29,8%. Thấp nhất là xương vai và xương sọ lần lượt chiếm tỷ lệ 10,6% và 14,0%.

Liên quan xạ hình xương với triệu chứng đau xương

Bảng 7. *Triệu chứng đau xương của bệnh nhân nghiên cứu (n = 145)*

Triệu chứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đau xương	54	37,2
Không đau xương	91	62,8
Tổng	**145**	**100**

Nhận xét: Bệnh nhân không có triệu chứng đau xương chiếm chủ yếu (62,8%), bệnh nhân có triệu chứng đau xương chiếm 37,2%.

Bảng 8. *Mối liên quan giữa XHX với triệu chứng đau xương*

Triệu chứng		Kết quả XHX		p
		Dương tính (n)	Âm tính (n)	
Đau xương	Có	25	29	0,07
	Không	22	69	

Nhận xét: Tỷ lệ kết quả xạ hình xương dương tính ở nhóm bệnh nhân đau xương 25/47 (53,2%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân không đau xương 22/47 (46,8%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,07.

BÀN LUẬN

Về tuổi và giới

Theo kết quả bảng 1 tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 55,2 ± 10,87 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 46 - 65 gặp nhiều nhất (chiếm 58,6%). Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trước đây về ung thư vú như nghiên cứu của Chu Văn Tuynh

(2010), tuổi từ 50 - 69 gặp nhiều nhất (51,3%), tuổi trung bình là 61,6 ± 12,2[1]. Theo Lê Hoàng Minh và cs (2014), ung thư vú tăng nhanh từ sau 35 tuổi và tăng dần đạt mức cao nhất ở nhóm tuổi từ 55 - 59[2].

Đặc điểm tổn thương trên xạ hình xương

Kết quả xạ hình xương

Chúng tôi làm xạ hình xương cho 100% bệnh nhân nhóm nghiên cứu không phân biệt bệnh nhân có triệu chứng tại xương hay không, kết quả cho thấy: xạ hình xương dương tính chiếm 32,4% và âm tính chiếm 67,6%. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo Nguyễn Thị The và cs (2011), có 87/248 (chiếm 35%) bệnh nhân có kết quả XHX dương tính[3]. Tuy nhiên tỷ lệ XHX dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Danh Thanh và cs (2010) nghiên cứu trên 39 bệnh nhân ung thư vú (tỷ lệ dương tính trên XHX là 20,5%), thấp hơn nghiên cứu của Fatma Teke và cs (2015) có 37/62 (chiếm 59,6%) bệnh nhân có kết quả xạ hình xương dương tính[4,5]. Điều này có thể do thời điểm chỉ định xạ hình xương trong các nghiên cứu khác nhau.

Dạng tổn thương, số ổ tổn thương và tính chất tổn thương phát hiện trên xạ hình xương

Kết quả tại Bảng 3 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có dạng tổn thương điển hình trên xạ hình xương (chiếm 63,8%) cao hơn so với dạng tổn thương không điển hình (chiếm 36,2%).

Như vậy, tổn thương trên xạ hình xương toàn thân với ^{99m}Tc-MDP ở bệnh nhân ung thư vú có thể là hình ảnh điển hình hoặc không điển hình. Đây là điều cần lưu ý khi đánh giá kết quả. Đây cũng là một hạn chế của xạ hình xương vì có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu không cao.

Khi phân biệt những hình ảnh về tổn thương trên xạ hình xương chúng ta cần phân tích tổn thương về số lượng ổ tổn thương, cách phân bố và mức độ tăng hoạt tính phóng xạ. Những tổn thương lành tính thường đơn độc, những ổ viêm xương hay tăng hoạt tính phóng xạ trên cả 3 pha chụp, những ổ hoại tử vô khuẩn thì chỉ tăng hoạt tính phóng xạ ở pha cuối.

Theo kết quả Bảng 4 số lượng bệnh nhân có trên 5 ổ tổn thương chiếm 34,0%. Tổn thương dạng 1 ổ chiếm 17/47 bệnh nhân (36,2%). Tỷ lệ tổn thương xương dạng 1 ổ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu khác. Theo Nguyễn Thị The và cs (2011) có 10% bệnh nhân ung thư vú di căn xương là tổn thương đơn độc trên xạ hình xương[3]. Nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cs (2008) chỉ ra rằng có 2/22 (chiếm 9,1%) bệnh nhân có tổn thương xương đơn độc trên xạ hình xương[6]. Tác giả Chavdarova và cs (2006) nghiên cứu trên 51 bệnh nhân ung thư vú di căn xương thì có 9 bệnh nhân (chiếm 17,6%) có tổn thương xương đơn độc[7].

Theo kết quả Bảng 5 trong số 47 bệnh nhân có kết quả xạ hình xương dương tính thì tổn thương dạng tăng bắt xạ chiếm 100%. Không có bệnh nhân nào có tổn thương dạng khuyết xạ đơn thuần. Điều này rất quan trọng trong việc điều trị giảm đau bằng ^{32}P.

Vị trí ổ tổn thương

Kết quả tại Bảng 6 cho thấy: vị trí tổn thương tại cột sống chiếm tỷ lệ cao nhất (72,3%), tiếp đến là xương sườn (51,1%) và xương chậu (29,8%). Kết quả này phù hợp với một số tác giả trong và ngoài nước.

Theo tác giả Nguyễn Thị The và cs (2011), nghiên cứu trên 87 bệnh nhân ung thư vú di căn xương thì tổn thương tại cột sống là 69%, xương sườn là 62% và xương chậu là 24%[3].

Nghiên cứu của Chu Văn Tuynh và cs (2010), cho thấy cột sống là vị trí thường gặp di căn nhất (66,7%), tiếp đó là xương sườn (62,9%) và xương chậu (29,6%)[1].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu đều chỉ ra rằng, tỷ lệ ung thư di căn xương cao nhất là vào cột sống, xương sườn và xương chậu. Điều này là hợp lý bởi đây là những xương xốp, giàu mạch máu nuôi dưỡng. Điều này cũng cho thấy, vị trí tổn thương trên xạ hình xương có giá trị hướng tới chẩn đoán di căn xương, nhất là các tổn thương đơn độc, không điển hình tại các xương này.

Liên quan xạ hình xương với triệu chứng đau xương

Đau xương là triệu chứng phổ biến nhất gợi ý của ung thư di căn vào xương. Cơ chế của đau xương do di căn còn chưa rõ ràng. Một bệnh nhân có thể bị di căn xương đa ổ nhưng không phải tất cả các vị trí di căn đều đau mà chỉ đau ở một số vị trí.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân không có triệu chứng đau xương chiếm tỷ lệ cao hơn (62,8%), bệnh nhân đau xương chiếm 37,2% (Bảng 7).

Tác giả Nguyễn Danh Thanh và cs (2010) tiến hành nghiên cứu đặc điểm XHX với ^{99m}Tc-MDP trên 320 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư, điều trị tại khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện 103 từ tháng 12/2009 đến tháng 7/2010 thì có 38,1% có di căn xương mà không có triệu chứng đau xương[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ xạ hình xương dương tính ở nhóm bệnh nhân đau xương cao hơn so với nhóm bệnh nhân không đau xương (Bảng 8). Điều này cho thấy đau xương là triệu chứng phổ biến, rất quan trọng gợi ý ung thư di căn xương và nó cũng là điều kiện để điều trị giảm đau bằng ^{32}P, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,07. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, trong số 91 bệnh nhân không có triệu chứng đau xương thì có 22 bệnh nhân có kết quả xạ hình xương dương tính (chiếm 24,2%).

Như vậy, để phát hiện sớm UTDCX nhằm đề ra phương pháp điều trị thích hợp, tiên lượng bệnh chính xác thì không nhất thiết phải đợi khi có triệu chứng đau xương trên lâm sàng mới làm XHX vì khi đó đã khá muộn và đáp ứng với điều trị kém. UT di căn xương chỉ được phát hiện sớm khi chưa có triệu chứng lâm sàng và X quang âm tính sẽ giúp điều trị tốt hơn, nhất là với sự tiến bộ của các phác đồ hóa chất mới và các thuốc biphosphonate thế hệ mới. Một ưu điểm nữa của XHX là cho phép đánh giá toàn bộ hệ thống xương trong một lần ghi hình, điều này không phương pháp chẩn đoán hình ảnh nào làm được.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 145 bệnh nhân ung thư vú được xạ hình xương toàn thân với ^{99m}Tc-MDP tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, chúng tôi rút ra kết luận:

- Tỷ lệ di căn xương là 32,4%, trong đó có 22 bệnh nhân (chiếm 24,2%) không có triệu chứng đau trên lâm sàng nhưng có xạ hình xương dương tính.

- Trong số các BN di căn căn xương, tổn thương trên xạ hình xương gặp cả dạng điển hình và không điển hình.

- Tất cả (100%) các BN di căn xương với đặc điểm tăng hoạt tính phóng xạ.

- Đa số các tổn thương xương phát hiện trên xạ hình xương là đa ổ (63,8%).

- Vị trí tổn thương xương hay gặp nhất là xương cột sống (chiếm 72,3%), xương sườn (chiếm 51,1%), xương chậu (chiếm 29,8%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chu Văn Tuynh, Lê Ngọc Hà, Nguyễn Danh Thanh (2010). Xạ hình ^{99m}TC - MDP phát hiện di căn xương ở bệnh nhân ung thư vú, ung thư phổi và ung thư tiền liệt tuyến, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1 - 2010, 662 - 665.
2. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh và cs (2014). 5 loại ung thư hàng đầu của Thành phố Hồ Chí Minh, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 3 - 2014, 18 - 27.
3. Nguyễn Thị The, Mai Trọng Khoa và cs (2011). Giá trị của xạ hình xương trong phát hiện tổn thương di căn xương trên bệnh nhân ung thư nguyên phát, Tạp chí Y học thực hành, số 2 (754) - 2011, 70 - 73.
4. Nguyễn Danh Thanh, Nguyễn Kim Lưu, Phan Văn Dân (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, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 666 - 668.
5. Fatma Teke, Memik Teke, Ali Inal, et al (2015). Significance of Hormone Receptor Status in Comparison of 18F - FDG-PET/CT and 99mTc-MDP Bone Scintigraphy for Evaluating Bone Metastases in Patients with Breast Cancer: Single Center Experience, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 16 (1), 387 - 391.
6. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phan Sỹ An và cs (2008). Vai trò của xạ hình SPECT trong chẩn đoán và theo dõi một số bệnh ung thư, Tạp chí y học Việt Nam, tr.274 - 282.
7. Chavdarova L, Piperkova E, Tsonevska A, et al (2006). Bone scintigraphy in the monitoring of treatment effect of bisphosphonates in bone metastatic breast cancer, Journal of B.U.ON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology, 01 Oct 2006, 11(4):499 - 504.

UNG THƯ VÚ LIÊN QUAN ĐẾN THAI KỲ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN VIỆT THẾ PHƯƠNG[1], NGUYỄN SỸ CAM[2], NGUYỄN ANH LUÂN[3], NGUYỄN ĐỖ THÙY GIANG[4]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Ung thư vú liên quan thai kỳ là bệnh cảnh hiếm gặp. Lâm sàng và tiên lượng cũng khác ung thư vú nói chung. Vì vậy, chúng tôi tiến hành phân tích các đặc điểm lâm sàng và điều trị của bệnh nhân ung thư vú liên quan thai kỳ từ đó rút ra kinh nghiệm thực tiễn cũng như hiểu rõ hơn về thể bệnh lý này.*

Phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu hồi cứu các bệnh nhân ung thư vú liên quan thai kỳ được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ năm 2012 đến 2015.*

Kết quả: *Chúng tôi ghi nhận 52 trường hợp ung thư vú liên quan thai kỳ, trong đó 21 ca được chẩn đoán trong lúc mang thai và 31 ca chẩn đoán trong vòng 1 năm sau sinh. Tỉ lệ di căn hạch nách là 63,6%. Thụ thể nội tiết ER/PR dương tính trong 52,9% trường hợp và nhóm tam âm chiếm khoảng 1/3. Sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh 5 năm lần lượt là 70,6% và 59,3%. Yếu tố bướu T là yếu tố tiên lượng độc lập duy nhất cho sống còn toàn bộ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh các đặc điểm lâm sàng hay tiên lượng giữa bệnh nhận ung thư vú liên quan thai kỳ được chẩn đoán trước hay sau sinh.*

Kết luận: *Bệnh nhân ung thư vú liên quan thai kỳ có một số đặc điểm tiên lượng xấu: di căn hạch nhiều, thụ thể nội tiết âm tính và phân nhóm sinh học tam âm chiếm tỉ lệ cao. Ung thư vú liên quan thai kỳ được chẩn đoán trong lúc mang thai và năm đầu hậu sản không khác nhau về đặc điểm lâm sàng cũng như tiên lượng.*

ABSTRACT

Introduction: *Pregnancy associated breast cancer (PABC) is uncommon with unique clinical and prognostic characteristics. In this study, we research this group of patients at Ho Chi Minh City Oncology hospital.*

Materials and methods: *PABC patients treated at Ho Chi Minh City Oncology hospital from 2012 to 2015.*

Results: *Fifty - two patients with PABC were included. Axillary lymph nodes were involved in 63,6% of case. Hormone receptor was positive in 52,9% and a third was triple - negative. The 5 - year overall survival was 70,6% and 5 - year disease free survival was 59,3%. In multivariate analysis of OS, tumor size was the only independent factor. No statistically significant differences in tumor features or prognosis between pre - partum and post-partum PABC.*

Conclusions: *In this study, PABC adverse tumor features are the number of lymph node involvement, low expression of ER/PR and high rate of TNBC subtype. No difference in clinicalpathologic characteristics or prognosis between pre-partum and post - partum PABC.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú liên quan thai kỳ là ung thư vú ở phụ nữ đang mang thai hoặc sau khi sinh từ 6 tháng đến 1 năm. Đây là một bệnh cảnh hiếm gặp, chiếm chưa đến 4% tổng số các trường hợp ung thư vú ở phụ nữ dưới 50 tuổi. Bên cạnh đó, tỉ lệ thai kỳ mắc ung thư vú cũng rất hiếm, khoảng 15 - 35/100.000 ca. Ngoài ra, thay đổi sinh lý của tuyến vú trên phụ nữ mang thai và cho con bú gây khó khăn cho chẩn đoán cũng như điều trị. Trong giai đoạn này, mô vú tăng hoạt động, phát triển nhanh về kích thước, mật độ cũng như xảy ra hoạt động tiết sữa. Việc phát hiện bướu vú trong một tuyến vú to, dày trở nên khó

[1] TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] ThS.BS. Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM - Giảng viên Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

khăn hơn và làm giới hạn khả năng phát hiện của nhũ ảnh. Hậu quả là phát hiện ung thư giai đoạn trễ hơn, ảnh hưởng đến tiên lượng cũng như điều trị cho bệnh nhân. Ung thư vú trên phụ nữ mang thai hoặc cho con bú cũng có các đặc điểm mô học riêng. Một số nghiên cứu ghi nhận sự thay đổi về tỉ lệ các loại giải phẫu bệnh trên bệnh nhân thai kỳ. Những khác biệt về giải phẫu bệnh cũng như đặc điểm lâm sàng cho thấy sự khác biệt giữa ung thư vú thai kỳ so với ngoài thai kỳ, vì vậy cần có những nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân này để có cơ sở đưa ra các hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân.

Thực tế tại Bệnh viện Ung Bướu TPHCM số lượng bệnh nhân ung thư vú liên quan thai kỳ không nhiều, cũng chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên nhóm bệnh nhân này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, điều trị cũng như tiên lượng của bệnh nhân ung thư vú liên quan thai kỳ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định carcinôm tuyến vú có liên quan đến thai kỳ được điều trị tại khoa Ngoại 4 BVUB TP. HCM từ 01/01/2012 đến 31/12/2015 được đưa vào nghiên cứu. Ung thư vú có liên quan đến thai kỳ được định nghĩa là carcinôm tuyến vú chẩn đoán ở phụ nữ đang mang thai hay phát hiện ung thư vú trong vòng một năm sau sinh. Các trường hợp bị loại trừ là ung thư vú tái phát, bệnh nhân bỏ điều trị, không tuân thủ điều trị, quá chỉ định phẫu thuật hoặc không liên lạc được bệnh nhân.

Thu thập dữ liệu dựa vào bảng câu hỏi dựa trên hồ sơ bệnh án, bảng lưu trữ thông tin bệnh án tại khoa Ngoại 4 và quá trình tái khám tại bệnh viện.

Tình trạng thủ thệ nội tiết ER, PR được đánh giá bằng kĩ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch, đánh giá theo tiêu chuẩn Allred dựa vào tỉ lệ và cường độ bắt màu nhân. Yếu tố tăng trưởng biểu mô HER2: Đánh giá âm tính hay dương tính theo tiêu chuẩn hóa mô miễn dịch. Âm tính bao gồm HER2 0 và 1+, dương tính nếu HER2 3+. Hóa mô miễn dịch 2+ sẽ được làm FISH để đánh giá.

Theo dõi kết quả điều trị dựa trên kết quả những lần tái khám, ghi nhận trong dữ liệu của bệnh viện hoặc gọi điện, gửi thư cho bệnh nhân.

Số liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu và được xử lý bằng các thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 8777 bệnh nhân ung thư vú chẩn đoán trong 4 năm 2012 - 2015 tại khoa Ngoại 4 Bệnh viện Ung Bướu, chúng tôi chọn được 52 trường hợp thỏa tiêu chuẩn để đưa vào nghiên cứu. Tỉ lệ bệnh nhân ung thư vú thai kỳ ghi nhận là 0,6%. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi có 21 trường hợp phát hiện bệnh khi đang mang thai, 31 bệnh nhân còn lại ghi nhận bệnh trong vòng một năm sau sinh.

Các đặc điểm về lâm sàng và đều trị được thể hiện trong bảng 1.1. Trong đó, tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 32,9 ± 5,4 tuổi, nhỏ nhất là 22 tuổi và lớn nhất là 45 tuổi, trung vị 34 tuổi. Có 65,4% số bệnh nhân < 35 tuổi và, hầu hết các trường hợp mắc bệnh ở độ tuổi 30 đến 40 tuổi. Kích thước bướu ghi nhận lúc chẩn đoán lớn và bướu giai đoạn trễ T3, T4 chiếm tới 38,5%. Nhóm bệnh nhân ung thư vú trong năm đầu hậu sản ghi nhận tỉ lệ bướu giai đoạn trễ cao hơn, tuy không có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ di căn hạch nách chung là 63,6%. Hóa mô miễn dịch được thực hiện trên hầu hết bệnh nhân, chỉ có một bệnh nhân từ chối điều trị không được thử hóa mô miễn dịch. Kết quả ghi nhận tỉ lệ nội tiết dương tính thấp và không khác biệt giữa 2 nhóm. Trong các bệnh nhân có kết quả HER2 (2+) có một ca làm xét nghiệm FISH và cho kết quả dương tính. Tỉ lệ HER2 dương tính là 23,3%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân được điều trị phẫu thuật, hóa trị và xạ trị lần lượt là 84,6%, 96,2% và 73,1%. Tất cả các bệnh nhân phẫu thuật đều được đoạn nhũ và nạo hạch nách, trong đó có 12 bệnh nhân được tái tạo bằng vạt cơ lưng rộng. Hóa trị tân hỗ trợ có 11 trường hợp, và có 3 trường hợp ghi nhận đáp ứng hoàn toàn về mặt giải phẫu bệnh. Phác đồ được sử dụng nhiều nhất là FEC, chiếm 48%. Tất cả các trường hợp đều hóa trị dựa trên phác đồ có Anthracycline. Taxane không sử dụng trong khi bệnh nhân đang mang thai. Tất cả bệnh nhân điều trị nội tiết và xạ trị được tiến hành sau khi sinh và không cho con bú trong lúc điều trị.

Bảng 1. *Các đặc điểm lâm sàng và điều trị*

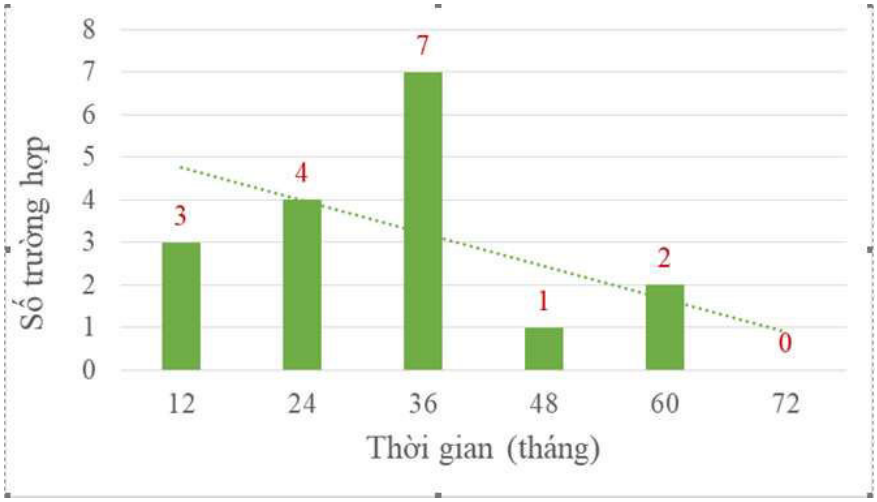
Đặc điểm	Tổng (n = 52)	Đang mang thai (n = 21)	Năm đầu hậu sản (n = 31)	P
Tuổi (trung bình)	32,9 ± 5,4	34,2 ± 5,8	31,9 ± 5,0	0,748
Kích thước bướu	5,0 ± 3,3	5,3 ± 3,5	4,8 ± 3,2	0,412
< 2cm (T1)	10 (19,2%)	2 (9,5%)	8 (25,8%)	
2,1 - 5cm (T2)	22 (42,3%)	12 (57,1%)	10 (32,3%)	
>5cm (T3+T4)	20 (38,5%)	7 (33,3%)	13 (41,9%)	0,150
Di căn hạch				
N (-)	15 (36,4%)	9 (50%)	7 (26,9%)	
1-3 hạch	20 (45,4%)	6 (33,3%)	14 (53,9%)	
>4 hạch	9 (18,2%)	3 (16,7%)	4 (19,2%)	0,275
Giải phẫu bệnh				
Dạng ống tuyến	48 (92,3%)	21 (100%)	27 (87,1%)	
Dạng nhầy	2 (3,8%)	0 (0%)	2 (6,45%)	
Dạng khác	2 (3,8%)	0 (0%)	2 (6,45%)	0,402
Giai đoạn				
I	2 (3,8%)	1 (4,8%)	1 (3,2%)	
II	27 (51,9%)	12 (57,1%)	15 (48,4%)	
III	23 (44,2%)	8 (38,1%)	15 (48,4%)	0,755
Thụ thể nội tiết				
(+)	52,9%	47,6%	56,6%	
(-)	47,1%	52,4%	43,4%	0,578
HER2				
(+)	66,7%	57,1%	73,3%	
(++)	15,7%	14,3%	16,7%	
(+++)	17,6%	28,6%	10%	0,229
Phân nhóm sinh học				
Luminal A	3 (5,9%)	2 (9,5%)	1 (3,3%)	
Luminal B	24 (47,0%)	8 (38,1%)	16 (53,3%)	
HER2	6 (11,8%)	4 (19,0%)	2 (6,7%)	
Tam âm	18 (35,3%)	7 (33,3%)	11 (36,7%)	0,382
Điều trị				
Phẫu thuật	44 (84,6%)	18 (85,7%)	26 (83,9%)	
Hóa trị	40 (96,2%)	21 (100%)	29 (93,5%)	
Xạ trị	38 (73,1%)	15 (71,4 %)	23 (74,2%)	
Nội tiết	20 (38,5%)	14 (45,2%)	6 (28,6%)	

Bảng 2. *Can thiệp trong thai kỳ*

Can thiệp trong thai kỳ	Số trường hợp	Tỉ lệ (%)
Phẫu thuật +/ – hóa trị	7	33,3
Bỏ thai	8	38,1
Không điều trị	6	28,6

Trong 3 trường hợp hóa trị trong lúc mang thai, 1 trường hợp sử dụng phác đồ AC - T, còn lại sử dụng phác đồ FEC. Cả 2 trường hợp còn lại đều hóa trị hỗ trợ 3 chu kỳ trước sinh và tiếp tục đủ phác đồ sau khi sinh. Tất cả các bệnh nhân điều trị trong thai kỳ đều không ghi nhận biến cố lúc sinh cũng như dị tật thai nhi.

Theo dõi 52 trường hợp đến ngày 01/06/2019 với trung vị là 51 tháng. Thời gian theo dõi trung bình là 51,9 tháng. Có 5 trường hợp (9,6%) mất dấu.



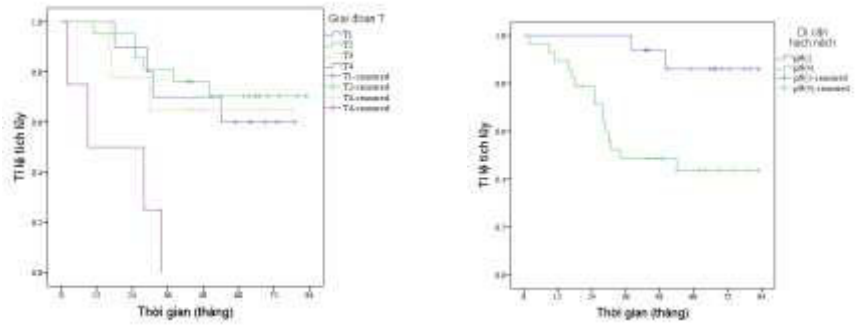
Biểu đồ 1. *Số trường hợp tái phát hằng năm*

Có 17 ca tái phát (38,6%) trong thời gian theo dõi. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tái phát sau 5 năm. Tái phát tại chỗ là 4,5% và di căn xa là 34,1%. Trong đó tái phát di căn phổi và gan là thường gặp nhất.

Tỉ lệ sống còn không bệnh 5 năm là 59,3%. Trong nhóm bệnh nhân được điều trị triệt để tỉ lệ tử vong là 29,5%, trong đó, có một trường hợp tử vong sau 78 tháng theo dõi.

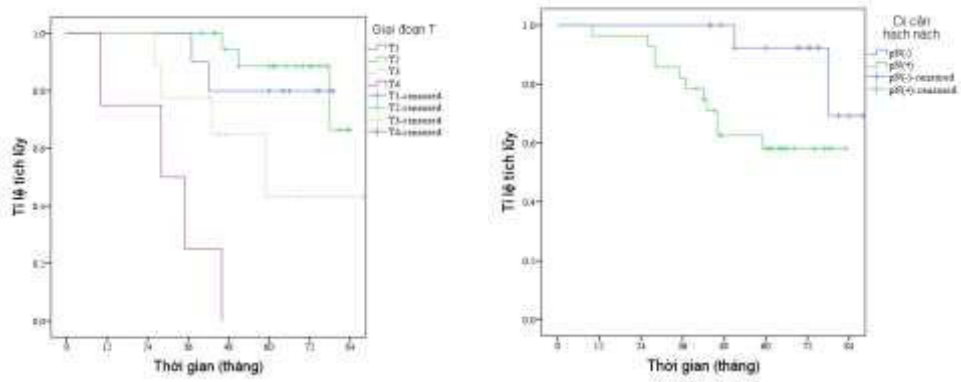
Tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm là 70,6%.

Yếu tố bướu và yếu tố di căn hạch có vai trò tiên lượng đối với sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến, xếp hạng bướu T là yếu tố tiên lượng độc lập duy nhất cho sống còn toàn bộ.



(p = 0,001) *(p = 0,005)*

Biểu đồ 02. *Sống còn không bệnh theo mức độ bướu nguyên phát và tình trạng di căn hạch nách*



(p = 0,000) *(p = 0,042)*

Biểu đồ 3. *Sống còn toàn bộ theo mức độ bướu nguyên phát và tình trạng di căn hạch nách*

BÀN LUẬN

Ung thư vú thai kỳ được định nghĩa là ung thư vú được phát hiện trong thời gian mang thai hay sau khi sinh trong vòng 6 - 12 tháng. Ung thư vú thai kỳ có xu hướng bị chẩn đoán trễ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước bướu trung bình khá lớn là 5cm (2,7 đến 8,3cm). Ở các nước phát triển, khoảng 1/3 bệnh nhân nhập viện khi bướu còn nhỏ dưới 2cm, còn trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ này chỉ khoảng 20%. Tuy nhiên tỉ lệ bướu giai đoạn T2, T3 là khá tương đồng giữa các nghiên cứu, tương ứng khoảng 40% và 20%. Về mặt lâm sàng, ung thư vú liên quan thai kỳ có kích thước lớn hơn bệnh nhân ung thư vú nói chung. Theo tác giả Johansson, có tới 20,7% trường hợp ung thư vú thai kỳ có bướu lớn hơn 5cm, trong khi đó tỉ lệ này ở bệnh nhân ung thư vú nói chung chỉ 8,6%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bướu giai đoạn trễ T3, T4 chiếm tới 40%. Điều này được một số tác giả lý giải do tác động của thai kỳ gây trì hoãn chẩn đoán bệnh.

Tỉ lệ di căn hạch nách dao động trong nhiều nghiên cứu từ 36% - 60%. Đặc điểm chung của các nghiên cứu này là tỉ lệ di căn hạch nách không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân ung thư vú thai kỳ và bệnh nhân ung thư vú nói chung cùng độ tuổi. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có tới 63,6% di căn hạch, trong đó di căn từ 1 - 3 hạch chiếm đa số. Một số tác giả cũng cho rằng ung thư vú thai kỳ có tỉ lệ di căn hạch nách cao. Nhận định trên được minh họa cụ thể trong nghiên cứu của Beadle và cs, tỉ lệ hạch nách di căn là 70,2%, nghiên cứu của tác giả Sánchez là 64,5%.

Biểu hiện thụ thể nội tiết trên bệnh nhân ung thư vú thai kỳ khá thấp và kết quả này hằng định ở hầu hết nghiên cứu, từ 33,0 - 55%, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với tỉ lệ 52,9%. Đây là một trong những đặc điểm tiên lượng xấu ở bệnh nhân ung thư vú liên quan thai kỳ.

Trong nghiên cứu của Azim, sử dụng phương pháp định hình biểu hiện gen, tác giả ghi nhận không có sự khác nhau giữa bệnh nhân ung thư vú thai kỳ và bệnh nhân ung thư vú không liên quan thai kỳ. Tuy nhiên, tỉ lệ phân nhóm tam âm ở bệnh nhân ung thư liên quan thai kỳ khá cao, chiếm 33,3%. Hơn nữa, tác giả ghi nhận trên bệnh nhân ung thư vú chẩn đoán trong khi mang thai có tăng biểu hiện gen IGF - 1, được coi là yếu tố thúc đẩy ung thư vú phát triển và tăng tỉ lệ tái phát. Tác giả Bae phân nhóm dựa vào ER, PR, HER2 và Ki67 ghi nhận luminal A là 21,2%, luminal B là 21,2%, HER2 là , tam âm là 40,4%, kết quả khác biệt rõ rệt so với nhóm chứng với luminal A là 50,6%, luminal B là 23,9%, HER2 là 9,1% và tam âm là 16,4%. Trong đó, nhóm tam âm là vượt trội hơn hẳn và cao hơn ung thư vú không liên quan thai kỳ. Nhiều tác giả cũng ghi nhận tỉ lệ phân nhóm tam âm trong ung thư vú thai kỳ khá cao, dao động từ 30,2 - 48,4%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với nhóm tam âm chiếm 35,3%. Điều này cho thấy ung thư vú thai kỳ có liên quan đến tăng tỉ lệ tam âm ở ung thư vú.

Điều trị ung thư vú trên bệnh nhân mang thai không nên trì hoãn và lựa chọn điều trị dựa trên 2 mục tiêu chính: đảm bảo an toàn về mặt ung thư và giữ thai mà không làm ảnh hưởng đến sức khỏe của thai nhi. Tuy vậy, kế hoạch điều trị ung thư vú trên phụ nữ mang thai gần giống như các bệnh nhân ung thư vú khác. Phẫu thuật và hóa trị được chứng minh là an toàn trên thai phụ, đặc biệt trên thai kỳ từ tam cá nguyệt thứ hai trở về sau. Xạ trị, nội tiết và thuốc kháng HER2 được khuyến cáo sử dụng sau sinh.

Trong nghiên cứu này, có 40,4% bệnh nhân đang mang thai lúc chẩn đoán ung thư vú. Trong đó 7 bệnh nhân được phẫu thuật trong khi mang thai, tất cả đều phẫu thuật đoạn nhũ và nạo hạch nách. Kết quả này hơi khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới với tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn trên phụ nữ mang thai cao hơn, 38% ở Ý và 40% ở Thổ Nhĩ Kỳ. Điều này có thể do phẫu thuật bảo tồn vú còn chưa phổ biến ở Bệnh viện chúng tôi thời điểm nghiên cứu.

Hóa trị trong tam cá nguyệt thứ 2 và 3 tương đối an toàn và được chấp thuận rộng rãi. Tuy sử dụng hóa trị sau tam cá nguyệt thứ nhất vẫn có khả năng gây sinh non và chậm phát triển thai nhi, một số nghiên cứu ghi nhận tiên lượng tốt ở những đứa trẻ này về lâu dài. Tuy nhiên, hóa trị nên kết thúc 1 tháng trước sinh để hạn chế độc tính huyết học cho thai phụ lúc sinh. Phác đồ hóa trị dựa trên anthracycline được chứng minh an toàn trên phụ nữ đang mang thai như AC (adriamycin, cyclophosphamide); EC (epirubicin, cyclophosphamide); FAC (Flourouracil, adriamycin, cyclophosphamide); FEC (Flourouracil, epirubicin, cyclophosphamide). Vì vậy, đây được coi là những lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân ung thư vú đang mang thai. Một vài nghiên cứu báo cáo loạt ca chứng minh sự an toàn của nhóm taxane trong thai kỳ. Tuy nhiên, NCCN khuyến cáo hạn chế sử dụng phác đồ có taxane trong thai kỳ do thiếu dữ liệu an toàn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3 bệnh nhân được sử dụng hóa trị hỗ trợ lúc mang thai. Trong đó 2 trường hợp dùng phác đồ FEC và một trường hợp sử dụng phác đồ AC. Cả 3 trường hợp đều sử dụng hóa trị sau tuần thứ 24 của thai kỳ và kết thúc trước sinh. Tất cả đều ghi nhận trẻ không có dị tật và phát triển bình thường đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Kết quả điều trị

Bảng 3. *Tỉ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ ở các nghiên cứu*

Nghiên cứu	N	Giai đoạn	SCKB 5 năm	SCTB 5 năm
Nghiên cứu này	52	I - IIIC	59,3%	70,6%
Azim	65	I - IIIC	52,1%	79,6%
Amant	311	I - III	65%	78%
Litton	75	I - III	72%	77%
Genin	87	I - III	62%	80%

Kết quả sống còn không bệnh 5 năm của nghiên cứu chúng tôi tương đương với các nghiên cứu khác tuy nhiên tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm hơi thấp hơn các nghiên cứu khác cùng có cùng giai đoạn TNM. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tái phát là 38,6%, trong đó tái phát di căn xa chiếm đa số lên đến 34,1%. Đây có thể là nguyên nhân chính dẫn đến tỉ lệ SCTB của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu trên thế giới.

Nghiên cứu của tác giả N.T. Huyền, theo dõi sống còn trên nhóm bệnh nhân ung thư vú người trẻ, tại Bệnh viện K, ghi nhận tỉ lệ SCTB và SCKB 5 năm lần lượt là 79,5% và 66,0%. Kết quả SCTB và SCKB đều cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể do ảnh hưởng của thai kỳ lên sống còn của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, SCTB và SCKB 5 năm theo phân độ mô học, thụ thể nội tiết và sự biểu lộ HER2 không có sự khác biệt giữa các yếu tố phân nhóm. Điều này cũng được quan sát ở một số nghiên cứu, có thể do cỡ mẫu nhỏ nên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu về vai trò của các yếu tố tiên lượng truyền thống đối với ung thư vú thai kỳ khá đa dạng, thậm chí có phần trái ngược nhau. Không chỉ riêng sự khác biệt đơn thuần của các đặc điểm mang tính thống kê, sự ảnh hưởng của thai kỳ lên ung thư vú có thể là câu trả lời cho những khác biệt đó. Vì vậy, cần có thêm các nghiên cứu lớn và mạnh hơn để đánh giá tiên lượng cũng như góp phần điều trị hiệu quả hơn cho bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư vú liên quan thai kỳ có những đặc điểm tiên lượng xấu: kích thước bướu lớn; di căn hạch nhiều; grad mô học trung bình, cao chiếm đa số; thụ thể nội tiết thường âm tính và tỉ lệ phân nhóm tam âm cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ sống còn không bệnh 5 năm là 59,3%, sống còn toàn bộ 5 năm là 70,6%. Trong đó, kích thước bướu là yếu tố tiên lượng độc lập duy nhất cho sống còn toàn bộ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn T. H., Nguyễn T. H., Nguyễn T. V. (2018), "Đánh giá kết quả sống thêm sau 7 năm ở bệnh nhân ung thư vú nữ dưới 35 tuổi tại Bệnh viện K". Tạp chí Ung thư học Thành phố Hồ Chí Minh, Tập 2018, pp. 40712.
2. Andersson T. M., Johansson A. L., Hsieh C. C., et al. (2009), "Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden". Obstet Gynecol, 114 (3), pp. 568 - 72.
3. 3Azim Jr H. A., Botteri E., Renne G., et al. (2012), "The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study". Acta oncologica, 51 (5), pp. 653 - 661.

4. Bae S. Y., Kim S. J., Lee J., et al. (2018), "Clinical subtypes and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: results from the Korean Breast Cancer Society Registry database". Breast cancer research and treatment, 172 (1), pp. 113 - 121.
5. Bae S. Y., Kim K. S., Kim J.-S., et al. (2018), "Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis of Pregnancy - Associated Breast Cancer: A Time - Trends Study of the Korean Breast Cancer Registry Database". Journal of breast cancer, 21 (4), pp. 425 - 432.
6. Johansson A. L., Andersson T. M. L., Hsieh C. C., et al. (2018), "Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer". International journal of cancer, 142 (7), pp. 1343 - 1354.
7. Langer A., Mohallem M., Stevens D., et al. (2014), "A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): presentation, imaging, clinicopathological data and outcome". Diagnostic and interventional imaging, 95 (4), pp. 435 - 441.
8. Loibl S., Han S. N., von Minckwitz G., et al. (2012), "Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study". The lancet oncology, 13 (9), pp. 887 - 896.
9. Stensheim H., Moller B., van Dijk T., et al. (2009), "Cause - specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study". J Clin Oncol, 27 (1), pp. 45 - 51.
10. Yu H., Cheung P., Leung R., et al. (2017), "Current management of pregnancy-associated breast cancer". Hong Kong Med J, 23 (4), pp. 387 - 94.

ĐIỀU TRỊ VIÊM TUYẾN VÚ BẰNG VABB - KINH NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN VIỆT THẾ PHƯƠNG[1], PHẠM THIÊN HƯƠNG[2], PHAN HOÀNG TÚ[3],
NGUYỄN HOÀNG THÂN[3], LÊ HỒNG CÚC[4]

TÓM TẮT

Viêm tuyến vú do vi trùng là một bệnh lý phổ biến ở phụ nữ. Điều trị chủ yếu là kháng sinh và chọc hút mủ hay rạch thoát lưu. Những trường hợp viêm tuyến vú bán cấp phải dùng kháng sinh lâu dài không dứt hẳn là một bệnh cảnh lâm sàng gây khó khăn cho thầy thuốc. Sử dụng VABB để điều trị những trường hợp này là một lựa chọn hiệu quả. Bài báo cáo này chia sẻ kinh nghiệm sử dụng VABB để điều trị các trường hợp viêm tuyến vú bán cấp bằng VABB tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

ABSTRACT

Treatment of mastitis by VABB - experience of Ho Chi Minh City Oncology Hospital

Mastitis caused by bacteria is a common disease in women. Treatment are antibiotics and aspiration or drainage. Persistent subacute mastitis treated by prolonged antibiotics is an uncomfortable scenario for patients and physicians. Treatment of this disease by VABB is an efficient option. This article reports the experience of treatment of mastitis by VABB at Ho Chi Minh City Oncology hospital.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tuyến vú là một bệnh lý khá phổ biến ở phụ nữ, nhất là phụ nữ mang thai và cho con bú. Viêm tuyến vú thường do tác nhân là vi trùng *Staphylococcus aureus*, đi theo đường máu hay từ ngoài theo ống tuyến vú. Bệnh có thể gặp ở phụ nữ từ 18 đến 50 tuổi. Biểu hiện lâm sàng là sưng, nóng, đỏ, đau khi ở trong giai đoạn cấp. Nếu bệnh không được điều trị đúng mức, viêm cấp có thể tiến triển trở thành áp-xe, biểu hiện là tạo thành mủ. Để điều trị viêm tuyến vú thì cần phải dùng kháng sinh thích hợp. Khi đã tạo thành áp-xe thì trước kia người ta chủ trương điều trị bằng cách rạch thoát lưu. Việc rạch thoát lưu thường được tiến hành dưới gây mê, phải chăm sóc khá lâu và gây đau đớn cho bệnh nhân. Gần đây, một chọn lựa khác thường được sử dụng hơn là dùng kim chọc hút mủ nhiều lần cũng đem lại hiệu quả và ít đau đớn hơn.

Một dạng lâm sàng khác của viêm tuyến vú là sau giai đoạn cấp tính, tình trạng viêm không tiến triển thành áp xe mà trở thành viêm bán cấp. Khi đó, các biểu hiện đỏ, đau, sưng, nóng giảm rất nhiều. Bệnh nhân đến khám với bệnh cảnh lâm sàng là một khối cứng, đau ít, siêu âm cho thấy một hay nhiều khối viêm và thường có mủ len lỏi bên trong. Tình trạng viêm bán cấp này kéo dài trong nhiều tháng và gây cho bệnh nhân rất nhiều lo lắng và khó chịu. Điều trị viêm bán cấp tuyến vú thường phức tạp, kéo dài, gây mệt mỏi cho cả thầy thuốc lẫn người bệnh. Bệnh nhân phải dùng kháng sinh rất lâu, ổ bán cấp thuyên giảm chậm. Có nhiều trường hợp sau một thời gian thuyên giảm rõ rệt rồi ổ viêm không đáp ứng điều trị nữa. Khi đó thầy thuốc phải nghĩ đến can thiệp ngoại khoa là mổ cắt đi khối viêm và mủ. Một khó khăn trong cuộc mổ là trong nhiều trường hợp thì ổ viêm không có giới hạn rõ, phẫu thuật viên phải chọn lựa là mổ cắt không hết ổ viêm hoặc cắt thừa mô vú bình thường.

VABB (Vacuum assisted breast biopsy-sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không) là kỹ thuật đã phát triển từ giữa những năm 1990. Kỹ thuật này được dùng để sinh thiết các tổn thương vú nghi ung thư hay lành tính. Đối với tổn thương lành tính, VABB còn có thể dùng để điều trị là lấy toàn bộ tổn thương mà không để lại sẹo to trên vú. Gần đây, VABB còn được sử dụng để lấy đi các tổn thương viêm tuyến vú hay áp-xe vú. VABB được thực hiện đầu tiên tại Việt Nam từ năm 2017 tại Bệnh viện Ung Bướu

[1] TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] BSCKII. Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] Bác sĩ Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] BSCKII. Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

TP. HCM. Cũng như những nơi khác, VABB được dùng để sinh thiết các tổn thương vú và điều trị các bướu lành của vú. Bên cạnh đó, VABB còn được sử dụng để xử trí các trường hợp viêm vú, đặc biệt là viêm vú bán cấp kéo dài dai dẳng không thể điều trị dứt điểm bằng nội khoa. Bài viết này chia sẻ các trường hợp viêm tuyến vú đã được điều trị bằng VABB tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân được điều trị tại khoa Ngoại 4 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 2/2017 đến 10/2019, được chẩn đoán là viêm tuyến vú và điều trị bằng kháng sinh, kháng viêm nhưng đáp ứng không hoàn toàn và tiến triển dai dẳng. Các trường hợp này được sử dụng kháng sinh trong thời gian dài (thường là Augmentin và một quinolone). Bệnh nhân được theo dõi định kỳ bằng khám lâm sàng và siêu âm để đánh giá tình trạng đáp ứng của tổn thương. Trong quá trình theo dõi các trường hợp viêm tuyến vú khác đáp ứng tốt và tan hoàn toàn sang thương, một số trường hợp tổn thương viêm không đáp ứng nhiều hay chỉ thuyên giảm sau một thời gian rồi không nhỏ đi. Trước những trường hợp này, bác sĩ điều trị sẽ đứng trước chọn lựa là mổ hở để cắt trọn tổn thương hay cùng VABB để lấy đi tổn thương. Mổ hở sẽ được chỉ định cho các trường hợp tổn thương to. Những trường hợp tổn thương không quá to (≤ 5cm) sẽ được chỉ định lấy đi bằng VABB.

Bệnh nhân được bác sĩ chẩn đoán hình ảnh trong ê - kip nghiên cứu siêu âm lại để đánh giá kích thước tổn thương, độ lan rộng. Bệnh nhân vẫn tiếp tục dùng kháng sinh kháng viêm cho đến ngày làm thủ thuật. Người thực hiện thủ thuật là bác sĩ chẩn đoán hình ảnh hay phẫu thuật viên tuyến vú. Máy VABB là máy Legacy (Mammotome, Devicor Medical Products, Inc-USA) với kim 8G. Bệnh nhân được gây tê tại chỗ bằng Lidocain 1% ở dưới da và dưới tổn thương. Dùng dao mổ để rạch một đường vào khoảng 2mm. Kim VABB được đưa vào mô vú dưới hướng dẫn của siêu âm và tiến hành cắt hút tổn thương. Người thực hiện sẽ cố gắng cắt hút trọn tổn thương, lấy hết mủ, các tổn thương viêm và đường dò. Sau đó bệnh nhân được băng ép và ra về ngay trong ngày. Tiếp tục sử dụng kháng sinh và hẹn tái khám sau 1 tuần để được đánh giá lại bằng siêu âm. Mẫu mô được gửi giải phẫu bệnh để có chẩn đoán mô bệnh học.

KẾT QUẢ

Trong khoảng thời gian từ 2/2017 đến 10/2019 có 11 trường hợp (24 bướu) viêm vú được điều trị bằng VABB tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 31,6 (20 - 49), có 9 bệnh nhân ở tỉnh và 2 bệnh nhân là ở TP. HCM.

Bảng 1. *Kết quả siêu âm*

Kết quả siêu âm	Số ca	Tỉ lệ %
Bướu sợi tuyến	1	9,1
Đa bướu nhú	1	9,1
Viêm - áp-xe	8	72,7
Nghĩ K	1	9,1
Tổng cộng	**11**	**100**

Siêu âm là phương tiện cận lâm sàng chủ lực để chẩn đoán viêm, áp-xe vú. Đa số trường hợp được chẩn đoán bằng siêu âm chính xác là viêm, áp-xe (72,7%).

Bảng 2. *Kết quả nhũ ảnh*

BIRADS	Số ca	Tỉ lệ %
II	1	9,1
IV	1	9,1
V	1	9,1
Không chụp	8	72,7
Tổng cộng	**11**	**100**

Nhũ ảnh ít được sử dụng trong những trường hợp này vì đa số bệnh nhân còn trẻ. Đau cũng là một lý do làm cho bệnh nhân không được chụp nhũ ảnh.

Bảng 3. *Kết quả FNA*

Kết quả FNA	Số ca	Tỉ lệ %
Tổn thương dạng nhú	1	9,1
TĐSB	2	18,2
Chất dịch+ tế bào viêm	3	27,3
Viêm dạng hạt	2	18,2
Không có	3	27,3
Tổng cộng	**11**	**100**

Có 8 trường hợp đều được thực hiện FNA. Năm trong tám trường hợp này được chẩn đoán là viêm trên FNA.

Bảng 4. *Kết quả sinh thiết lõi kim*

Sinh thiết lõi kim	Số ca	Tỉ lệ %
Viêm áp - xe	4	36,4
Viêm dạng hạt	1	9,1
Không có	6	54,5
Tổng cộng	**11**	**100**

Có 5 trường hợp được thực hiện sinh thiết lõi kim. Tỉ lệ chẩn đoán chính xác của sinh thiết lõi kim là 100%.

Bảng 5. *Số lượng tổn thương được lấy ra*

Số lượng tổn thương	Số ca	Tỉ lệ %
1	3	27,3
2	4	36,4
3	3	27,3
4	1	9,1
Tổng cộng	**11**	**100**

Đa ổ là tính chất thường gặp của viêm mạn tính của vú. Tổng cộng có 24 tổn thương được lấy ra ở 11 bệnh nhân.

Bảng 6. *Kết quả giải phẫu bệnh*

Giải phẫu bệnh	Số ca	Tỉ lệ %
Viêm - áp - xe	4	36,4
Viêm tuyến vú dạng hạt	7	63,6
Tổng cộng	**11**	**100**

Sau khi lấy tổn thương viêm ra thì mẫu mô luôn được gửi giải phẫu bệnh. Đa số các trường hợp (63,6%) có giải phẫu bệnh là viêm mạn tính (dạng hạt), phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng.

Bảng 7. *Các biến chứng*

Biến chứng	Số ca	Tỉ lệ %
Bầm máu	3	27,3
Máu tụ (có chọc hút)	1	9,1
Máu tụ (không cần chọc hút)	3	27,3
Đau	4 (trong 3 ngày đầu, 3 - 5/10	36,4
Tụ dịch tại giường bướu	9/9	100
Nhiễm trùng	0	0
Tổn thương thành ngực	0	0

Các biến chứng thường nhẹ và tự khỏi. Tụ dịch tại giường bướu luôn gặp do đã lấy đi một lượng mô vú bị viêm đáng kể. Không có biến chứng nào nghiêm trọng như nhiễm trùng hay tổn thương thành ngực.

Có 9/11 trường hợp được siêu âm lại sau 10 ngày để đánh giá, trong đó có 3 trường hợp còn mô viêm rải rác. Các trường hợp này được tiếp tục điều trị kháng sinh kháng viêm và theo dõi định kỳ và các tổn thương cũng biến mất. Các trường hợp còn lại không còn tổn thương ở vú khi siêu âm. Bệnh nhân ổn định về lâm sàng.

Hình 1. *Ổ viêm vú lan rộng trên siêu âm*

Hình 2. *Sau 1 năm, tổn thương không còn*

Hình 3. *Trường hợp bầm máu sau thủ thuật*

Hình 4. *Trường hợp không bị bầm máu*

BÀN LUẬN

Điều trị viêm tuyến vú do vi trùng chủ yếu là kháng sinh, kháng viêm, và chọc hút mủ (dưới hướng dẫn của siêu âm) và trong đa số trường hợp bệnh sẽ được điều trị khỏi. Một số ít trường hợp viêm có biểu hiện là áp-xe và cần được thoát lưu. Hạn chế của chọc hút mủ là bệnh nhân phải được thực hiện nhiều lần, thời gian điều trị lâu. Hạn chế của rạch thoát lưu là thường phải làm dưới gây mê, để lại sẹo, thay băng lâu dài và gây đau đớn. Do đó, từ lâu một số tác giả đã đề nghị sử dụng VABB để giải quyết các trường hợp viêm hay áp-xe vú không đáp ứng tốt với chọc hút mủ.

Để chẩn đoán thì phương tiện chủ yếu là lâm sàng và siêu âm. Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân đều được siêu âm vú. Bên cạnh việc giúp chẩn đoán xác định, siêu âm còn giúp để đánh giá mức độ lan rộng, giai đoạn viêm (cấp tính, tạo áp-xe, hay viêm mạn). Trong giai đoạn chuyển thành viêm mạn, biểu hiện lâm sàng bệnh nhân không còn đau nhiều, khi khám thường thấy một hay nhiều khối chắc ở vú, giới hạn không rõ. Bệnh nhân thường khai đã đi khám ở nhiều bác sĩ, dùng kháng sinh trong một thời gian dài. Hình ảnh siêu âm là một hay nhiều ổ viêm có dạng khối đặc với ít mủ len lỏi bên trong. Đứng trước tình huống này, người bác sĩ điều trị cần phải phân biệt tình trạng viêm bán cấp do vi trùng (thường là Staphylococcus aureus) với bệnh lý ung thư, hay những tình trạng viêm mạn tính khác như lao vú, viêm tuyến vú mạn vô căn (IGM - idiopathic granulomatis mastits). Bệnh nhân cần được làm những xét nghiệm như sinh thiết lõi kim, nhũ ảnh. Khi chọc hút mủ hay sinh thiết thì cần làm kháng sinh đồ. Nhưng trong nhiều trường hợp do bệnh nhân đã được sử dụng kháng sinh trước đó nên vi trùng thường không mọc. Để loại trừ lao vú thì cần làm soi tươi tìm vi trùng lao, PCR lao, và dựa vào giải phẫu bệnh.

Trong nhiều trường hợp, thầy thuốc điều trị sẽ cố gắng chọc hút mủ nhưng không thành công do lượng mủ ít và rất đặc. Bệnh cảnh như vậy sẽ gây lúng túng cho thầy thuốc và bệnh nhân thì rất lo lắng.

Khi điều trị kháng sinh kéo dài thì một số trường hợp khối viêm sẽ nhỏ dần và biến mất. Những trường hợp tạo khối áp xe thì được xử trí dễ dàng là chọc hút mủ hay rạch thoát lưu. Tuy nhiên có một nhóm bệnh nhân viêm mạn sẽ không đáp ứng tốt với kháng sinh. Khối viêm ở vú không thuyên giảm nhiều sau thời gian dài điều trị hay thuyên giảm đến một mức độ nào đó rồi không nhỏ nữa. Khi đó, lấy đi tổn thương là một phương án khả thi nhất để điều trị bệnh. Có hai cách để lấy đi tổn thương: bằng mổ hở hay bằng VABB. Mổ hở có ưu điểm là lấy được những tổn thương to (>5cm), thuận lợi nếu tổn thương giới hạn rõ. Tuy nhiên, đây là phương pháp xâm lấn, thường cần phải gây mê, nếu tổn thương đa ổ, không giới hạn rõ, len lỏi trong mô vú thì có nhiều khả năng sẽ không lấy được hết, hoặc ngược lại phải cắt rất rộng mất nhiều mô vú. VABB là kỹ thuật lấy đi tổn thương mà khắc phục những nhược điểm này của mổ hở.

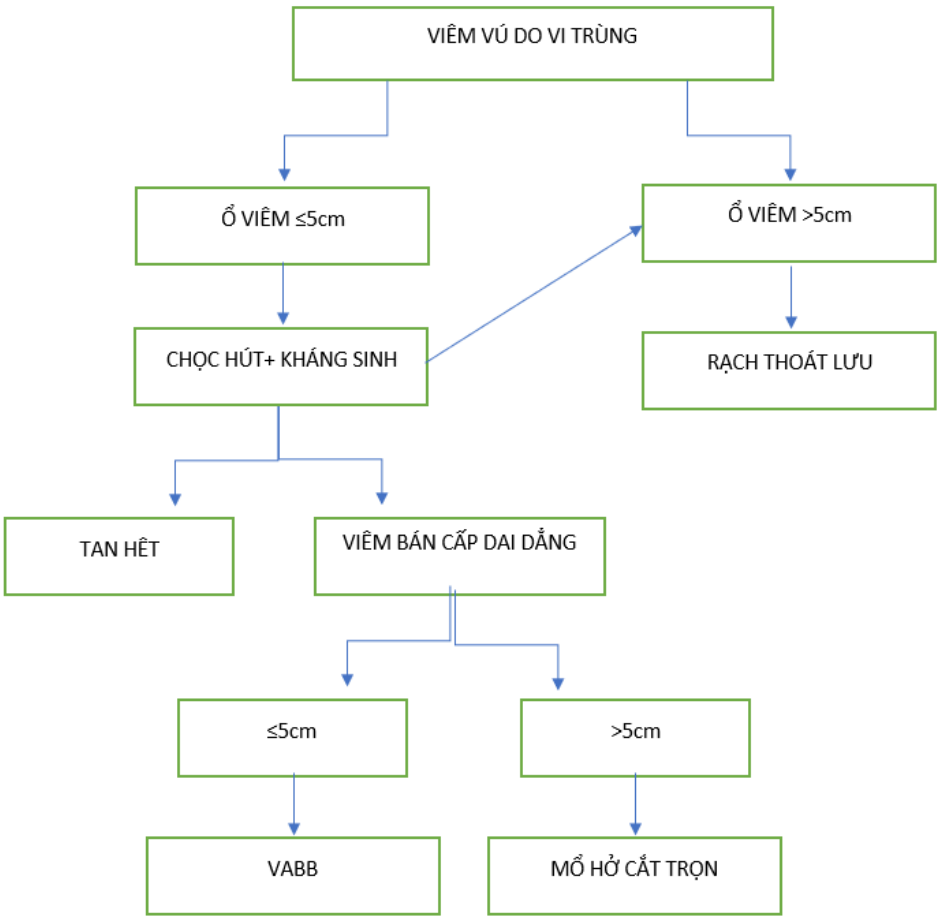
VABB được phát minh từ năm 1995 để khắc phục những nhược điểm của sinh thiết lõi kim. VABB đã được dùng để sinh thiết chẩn đoán các tổn thương nghi ngờ, điều trị các tổn thương lành tính, đánh giá đáp ứng của bướu sau hóa trị tân hỗ trợ. Sau đó, VABB còn được dùng để điều trị các trường hợp viêm hay áp-xe vú. Năm 2005, Varey báo cáo 24 trường hợp áp-xe vú được điều trị rất khả quan bằng Mammotome. Thrush ở Đơn vị tuyến vú Edinburgh sau đó cũng dùng VABB cho những trường hợp thất bại với chọc hút mủ. Năm 2013, Wang báo cáo 70 trường hợp áp-xe vú được dùng Mammotome để điều trị. Khuyến cáo của Wang từ nghiên cứu này là ổ áp-xe dưới 3,5cm sẽ có kết quả điều trị tốt hơn là lớn hơn 3,5cm. Đối với trường hợp ổ áp-xe lớn, Wang sẽ đặt catheter vào ổ áp-xe để dẫn lưu.

Kang năm 2016 so sánh hai phương pháp chọc hút kim và dùng VABB để xử lý áp-xe vú thì thời gian lành bệnh ở nhóm VABB sẽ nhanh hơn. Do đó tác giả đề nghị sử dụng VABB cho các trường hợp ổ áp-xe lớn, đa ổ.

Chen năm 2019 báo cáo 36 trường hợp áp-xe vú được điều trị bằng máy Encor trên bệnh nhân cho con bú. Tiêu chuẩn để dùng VABB là ổ áp-xe to trên 5cm, nhiều ổ áp-xe và trên 3cm, hay áp-xe điều trị thất bại với chọc hút.

Deng và cộng sự đã dùng VABB để điều trị viêm tuyến vú vô căn (IGM). Trong 65 trường hợp tổn thương IGM thì có 55 trường hợp được lấy đi bằng Mammotome cùng với sử dụng steroid thì có 81,5% đã được chữa khỏi hoàn toàn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã dùng VABB để lấy đi các tổn thương viêm của vú được đánh giá là đáp ứng kém với kháng sinh và chọc hút mủ.

Trong một số trường hợp thì VABB có thể không lấy được hết hoàn toàn tổn thương viêm (trong nghiên cứu này là 3 trường hợp) do trong khi tiến hành cắt hút bướu thì máu tụ sẽ che lấp tổn thương. Tuy nhiên, trong những trường hợp này việc lấy đi gần hết tổn thương cũng sẽ giúp cho việc điều trị nội khoa sau đó sẽ dễ dàng và hiệu quả hơn. Như vậy, kinh nghiệm của chúng tôi qua thực tế điều trị viêm tuyến vú bằng VABB thì đây là kỹ thuật thích hợp cho các trường hợp viêm vú bán cấp, đa ổ, kích thước ≤ 5cm, điều trị không đáp ứng hoàn toàn với kháng sinh.



Sơ đồ . *Mô hình điều trị viêm vú do vi trùng tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM*

KẾT LUẬN

Điều trị viêm tuyến vú bằng VABB là một kỹ thuật mới ở Việt nam và giúp giải quyết hiệu quả các trường hợp viêm tuyến vú do vi trùng dai dẳng không đáp ứng tốt với điều trị nội khoa. Kỹ thuật này giúp cho bệnh nhân tránh một cuộc mổ hở mà vẫn lấy đi tổn thương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen C, Li - bo L., Surgical drainage of lactational breast abscess with ultrasoundguided Encor vacuum-assisted breast biopsy system, Breast J. 2019;00:1 - 9.
2. Deng JQ, Yu L, Yang Y, Steroids administered after vacuum-assisted biopsy in the management of idiopathic granulomatous mastitis, J Clin Pathol 2017; 70: 827 - 831.
3. Kang YD, Kim YM, Comparison of needle aspiration and vacuum-assisted biopsy in the ultrasound-guided drainage of lactational breast abscesses, Ultrasonography 2016; 35(2): 148 - 152.
4. Thrush S, Dixon M, Letter: Treatment of loculated lactational breast abscess with a vacuum biopsy system (Br J Surg 2005; 92: 1225 - 1226), British Journal of Surgery 2006; 93: 250 - 253.
5. Varey R, Shere MH, Cawthorn SJ, Treatment of loculated lactational breast abscess with a vacuum biopsy system, British Journal of Surgery, 2005; 92: 1225 - 1226.
6. Wang K, Ye Y, Sun G, Xu Z, The Mammotome biopsy system is an effective treatment strategy for breast abscess, The American Journal of Surgery 2013; 205: 35 - 38.

VỠ TÚI ĐỘN SILICONE SAU TÁI TẠO TUYẾN VÚ: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

NGUYỄN VĂN THỪA[1], PHẠM LÊ XUÂN HUY[2], NGUYỄN HỒNG PHÚC[2,]
NGUYỄN BÁ TRUNG[3], HOÀNG THÀNH TRUNG[4], TRẦN MINH TUẤN[1],
TRƯƠNG THÀNH TRÍ[2], PHAN ĐỨC VĨNH KHÁNH[5], HÀ HIẾU TRUNG[2]

TÓM TẮT

Túi độn silicon đã được sử dụng trong gần 6 thập kỷ. Trong thời gian này, đã trải qua nhiều thay đổi đáng kể trong thiết kế và sử dụng. Các thế hệ túi hiện tại đã được theo dõi thông qua các nghiên cứu cốt lõi của nhà sản xuất để có được dữ liệu dài hạn về sự an toàn và cá biến chứng. Tốc độ vỡ ban đầu rất thấp và bắt đầu tăng sau 6 - 8 năm cấy ghép. Vỡ túi có thể được phát hiện bằng khám lâm sàng, siêu âm hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI).

Phần lớn các trường hợp vỡ túi silicone là khó phát hiện lâm sàng. Bệnh nhân có triệu chứng co thắt vỏ bao, khối u ở vú hoặc thay đổi hình dạng vú. Nguyên nhân phổ biến nhất của vỡ túi là tác động của dụng cụ trong quá trình phẫu thuật. Vỡ túi độn silicone có thể được giới hạn trong vỏ bao giả hoặc có thể xâm nhập vào mô vú. Bệnh nhân có triệu chứng với túi bị vỡ nên được cung cấp sự lựa chọn theo dõi, hay phẫu thuật có hoặc không có thay túi mới.

Chúng tôi xin báo cáo trường hợp bệnh nhân nữ 28 tuổi, vỡ túi sau 03 năm tái tạo vú trái, bệnh nhân phát hiện tình cờ khi đi tái khám định kỳ qua siêu âm vú. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định lại bằng MRI tuyến vú và sau đó phẫu thuật thay túi độn.

SUMMARY

Silicone breast implant rupture in reconstructions: Case report and review

Silicone breast implant have been used for nearly 6 decades. During this time, they underwent significant changes in design and use. Current generations of bags have been monitored through the manufacturer's core studies to obtain long-term data on safety and complications. The initial rupture rate is very low and begins to increase after 6 - 8 years of transplant. Rupture of the sac can be detected by physical examination, ultrasound or magnetic resonance imaging (MRI).

The majority of broken silicone bags are clinically undetectable. Symptomatic patients may appear with capsule spasm, breast lumps or breast shape changes. The most common cause of pocket rupture is the impact of instruments during surgery. Rupture of the silicone padded pouch may be limited to a dummy capsule or may penetrate into breast tissue. Patients with symptoms of a broken bag should be offered the option of follow-up, or surgery with or without a new bag replacement.

We would like to report the case of a 28 - year - old female patient with a broken breast after 3 years of reconstructing her left breast, who accidentally discovered it during a routine breast re-examination. The patient was diagnosed again by MRI of the mammary gland and then had surgery to change the padded bag.

Keywords: *Implant, rupture, silicone.*

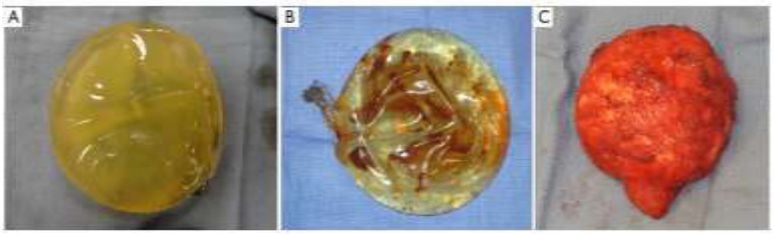
[1] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Điều trị Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] BSCKI. Khoa Điều trị Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] BSCKII. Trưởng Khoa Điều trị Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] ThS.BSCKII. Phó Trưởng Khoa Điều trị Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[5] BSCKII. Khoa Điều trị Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

MỞ ĐẦU

Túi độn silicone là một chất liệu cần thiết trong phẫu thuật thẩm mỹ và tái tạo vú toàn cầu kể từ phát minh bởi Cronin vào đầu năm 1960. Trong những thập kỷ tiếp theo, túi độn silicone trải qua nhiều tiến bộ trong thiết kế và đã được chịu sự giám sát và tranh cãi quốc tế đáng kể liên quan đến an toàn. Mối quan tâm về độ an toàn này dẫn đến việc ngừng sử dụng túi độn silicone ở Mỹ từ năm 1992 - 2000. FDA yêu cầu các nhà sản xuất túi độn nộp các nghiên cứu cốt lõi về độ an toàn và hiệu quả về một số lượng lớn vật liệu dùng trong tương lai này. Vào tháng 11 năm 2006, sau khi trình bày dữ liệu chứng minh hiệu quả và an toàn trong thời gian dài bao gồm lợi ích và nguy cơ vỡ túi, co thắt vỏ bao và mổ lại, túi độn silicone được FDA chấp nhận là một phương tiện sử dụng cho cả phẫu thuật thẩm mỹ và tái tạo tuyến vú. Hiện tại, ở Mỹ, có ba nhà sản xuất túi độn ngực silicon đã được phê duyệt: Allergan, Sientra và Mentor. Trong bài viết này chúng tôi xin đề cập đến vỡ túi độn ngực silicon bao gồm tỷ lệ vỡ túi, cơ chế vỡ, chẩn đoán và xử trí vỡ túi.

Cuộc cách mạng về túi độn

Túi độn silicone được phân loại thành các thế hệ dựa trên sự tiến bộ và phát triển của lớp vỏ ngoài của túi và vật liệu làm đầy gel. Thế hệ đầu tiên được sử dụng trong những năm 1960 và đầu những năm 70. Chúng có lớp vỏ dày và chất liệu silicone có độ nhớt cao dẫn đến rất chắc chắn và cấy ghép bền. Miếng dán Dacron được đặt ở mặt sau của túi để giảm di chuyển cấy ghép. Tỷ lệ vỡ thấp; tuy nhiên, co thắt võ bao và vôi hóa tỷ lệ cao, gần 100% trong cấy ghép tại chỗ lớn sau hơn 10 năm.



Hình 1. *Các kiểu vỡ túi.*
(A) Túi thế hệ 1 còn nguyên vẹn với bằng chứng về gel đã chảy.
(B) vỡ túi thế hệ thứ hai silicone chảy tự do;
(C) vỡ túi trong võ bao, silicone ở trong bao xơ như một bệnh nhân có khối u vú

Do đó, thế hệ túi ngực thứ hai đã được thiết kế với lớp vỏ mỏng hơn và silicone ít nhớt hơn theo thứ tự để tạo cảm giác mềm mại và tự nhiên hơn. Do những thay đổi thiết kế, vỏ túi mỏng thế hệ thứ hai đã bị ảnh hưởng với tỷ lệ vỡ túi tăng đáng kể cao tới 60%[5,6]. Ngoài ra, kích thước hạt nhỏ với liên kết chéo tối thiểu cần thiết cho kết quả linh hoạt hơn trong sự khuếch tán đáng kể của các đoạn silicon chuỗi ngắn xuyên qua vỏ bọc, và vào xung quanh vỏ bao được biết đến như chảy silicone. Tỷ lệ vỡ cao và mối quan tâm về tác dụng xấu của gel silicone trong túi đã giúp kích thích phân loại lại silicone cấy ghép và dẫn đến việc tạm ngưng sử dụng, chờ xử lý kết quả nghiên cứu cốt lõi. Hình 1 cho thấy các ví dụ về các loại vỡ khác nhau của túi gặp phải bao gồm cả chảy gel trong vỏ bao, vỡ vỏ bao với silicone chảy tự do, và vỡ túi nhưng được bao quanh trong bao xơ xung quanh.

Túi độn silicone thế hệ thứ ba nhằm giải quyết tăng tỷ lệ vỡ và chảy silicone đáng kể của túi thế hệ thứ hai. Thêm lớp vỏ bền, nhiều lớp với lớp rào chắn ở giữa Diphenyl Silicone giữa hai lớp Diphenyl Silicone giảm đáng kể vỡ và chảy silicone. Ngoài ra, thêm vào silicone chứa kích thước hạt lớn hơn và tăng liên kết chéo để giảm khuếch tán. Thế hệ túi độn ngực thứ ba được sử dụng cho các nghiên cứu sau cùng của FDA về túi silicone ở Mỹ. Kể từ đó, túi thế hệ thứ tư và thứ năm đã được phát triển, bao gồm cả hình thức và hình dạng ổn định, đó là các túi độn hiện đang sử dụng. Những túi độn này có vỏ dày hơn kết hợp với chất làm đầy gel gắn kết hơn và được sản xuất trong cả hai mô hình vỏ nhám và trơn[7].

Tỷ lệ và thời gian vỡ túi

Dữ liệu liên quan đến tỷ lệ vỡ túi được công bố trong Nghiên cứu cốt lõi của mỗi nhà sản xuất thực hiện và công bố làm cơ sở cho sự chấp thuận của FDA. Đến nay, không có phương pháp chuẩn hóa báo cáo tỷ lệ vỡ túi mà không cần phục hồi, một lựa chọn nhiều bệnh nhân từ chối. Tỷ lệ báo cáo khác nhau đáng kể giữa các nhà sản xuất và phương pháp đánh giá bệnh nhân. Trong nghiên cứu cốt lõi Allergan và Mentor, một số bệnh nhân được sàng lọc bằng chụp cộng hưởng (MRI), trong khi những

công trình khác chỉ khám lâm sàng nếu họ biểu hiện với các triệu chứng thực thể, thì họ dùng MRI đánh giá lại[8]. Túi tròn Mentor MemoryGel chứng minh tổng tỷ lệ vỡ tích lũy sau 6 năm là: 1,1% đối với đặt túi thẩm mỹ lần đầu, 11,6% đối với đặt túi thẩm mỹ lại lần sau, 3,8% cho tái tạo vú lần đầu và 5,9% cho tái tạo vú bằng túi lại lần sau[9]. Dữ liệu dài hơn đã được thống kê nhưng hiện đang không được công bố[10]. Mentor hình giọt nước ước tính tỷ lệ vỡ trong nghiên cứu đoàn hệ trên MRI sau 6 năm là 2,1% cho thẩm mỹ lần đầu, 2,9% cho thay đổi túi, 1,5% cho tái tái tạo lần đầu và 0% cho tái tạo sửa lại[11].

Túi tròn Allergan Naturelle, 10 năm tỷ lệ vỡ của khi nghiên cứu đoàn hệ MRI (264 bệnh nhân) là: 9,3% cho đặt túi thẩm mỹ lần đầu, 5,4% cho đặt túi thẩm mỹ lại lần sau và 35,4% cho tái tạo bằng túi lần đầu, với tỷ lệ vỡ tổng thể là 13,0%[12]. Mẫu túi Allergan nhám, sau 10 năm trong nghiên cứu đoàn hệ MRI (316 bệnh nhân) nguy cơ vỡ là 17,7% đối với phẫu thuật đặt túi thẩm mỹ lần đầu, 14,7% đối đặt túi thẩm mỹ lại lần sau, 12,4% cho tái tạo bằng túi lần đầu và 19,6% cho tái tạo sửa lại. Tỷ lệ vỡ chung (nghi ngờ và xác nhận) trong đoàn hệ MRI là 16,4%[13].

Bảng 1. *Phân tích Kaplan-Meier so sánh tỷ lệ vỡ túi theo các nhà sản xuất và theo chiều dài nghiên cứu*

Loại túi (Chiều dài nghiên cứu)	Thẩm mỹ lần đầu	Thay túi	Tái tạo lần đầu	Thay túi tái tạo
Allergan tròn 10 năm	9.3	5.4	35.4	-
Allargan giọt nước 10 năm	17.7	14.7	12.4	19.6
Mentor tròn 6 năm	1.1	11.6	3.8	5.9
Mentor giọt nước 6 năm	2.1	2.9	1.5	0
Sientra 8 năm	6.4	5.2	2.8	Not available

Một nghiên cứu cốt lõi trung bình 9 năm về túi gel Sientra được công bố vào năm 2016 bao gồm 1.788 bệnh nhân với đoàn hệ MRI gồm 571 bệnh nhân. Tỷ lệ vỡ đoàn hệ MRI 8 năm là: 6,4% cho đặt túi thẩm mỹ lần đầu, 5,2% cho đặt túi thẩm mỹ lại lần sau, 2,8% cho tái tạo bằng túi độn lần đầu và dữ liệu tái tạo lần sau hiện không có sẵn. Ngoài ra, tỷ lệ vỡ trong 10 năm đoàn hệ MRI tăng cơ bản là 9.0%[14]. Bảng 1 tóm tắt dữ liệu vỡ được công bố gần đây nhất cho túi độn có sẵn ở Mỹ.

Ngoài các nghiên cứu bắt buộc của FDA, còn có tài liệu quan trọng mô tả tỷ lệ vỡ túi trong dân số quốc tế. Collis và Shape kiểm tra 149 bệnh nhân có sử dụng túi thế hệ thứ ba để đặt túi thẩm mỹ hoặc tái tạo vú băng túi độn. MRI đã được thực hiện và bệnh nhân có dùng túi nghi ngờ được đề nghị kiểm tra. Dữ liệu của họ cho thấy rằng vỡ túi bắt đầu từ năm 6 - 7 và từ năm 13 tỷ lệ vỡ là 11,8%[15]. Một nghiên cứu của Đan Mạch được thiết kế để xác định tỷ lệ vỡ túi ở phụ nữ dùng túi silicone nguyên thủy bởi MRI trong khoảng thời gian 3 năm. Đối với túi hiện đại, thế hệ ba hay thế hệ sau, họ ước tính túi được bảo tồn không vỡ là 98% sau 5 năm và 83% - 85% tại 10 năm. Họ kết luận rằng túi hiện đại có độ bền trong 6 - 8 năm. Nguy cơ vỡ tăng đáng kể sau 6 năm với tỷ lệ ước tính là 15% và thời gian dự kiến sẽ vỡ giữa năm thứ ba và thứ mười sau khi đặt[16].

Do thiếu sự sàng lọc và báo cáo được chuẩn hóa, cũng như nhiều thế hệ túi độn và nhà sản xuất có sẵn, rất khó để đưa ra tỷ lệ vỡ tương đương giữa các loại và giữa các nhà sản xuất túi. Trong các tài liệu đã xuất bản, cần thận trọng để so sánh trực tiếp tỷ lệ vỡ mà không xem xét cẩn thận các phương pháp chẩn đoán và phương pháp thống kê đánh giá hoặc khoảng thời gian để đánh giá tỷ lệ vỡ được báo cáo.

GIỚI THIỆU BỆNH ÁN

Bệnh nhân nữ, tên TRẦN THANH TH. NG. 28 tuổi.

Địa chỉ: Phường Phú Hữu, Quận 9, Thành phố Hồ Chí Minh.

Vào viện ngày 01/08/2019.

Ngày ra viện: 19/08/2019.

Số vào viện: 022515/16.

Lý do vào viện: Theo dõi vỡ túi độn vú trái.

Bệnh sử: Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú trái TisN0M0 đã được sinh thiết bướu, được phẫu thuật sinh thiết hạch lính gác nách trái - Đoạn nhũ trái - tái tạo vú trái bằng túi độn (11/2016). Giải phẫu bệnh sau mổ là carcinôm tuyến vú tại chỗ, grad cao. Bệnh nhân được xuất viện và tái khám định kỳ khoa khám bệnh mỗi 03 tháng. Tháng 06/2019, bệnh nhân đi tái khám, siêu âm định kỳ theo dõi vỡ túi độn silicone nên nhập viện trở lại

Tình trạng lúc nhập viện: bệnh tỉnh, KPS 100. Không tiền căn bệnh lý khác.

Khám

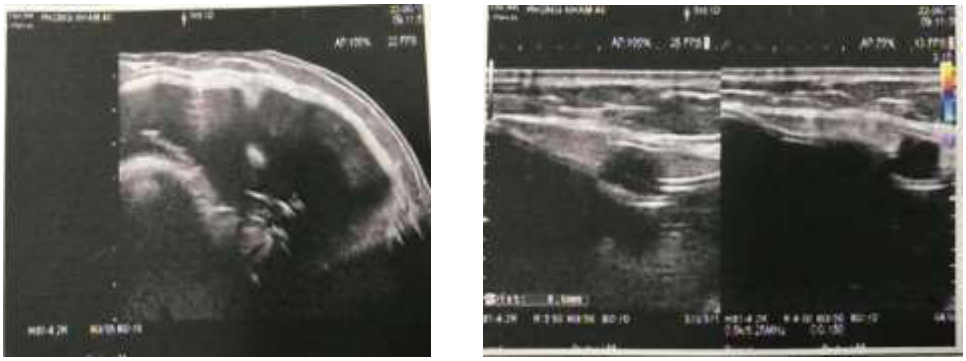
Tuyến vú 2 bên cân đối, không dấu hiệu biến dạng, sờ không thấy khối hay tổn thương trên vú trái.

Hạch nách 2 bên sờ không thấy.

Các cơ quan khác chưa ghi nhận bất thường.

Siêu âm

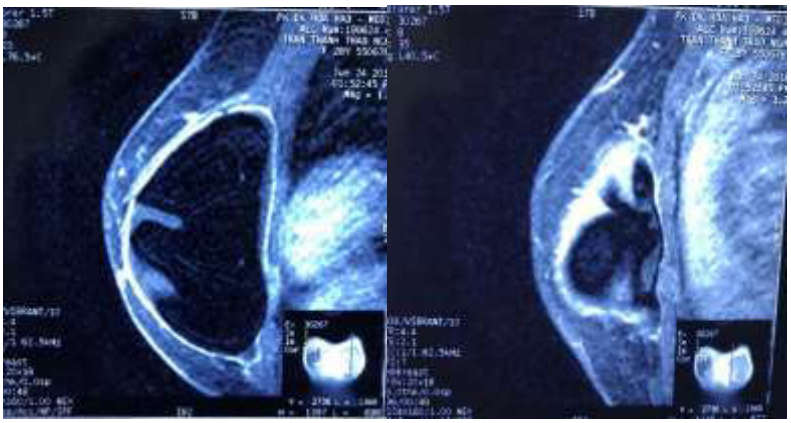
Vú trái (tái tạo): Có hình ảnh túi độn ở phía sau cơ ngực lớn, vỏ bao xơ mỏng liên tục, bờ gợn sóng, giữa các nếp có dịch echo dày di chuyển khi đè.



Hình 2. *kết quả siêu âm: bao xơ gợn sóng và có dịch*

MRI

Vú trái đã phẫu thuật và đặt implant phía sau cơ ngực lớn, túi có tín hiệu trung gian trên T1W1, tín hiệu cao trên T2W1, Silicone Bright, có hình ảnh vỡ trong bao, silicone ra ngoài bao implant nhưng còn nằm trong bao xơ, có ít dịch xung quanh bao implant.



Hình 3. *Có hình ảnh vỡ trong bao*

Bệnh nhân được phẫu thuật lấy túi độn, bơm rửa và thay túi mới.

Hình 4. *Bệnh nhân trước và trong phẫu thuật*

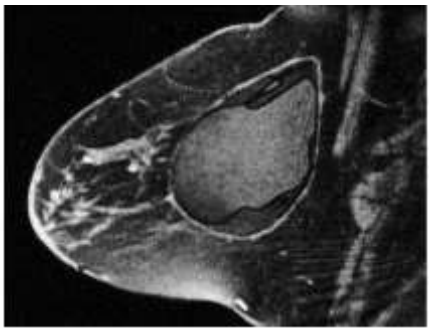
Hình 5. *Túi độn của bệnh nhân bị vỡ*

Hình 6. *Sau thay túi*

BÀN LUẬN

Chẩn đoán vỡ túi độn silicone

Hầu hết các bệnh nhân bị vỡ túi độn không biểu hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng và được gọi là vỡ im lặng[17,18]. Đánh giá vỡ túi chủ yếu phụ thuộc bởi các triệu chứng của bệnh nhân, bao gồm thay đổi hình dạng vú, kích thước hoặc độ săn chắc, co thắt vỏ bao, sờ thấy khối u hoặc đau vú. Có nhiều phương thức chẩn đoán có thể được sử dụng để đánh giá vỡ túi bao gồm MRI, siêu âm, chụp nhũ ảnh, chụp CT và cuối cùng là khám thực thể. MRI được chấp nhận rộng rãi như là nghiên cứu hình ảnh được lựa chọn để đánh giá tính toàn vẹn của túi với độ nhạy và độ đặc hiệu lớn hơn 90%[19]. Những phát hiện kinh điển về MRI bao gồm dấu hiệu hình lưỡi[20] hoặc dấu hiệu giọt nước mắt trong túi hiện đại[21]. FDA hiện khuyến cáo phụ nữ có túi độn trải qua sàng lọc 3 năm sau khi đặt và sau đó cứ mỗi 2 năm[22]. Hướng dẫn này bắt đầu một cuộc thảo luận giữa bệnh nhân và bác sĩ của họ về những rủi ro xảy ra. Hạn chế của MRI bao gồm chi phí, cần máy quét với thiết bị chụp tuyến vú, thời gian thực hiện và hạn chế của bệnh nhân do cấy ghép y tế khác.



Hình 7. *Cho thấy sự xuất hiện điển hình của vỡ túi silicon. Có sự sụp của vỏ túi và silicone tự do trong võ bao*

Siêu âm đã được phổ biến như là một phương tiện thay thế cho MRI. Những ưu điểm bao gồm giảm chi phí và thời gian, tuy nhiên, nó được biết đến là phục thuộc nhiều vào bác sĩ siêu âm. Siêu âm có thể phát hiện cả vỡ ngoài vỏ bao được mô tả là dấu hiệu bão tuyết[23] và vỡ trong vỏ bao được mô tả là dấu hiệu thang đứng[24]. Sự giảm độ nhạy và giá trị tiên đoán âm tính của siêu âm đã được chứng minh do sự hiện diện của co thắt vỏ bao[25]. Trong một so sánh phân tích chi phí giữa siêu âm và MRI để sàng lọc vỡ túi, siêu âm đã được tìm thấy có hiệu quả hơn về mặt chi phí ở cả phụ nữ có triệu chứng và không có triệu chứng. Ở phụ nữ không có triệu chứng, MRI thường được sử dụng để xác nhận kết quả siêu âm dương tính[26].

Chụp nhũ ảnh là một phương thức hình ảnh tương đối rẻ tiền và thường xuyên được thực hiện cho phụ nữ có và không có túi độn vú. Vỡ ngoài vỏ bao có silicone tự do có thể dễ dàng được phát hiện bằng chụp nhũ ảnh; tuy nhiên, đây chỉ là một tỷ lệ nhỏ của vỡ túi độn[21]. Do tính chất dày đặc của silicone, chụp nhũ ảnh không thể phát hiện ra vỡ trong vỏ bao. Điều này giới hạn các tiện ích tổng thể của chụp nhũ ảnh trong việc phát hiện vỡ túi[19]. Các dấu hiệu trên nhũ ảnh bao gồm mật độ thùy hoặc hình cầu từ xa mô cấy và hình dạng không đều đến vỏ túi.

Khám thực thể là bước đầu tiên cho một bệnh nhân để đánh giá vỡ túi. Các phát hiện trong khám bao gồm sự bất cân xứng của vú, các nốt sần hoặc các hạch bạch huyết, co thắt vỏ bao hoặc sờ thấy vỏ bao túi. Trong một nghiên cứu so sánh khám thực thể về vỡ túi với MRI, độ nhạy khám lâm sàng để chẩn đoán vỡ là 30% và độ đặc hiệu 88%. Giá trị tiên đoán dương tính của chẩn đoán lâm sàng vỡ là 75% và giá trị tiên đoán âm tính là 49%. Trong nghiên cứu này, các tác giả đã kết luận rằng khi khám lâm sang để xác định vỡ túi độn, cả độ nhạy và độ đặc hiệu đều không được chấp nhận[18].

Một nghiên cứu gần đây trên 102 bệnh nhân sau phẫu thuật cắt bỏ vú từ Viện Ung thư Châu Âu kết luận MRI nên là phương thức được lựa chọn để chẩn đoán vỡ túi ở phụ nữ không có triệu chứng do độ chính xác vượt trội so với siêu âm. Tuy nhiên, các tác giả khuyên nên kiểm tra định kỳ bằng siêu âm và xác nhận bằng MRI[27].

Cơ chế vỡ túi độn silicone

Các cơ chế dẫn đến vỡ túi đã được nghiên cứu chặt chẽ. Các cơ chế được đề xuất cho vỡ túi bao gồm tổn thương từ dụng cụ phẫu thuật, sưng vỏ, lỗ hổng hoặc chấn thương cho túi như lực ép vào thành ngực hoặc đóng nắp phẫu thuật. Các nhà sản xuất túi đã nghiên cứu các cơ chế vỡ túi trên các túi vỡ được phát hiện. Handel et al. xem xét dữ liệu của Mentor và Allergan về nguyên nhân vỡ và tìm thấy 50−64% cấy ghép bị vỡ được báo cáo là bị hư hỏng bởi các dụng cụ phẫu thuật[8].

Sưng võ là một hiện tượng xảy ra sau khi đặt túi. Nó được mô tả là sự giảm độ bền của vỏ do sự di chuyển của chất lỏng silicone vào vỏ. Necchi et al. đã kiểm tra lý thuyết này bằng cách cho các vỏ của túi nguyên thủy và túi vỡ hiện đại vào thử nghiệm sức mạnh. Nghiên cứu của họ đã tìm thấy sự giảm đáng kể về độ bền của vỏ bị vỡ so với võ không bị vỡ và có liên quan đến sự thay đổi này với sưng vỏ dựa trên tỷ lệ chiết xuất trong túi bị vỡ[28]. Nếp gấp như một nguyên nhân vỡ implant và mô tả các kiểu gấp khác nhau thất bại dựa trên kính hiển vi.

Brandon và cộng sự, công bố nhiều nghiên cứu về cơ chế vỡ túi. Năm 2006, họ đưa ra giả thuyết về sự thất bại tại vị trí nếp gấp là nguyên nhân của vỡ túi và mô tả các kiểu gấp khác nhau dựa trên kính hiển vi[29]. Nếp gấp túi được tìm thấy là phổ biến hơn trong sự hiện diện của co thắt võ bao trong thời gian dài. Sự vỡ của túi có thể là một quá trình đa yếu tố và vẫn chưa thấy được những tiến bộ trong sự gắn kết gel và cải tiến trong thiết kế vỏ trong túi thế hệ 4 và 5 sẽ ảnh hưởng đến tỷ lệ và cơ chế vỡ túi.

Biến chứng và xử trí

Biến chứng của vỡ túi silicone đã là chủ đề của nhiều nghiên cứu. Một phân tích tổng hợp của dữ liệu dịch tễ học được công bố năm 2004 cho thấy không có bằng chứng về tỷ lệ mắc bệnh mô liên kết ở phụ nữ đặt túi silicone[30]. Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây[31,32]. Một đánh giá từ năm 2007, đã mô tả năm nghiên cứu mối liên hệ về túi bị vỡ và nguy cơ bệnh mô liên kết. Trong số các nghiên cứu này, không có bằng chứng cho thấy mối liên quan của bệnh mô liên kết được xác định rõ hoặc được xác định kém với vỡ túi[33].

Nghiên cứu từ cơ sở dữ liệu quốc gia của Đan Mạch đã đánh giá phụ nữ với nhiều nhà sản xuất và nhiều loại túi với MRI trong khoảng thời gian 2 năm. Họ đã tìm thấy khoảng ba phần tư các trường hợp vỡ túi độn là trong vỏ bao và một phần tư còn lại là ngoài vỏ bao. Trong số các bệnh nhân bị vỡ túi, chỉ có 10% số ca cấy ghép bị vỡ trong vỏ bao tiến triển thành vỡ ngoài vỏ bao. Ở những bệnh nhân bị vỡ ngoài vỏ bao, 84% vẫn ổn định trong cùng khoảng thời gian. Phân tích sâu hơn cho thấy không có bằng chứng về mức độ tăng kháng thể lên khi so sánh bệnh nhân đặt túi còn nguyên vẹn hoặc vỡ[16]. Các nghiên cứu nhân khẩu học như vậy cho thấy không có gánh nặng sức khỏe rõ rệt nào liên quan đến cấy ghép bị vỡ hoặc nguyên vẹn là rất quan trọng trong việc đạt được sự chấp thuận của FDA.

Bệnh nhân bị vỡ âm thầm, được phát hiện tình cờ, nên được cung cấp các lựa chọn là phẫu thuật hoặc theo dõi. Nhiều người chọn theo dõi một thời gian. Bệnh nhân có các vấn đề lâm sàng có thể được giải quyết bằng phẫu thuật thì chủ động hơn. Việc xử trí phẫu thuật được đề nghị hiện nay đối với túi độn ngực vỡ được chẩn đoán hoặc có triệu chứng là loại bỏ, thường bao gồm cả phẫu thuật cắt bỏ vỏ bao. Khi vỡ trong vỏ bao, tức là, silicone tự do được chứa trong vỏ bao xơ xung quanh; loại bỏ mô cấy và lấy hết silicone tự do, cắt bỏ vỏ bao và thay thế túi khác nếu bệnh nhân muốn. Vỡ ngoài vỏ bao, với silicone tự do trong mô vú, được xử trí tương tự với việc cắt bỏ thêm bất kỳ u hạt nhìn thấy hoặc sờ thấy có trong nhu mô vú[5].

KẾT LUẬN

Vỡ túi độn ngực bằng silicon được biết là biến chứng liên quan đến cả phẫu thuật nâng ngực và tái tạo vú. Tốc độ vỡ tăng theo tuổi thọ của túi. Do sự khác biệt đáng kể về phương pháp và sự khác biệt trong đánh giá bệnh nhân, cũng như độ dài thời gian cấy ghép được báo cáo trong dữ liệu vỡ túi, rất khó để so sánh trực tiếp tỷ lệ vỡ giữa các nhà sản xuất và các loại túi. Tổn thương túi độn bằng dụng cụ phẫu thuật có khả năng là nguyên nhân hàng đầu của vỡ. Phần lớn các trường hợp vỡ túi silicone là khó phát hiện lâm sàng và không có ảnh hưởng sức khỏe đáng kể. Bệnh nhân có triệu chứng với túi vỡ nên được cung cấp sự lựa chọn theo dõi, hoặc giải thích phẫu thuật cắt bỏ vỏ bao, có hoặc không có thay túi mới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cronin TD, Gerow FJ. Augmentation mammoplasty: A new ‘natural feel’ prosthesis. Transections of the Third International Congress of Plastic Surgery, Amsterdam. Excerpta Medical 1964: 41 - 9.
2. U.S. Food and Drug Administration. Regulatory History of Breast Implants in the U.S. Available online: http://www. fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm064461htm
3. Cronin TD, Greenberg RL. Our experiences with the silastic gel breast prosthesis. Plast Reconstr Surg 1970; 46: 1 - 7.
4. Peters W, Pritzker K, Smith D, et al. Capsular calcification associated with silicone breast implants: incidence, determinants, and characterization. Ann Plast Surg 1998; 41: 348 - 60.
5. Collis N, Sharpe DT. Silicone gel-flled breast implant integrity: a retrospective review of 478 consecutively explanted implants. Plast Reconstr Surg 2000; 105: 1979 - 85; discussion 1986 - 9.
6. Brown SL, Middleton MS, Berg WA, et al. Prevalence of rupture of silicone gel breast implants revealed on MR imaging in a population of women in Birmingham,Alabama. AJR Am J Roentgenol 2000; 175: 1057 - 64.
7. Maxwell GP, Gabriel A. The evolution of breast implants. Plast Reconstr Surg 2014; 134:12S-7S.
8. Handel N, Garcia ME, Wixtrom R. Breast implant rupture: causes, incidence, clinical impact, and management. Plast Reconstr Surg 2013; 132: 1128 - 37.168 Hillard et al. Silicone breast implant rupture: a review© Gland Surgery. All rights reserved. gs.amegroups.com Gland Surg 2017;6(2): 163 – 168.
9. Cunningham B, McCue J. Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years. Aesthetic Plast Surg 2009; 33: 440 - 4.
10. Health Canada. Summary Basis of Decision (SBD) for MENTOR MEMORYGEL™ CPG BREAST IMPLANTS COHESIVE III. Available online: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/md-im/ sbd - smd-2015 - mentorcpg - 86150 - eng.php.
11. Hammond DC, Migliori MM, Caplin DA, et al. Mentor Contour Profle Gel implants: clinical outcomes at 6 years. Plast Reconstr Surg 2012; 129: 1381 - 91.
12. Spear SL, Murphy DK; Allergan Silicone Breast Implant U.S. Core Clinical Study Group. Natrelle round silicone breast implants: Core Study results at 10 years. Plast Reconstr Surg 2014; 133: 1354 - 61.
13. Maxwell GP, Van Natta BW, Bengtson BP, et al. Tenyear results from the Natrelle 410 anatomical formstable silicone breast implant core study. Aesthet Surg J 2015; 35: 145 - 55.
14. Stevens WG, Calobrace MB, Harrington J, et al. NineYear Core Study Data for Sientra's FDA-Approved Round and Shaped Implants with High-Strength Cohesive Silicone Gel. Aesthet Surg J 2016; 36: 404 - 16.
15. Collis N, Litherland J, Enion D, et al. Magnetic resonance imaging and explantation investigation of longterm silicone gel implant integrity. Plast Reconstr Surg 2007; 120: 1401 - 6.

16. Hölmich LR, Friis S, Fryzek JP, et al. Incidence of silicone breast implant rupture. Arch Surg 2003; 138: 801 - 6.

17. Dowden RV. Detection of gel implant rupture: a clinical test. Plast Reconstr Surg 1993; 91: 548 - 50.

18. Hölmich LR, Fryzek JP, Kjøller K, et al. The diagnosis of silicone breast-implant rupture: clinical fndings compared with fndings at magnetic resonance imaging. Ann Plast Surg 2005; 54: 583 - 9.

19. Everson LI, Parantainen H, Detlie T, et al. Diagnosis of breast implant rupture: imaging fndings and relative effcacies of imaging techniques. AJR Am J Roentgenol 1994; 163: 57 - 60.

20. Gorczyca DP. MR imaging of breast implants. Magn Reson Imaging Clin N Am 1994; 2: 659 - 72.

21. Gorczyca DP, Gorczyca SM, Gorczyca KL. The diagnosis of silicone breast implant rupture. Plast Reconstr Surg 2007; 120: 49S - 61S.

22. U.S. Food and Drug Administration. Silicone GelFilled Breast Implants. Available online: http://www.fda. gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm063871.htm.

23. Beekman WH, van Straalen WR, Hage JJ, et al. Imaging signs and radiologists' jargon of ruptured breast implants. Plast Reconstr Surg 1998; 102: 1281 - 9.

24. DeBruhl ND, Gorczyca DP, Ahn CY, et al. Silicone breast implants: US evaluation. Radiology 1993; 189: 95-8.

25. Medot M, Landis GH, McGregor CE, et al. Effects of capsular contracture on ultrasonic screening for silicone gel breast implant rupture. Ann Plast Surg 1997; 39: 337 - 41.

26. Chung KC, Malay S, Shauver MJ, et al. Economic analysis of screening strategies for rupture of silicone gel breast implants. Plast Reconstr Surg 2012; 130: 225-37.

27. Rietjens M, Villa G, Toesca A, et al. Appropriate use of magnetic resonance imaging and ultrasound to detect early silicone gel breast implant rupture in postmastectomy reconstruction. Plast Reconstr Surg 2014; 134:13e - 20e.

28. Necchi S, Molina D, Turri S, et al. Failure of silicone gel breast implants: is the mechanical weakening due to shell swelling a signifcant cause of prostheses rupture? J Mech Behav Biomed Mater 2011; 4: 2002-8.

29. Brandon HJ, Taylor ML, Powell TE, et al. Morphology of breast implant fold flaw failure. J Long Term Eff Med Implants 2006; 16: 441 - 50.

30. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of the epidemiologic evidence. Ann Plast Surg 2004; 52: 598 - 601.

31. Gabriel SE, O'Fallon WM, Kurland LT, et al. Risk of connective-tissue diseases and other disorders after breast implantation. N Engl J Med 1994; 330: 1697 - 702.

32. Sánchez-Guerrero J, Colditz GA, Karlson EW, et al. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases and symptoms. N Engl J Med 1995; 332: 1666 - 70.

33. Hölmich LR, Lipworth L, McLaughlin JK, et al. Breast implant rupture and connective tissue disease: a review of the literature. Plast Reconstr Surg 2007; 120: 62S - 69S.

34. Christopher Hillard, Jason D. Fowler, Ruth Barta, Bruce Cunningham. Silicone breast implant rupture: a review. Gland Surg 2017; 6 (2):163 – 168.

VAI TRÒ CỦA CHẤT ỨC CHẾ CDK 4/6 TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ DI CĂN CÓ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH VÀ HER2 ÂM TÍNH

HOÀNG THỊ MAI HIỀN[1]

TÓM TẮT

Hơn 1 thập niên vừa qua, có vài nghiên cứu lâm sàng ngẫu nghiên, tiền cứu đã cho thấy nếu thêm các tác nhân có cơ chế hoạt động trên các con đường khác con đường dẫn truyền tín hiệu ER có thể tăng hiệu quả điều trị so với điều trị nội tiết đơn thuần. Sự hoạt hóa quá mức con đường CDK 4/6 đã được tìm thấy trong một số loại ung thư, trong đó có ung thư vú. Ức chế CDK 4/6 dẫn đến sự hoạt hóa của Rb ức chế bướu, gây ra ngừng chu kỳ tế bào. Hiện có 3 tác nhân ức chế CDK 4/6 là Palbociclib, Ribociclib và Abemaciclib đã được chứng minh là kéo dài thời gian không bệnh tiến triển trong điều trị bước 1 hoặc các bước sau đối với ung thư vú di căn có thụ thể nội tiết dương tính và HER 2 âm tính. Với Ribociclib và Abemaciclib cũng đã được chứng minh là có lợi ích về sống còn toàn bộ trong vài nghiên cứu. Thuốc ức chế CDK 4/6 palbociclib, ribociclib hoặc abemaciclib kết hợp với điều trị nội tiết đã được cơ quan thuốc và dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận trong ung thư vú di căn, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính.

Từ khóa: *Ung thư vú tiến xa, chất ức chế CDK4/6, điều trị nội tiết.*

ABSTRACT

Over the last decade, several prospective, randomized clinical trials have demonstrated that addition of agents that mechanistically work in different ways than through ER interference can enhance the benefit seen with endocrine therapy alone. The cyclin - dependent kinase (CDK) 4/6 pathway has been found to be overactive in a number of cancers, including breast cancer. CDK 4/6 inhibition leads to activation of the tumor suppressor Rb, causing cell cycle arrest. Three separate agents, palbociclib, ribociclib, and abemaciclib, which inhibit CDK 4/6, substantially improve progression - free survival (PFS) when added to endocrine therapy as first-line or subsequent therapies, with ribociclib and abemaciclib also having demonstrated an overall survival (OS) benefit in combination with endocrine therapy in some trials. Cyclin - dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, or abemaciclib) in combination with endocrine therapy have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in this setting.

Key words: *Advanced breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, endocrine therapy.*

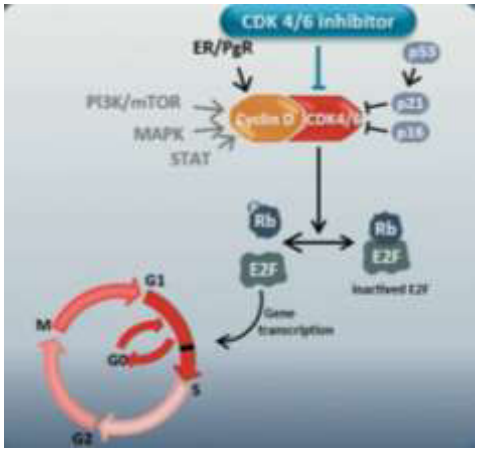
Ung thư vú là loại bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở phụ nữ, khoảng 50 - 70% trường hợp ung thư vú di căn là do tái phát sau điều trị ung thư vú giai đoạn sớm, chỉ có 6 - 10% bệnh nhân đến với giai đoạn di căn ngay từ đầu.

Ung thư vú di căn vẫn còn là bệnh không chữa khỏi, trung vị sống còn toàn bộ của bệnh nhân ung thư vú di căn khoảng 2 - 3 năm. Những liệu pháp điều trị mới đối với ung thư vú di căn đã giúp kéo dài sống còn toàn bộ nhưng còn khiêm tốn.

Đối với bệnh nhân ung thư vú di căn, mục tiêu điều trị là làm giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện hoặc duy trì chất lượng sống bằng cách làm giảm các triệu chứng có liên quan đến ung thư cũng như hạn chế các tác dụng phụ do điều trị gây ra và kéo dài thời gian sống còn toàn bộ. Thời gian gần đây, với các tiến bộ trong điều trị đã làm tăng đáng kể thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân ung thư vú di căn bao gồm cả nhóm có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính.

Trong phạm vi bài viết này sẽ đề cập đến vai trò của thuốc ức chế CDK 4/6 (Cyclin - Dependent Kinase 4/6) kết hợp với nội tiết trong điều trị ung thư vú di căn có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính.

[1] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM



Hình cơ chế tác động của chất ức chế CDK 4/6

Hơn 1 thập niên vừa qua, có vài nghiên cứu lâm sàng ngẫu nghiên, tiền cứu đã cho thấy nếu thêm các tác nhân có cơ chế hoạt động trên các con đường khác con đường dẫn truyền tín hiệu ER có thể tăng hiệu quả điều trị so với điều trị nội tiết đơn thuần.

Sự hoạt hóa quá mức con đường CDK 4/6 đã được tìm thấy trong một số loại ung thư, trong đó có ung thư vú. Ức chế CDK4/6 dẫn đến sự hoạt hóa của Rb ức chế bướu, gây ra ngừng chu kỳ tế bào. Hiện có 3 tác nhân ức chế CDK 4/6 là Palbociclib, Ribociclib và Abemaciclib đã được chứng minh là kéo dài thời gian không bệnh tiến triển trong điều trị bước 1 hoặc các bước sau đối với ung thư vú di căn có thụ thể nội tiết dương tính và HER 2 âm tính. Với Ribociclib và Abemaciclib cũng đã được chứng minh là có lợi ích về sống còn toàn bộ trong vài nghiên cứu.

Palbociclib

Palbociclib đã được FDA chấp thuận trong điều trị ung thư vú di căn, hậu mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính dựa trên nghiên cứu pha III. Nghiên cứu này có 666 bệnh nhân ung thư vú di căn, hậu mãn kinh, có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, chưa được điều trị. Kết hợp Palbociclib và letrozole đã cải thiện thời gian không bệnh tiến triển (24,8 tháng so với 14,5 tháng; HR 0,58, 95% CI 0,46 - 0,72) và tăng tỉ lệ đáp ứng khách quan (42% so với 35%) so với letrozole đơn thuần(1). Tác dụng phụ giảm bạch cầu hạt cao hơn khi điều trị kết hợp palbocilcib và letrozole (79% so với 6,3%), tuy nhiên sốt giảm bạch cầu hạt thì không thường gặp. Mệt mỏi, nôn và rụng tóc cũng thường gặp hơn khi điều trị kết hợp palbociclb và AI so với AI đơn thuần. Dữ liệu về sống còn toàn bộ chưa đạt, cần thời gian theo dõi dài hơn.

Trong điều trị bước 2 Palbociclib kết hợp với Fulvestrant cũng cho thấy cải thiện thời gian không bệnh tiến triển theo nghiên cứu PALOMA 3. Đây là nghiên cứu gồm 521 bệnh nhân ung thư vú tiến xa, hậu mãn kinh, tiền mãn kinh (có ức chế chức năng buồng trứng)[4] thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính đã tiến triển với điều trị bước 1, được phân ngẫu nhiên vào 2 nhánh là palbociclib kết hợp với fulvestrant hoặc giả dược và fulvestrant[4,5]. Tại thời điểm trung vị theo dõi 8,9 tháng, nghiên cứu cho thấy Palbociclib kết hợp với fulvestrant:

- Cải thiện thời gian đến khi bệnh tiến triển (9, 5 tháng so với 4,6 tháng; HR 0.46, 95% CI 0.36 - 0.59)[5]. Nghiên cứu này ngừng sớm do kết quả dương tính trong lần phân tích ban đầu. Lần phân tích tiếp theo cũng cho thấy cải thiện thời gian không bệnh tiến triển (11,2 tháng so với 6,6 tháng; HR 0.5, 95% CI 0.40 - 0.62, sự khác biệt tuyệt đối là 6,6 tháng)[6].

- Tác dụng phụ cao hơn ở nhóm Palbociclib kết hợp với fulvestrant: giảm bạch cầu hạt (65% so với 1%), mệt mỏi (39% so với 28%). Tuy nhiên tỉ lệ phải ngưng điều trị thấp ở cả 2 nhóm (4% và 2%) và tỉ lệ sốt giảm bạch cầu hạt chỉ 1% ở cả 2 nhóm. Sự điều chỉnh liều do giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 không ảnh hưởng đến kết quả thời gian không bệnh tiến triển[7]. Chất lượng sống do bệnh nhân báo cáo cao hơn ở nhóm được điều trị với palbociclib và fulvestrant[8].

- Trì hoãn thời gian phải điều trị hóa trị (trung vị, 17,6 tháng so với 8,8 tháng; HR 0.58, 95% CI 0.47 - 0.73)[9].

- Sự cải thiện sống còn toàn bộ không có ý nghĩa thống kê (trung vị, 34,9 tháng so với 28 tháng; HR 0.81, 95% CI 0.64 - 1.03)[9], tại thời điểm trung vị theo dõi 45 tháng và 60% dữ liệu trưởng thành.

Tóm lại, các kết quả từ nghiên cứu PALOMA 3 ủng hộ cho điều trị bước 2 với palbociclib kết hợp với fulvestrant ở bệnh nhân ung thư vú tiến xa có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính.

Ribociclib

Ribociclib đã được FDA chấp thuận trong điều trị kết hợp với letrozole dựa trên nghiên cứu pha III với 668 bệnh nhân ung thư vú tái phát hoặc di căn, hậu mãn kinh, có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính được điều trị với letrozole có hoặc không có ribociclib. Nhóm bệnh nhân được điều trị với ribociclib có cải thiện thời gian không bệnh tiến triển (25, 3 tháng so với 16 tháng, 95% CI 0,45 - 0,7) tại thời điểm trung vị theo dõi 26 tháng[2]. Tăng tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (43% so với 29%). Độc tính độ 3, độ 4 thường gặp khi điều trị kết hợp, chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (62% so với 1,2%), giảm bạch cầu (21% so với <1%) và xét nghiệm chức năng gan

tăng. Mặc dù tỉ lệ tác dụng phụ cao hơn nhưng chỉ có 8,1% bệnh nhân phải ngưng điều trị vĩnh viễn cả ribociclib và letrozole. Dữ liệu về sống còn toàn bộ thì chưa đạt, cần thời gian theo dõi dài hơn.

Đối với bệnh nhân ung thư vú tiền mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính. Trong nghiên cứu ngẫu nhiên MONALEESA - 7 với 672 bệnh nhân ung thư vú tiến xa, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, điều trị bước 1 thêm vào ribociclib (có ức chế chức năng buồng trứng) với nội tiết đã cải thiện thời gian không bệnh tiến triển (24 tháng so với 13 tháng; HR 0.55, 95% CI 0.4 - 0.69)[17] và đặc biệt đã cho thấy có cải thiện tỉ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 3,5 năm (70% so với 46%; HR 0.71, 95% CI 0.54 - 0.95)[18]. Lợi ích khi thêm ribociclib thì hằng định trong tất cả các phân nhóm bất kể kết hợp với nội tiết nào. Đây là nghiên cứu đầu tiên cho thấy lợi ích sống còn toàn còn bộ của thuốc ức chế CDK4/6.

Ribociclib kết hợp với fulvestrant cũng được FDA chấp thuận trong điều trị bước 1 hoặc bước 2 đối với bệnh nhân ung thư vú tiến xa, hậu mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính dựa trên kết quả của nghiên cứu MONALEESA - 3[13,14]. Đây là nghiên cứu pha III có 726 bệnh nhân ung thư vú tiến xa, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính có thể chưa điều trị hay đã điều trị nội tiết trước đó. Nghiên cứu cho thấy cải thiện thời gian không bệnh tiến triển ở nhánh điều trị ribociclib kết hợp với fulvestrant (21 tháng so với 13 tháng; HR 0.59, 95% CI 0.48 - 0.73) và lợi ích hằng định ở bệnh nhân được điều trị bước 1 hoặc bước 2. Nhóm điều trị với ribociclib kết hợp với fulvestrant chưa đạt đến trung vị sống còn sau trung vị 42 tháng điều trị[15]. Nhóm bệnh nhân điều trị với giả dược và fulvestrant có trung vị sống còn 40 tháng (HR 0.72, 95% CI 0.56 - 0.92).

Tóm lại, các kết quả từ nghiên cứu MONALEESA - 3 ủng hộ cho điều trị bước1 hoặc bước 2 của ribociclib kết hợp với fulvestrant ở bệnh nhân ung thư vú tiến xa có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính.

Abemaciclib

Abemaciclib được FDA chấp thuận trong điều trị bước 1 kết hợp với AI đối với ung thư vú tiến xa, hậu mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính dựa trên nghiên cứu MONARCH 3. Trong nghiên cứu này, abemaciclib kết hợp với AI (letrozole hoặc anastrozole) so với AI đơn thuần trong điều trị bước 1 ung thư vú tiến xa, hậu mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính. Nghiên cứu đã cho thấy thời gian không bệnh tiến triển được cải thiện (trung vị sống còn của nhóm ribociclib + AI chưa đạt tới so với 14,7 tháng của nhóm AI đơn thuần HR 0.54, 95% CI 0.41 - 0.72)[3]. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn (59% so với 44%). Tác dụng phụ độ 3, 4 thường gặp là tiêu chảy (9,5% so với 1,2%), giảm bạch cầu hạt (21% so với 1,2%) và mệt mỏi (2% so với 0%).

Abemaciclib kết hợp với fulvestrant cũng được FDA chấp thuận trong điều trị đối với bệnh nhân ung thư vú tiến triển với điều trị nội tiết trước đó[10] dựa theo kết quả của nghiên cứu MONARCH 2. Đây là nghiên cứu pha III có 669 bệnh nhân ung thư vú đã tiến triển với điều trị nội tiết trước đó được phân ngẫu nhiên vào 2 nhánh điều trị là abemaciclib kết hợp với fulvestrant hoặc placebo kết hợp với fulvestrant[11]. Nghiên cứu cho thấy có cải thiện thời gian không bệnh tiến triển ở nhóm được điều trị với abemaciclib kết hợp với fulvestrant (16 tháng so với 9,3 tháng; HR 0.55, 95% CI 0.45 - 0.68). Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ cũng cao hơn (48% so với 21%). Trong nghiên cứu này cũng cho thấy sống còn toàn bộ được cải thiện (47 tháng so với 37 tháng; HR 0.68, 95% CI 0.56 - 0.82)(12). Bệnh nhân được điều trị với abemaciclib cũng có thể trì hoãn hóa trị (50 tháng so với 22 tháng). Abemaciclib có tác dụng phụ tiêu chảy, giảm bạch cầu hạt và mệt mỏi cao hơn nhóm chỉ điều trị với giả dược kết hợp với fulvestrant.

Abemaciclib cho thấy có hiệu quả khi kết hợp với nội tiết nhưng nó cũng cho thấy có hiệu quả khi dùng đơn chất. Abemaciclib đơn chất cũng được FDA chấp thuận đối với bệnh nhân nữ ung thư vú tiến triển sau điều trị nội tiết và hóa trị[10].

Kết quả ban đầu của nghiên cứu pha II MONARCH 1với 132 bệnh nhân ung thư vú tiến xa, trải qua trung vị 3 bước điều trị (bao gồm 1 hoặc 2 bước hóa trị trước đó) được điều trị abemaciclib đơn chất cho thấy: tỉ lệ đáp ứng 20%, lợi ích lâm sàng 42% và trung vị thời gian không bệnh tiến triển là 6 tháng[16].

Tóm lại, hiện nay 3 thuốc ức chế CDK 4/6 là Palbociclib, Ribociclib và Abemaiclib kết hợp với điều trị nội tiết đã được chứng minh là cải thiện tỉ lệ đáp ứng, thời gian bệnh không tiến triển trong điều trị bước 1 hoặc các bước kế tiếp đối với bệnh nhân ung thư vú tiến xa, hậu mãn kinh, tiền mãn kinh (có ức chế chức năng buồng trứng) và đã được đưa vào các hướng dẫn điều trị. Đặc biệt thuốc ức chế CDK 4/6 Ribociclib và Abemaciclib đã cải thiện sống còn toàn bộ của bệnh nhân ung thư vú tiến xa có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1925.

2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase

III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptorpositive,HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018; 29: 1541.

3. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2017; 35: 3638.
4. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 209.
5. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2 - negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17:425.
6. Ibrance (palbociclib). Summary of product characteristics. Sandwich, Kent, UnitedKingdom: Pfizer, 2018.http://www.medicines.org.uk/emc/product/4449/smpc (Accessed on October 30, 2018).
7. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor - Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). Oncologist 2016; 21: 1165.
8. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA - 3 trial. Ann Oncol 2016; 27:1047.
9. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379:1926.
10. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208716Orig1s000lbl. pdf (Accessed on March 20, 2018).
11. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 2017; 35: 2875.
12. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019.
13. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA - 3. J Clin Oncol 2018; 36: 2465.
14. Ribociclib tablets, for oral use. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda - docs/label/2017/209092s000lbl.pdf (Accessed on July 31, 2018).
15. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA - 3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2 - negative (HER2−) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL)± ribociclib (RIB). Ann Oncol 2019; 30S: ESMO #LBA7 - PR.
16. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res 2017; 23: 5218.
17. Tripathy D, Sohn J, Im S - A, et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women. Cancer Res 2017; 77S: SABCS#GS2 - 05.
18. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 381:307.

XẠ TRỊ NGOÀI UNG THƯ VÚ TRÁI PHỐI HỢP HÍT SÂU NÍN THỞ: BƯỚC ĐẦU THỰC HIỆN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN CÔNG MỸ HÀ[1], TRẦN THỊ XUÂN[2], HỒ VĂN TRUNG[3], PHAN NHẬT KHANG[4], BÙI THỊ THÚY NGA[4], VÕ TẤN LINH[4], LÊ ANH PHƯƠNG[5], TRẦN LƯƠNG THU THẢO[6], NGUYỄN THỊ NHUNG[6], NGUYỄN THỊ HỒNG THỌ[6], NGUYỄN NGỌC YẾN[6], TRẦN THỊ HỒNG DUYÊN[6], TỪ VIỄN NGHỊ[6], ĐẶNG VĂN KHOA[6], TÔ THANH TÒNG[6], TRẦN NGỌC BÍCH[6], NGUYỄN MINH NHỰT[6], LÊ THANH HIỀN[6]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Xạ trị là điều trị bổ túc cần thiết đối với ung thư vú (UTV), giúp giảm tái phát tại chỗ tại vùng và gia tăng sống còn, tuy nhiên xạ trị có tác dụng phụ lên tim mạch, nhất là với UTV trái. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh biến chứng và tử vong do tim mạch tăng tỉ lệ thuận với liều trung bình lên tim. Xạ trị phối hợp hít sâu nín thở (DIBH) là một trong những phương pháp giúp giảm liều xạ lên tim hiệu quả. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của kỹ thuật xạ trị phối hợp DIBH trên thể tích đích, tim, các cơ quan lành khác trong xạ trị UTV trái.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Từ tháng 10/2018 - 10/2019, 30 bệnh nhân (BN) UTV trái được xạ trị phối hợp DIBH với hệ thống RPM bằng máy TrueBeam tại bệnh viện Ung Bướu TP.Hồ Chí Minh. Bệnh nhân được chọn khi có tiền căn tim mạch; nguy cơ tim mạch cao; BN trẻ tuổi giai đoạn sớm; liều xạ vào tim vượt ngưỡng dung nạp khi BN thở tự do (FB). Phần lớn bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật 3D-CRT (27 BN), sau khi lập hai kế hoạch xạ trị khi thở tự do và có hít sâu nín thở, chúng tôi so sánh liều xạ vào thể tích đích và các cơ quan lành để chọn kế hoạch xạ trị tối ưu.*

Kết quả nghiên cứu: *So với kế hoạch xạ trị FB, kế hoạch có DIBH giúp cải thiện có ý nghĩa thể tích thành ngực/ tuyến vú (V95% = 96,4% so với 95,2%, P = 0,037); tất cả các chỉ số trên tim: Dmax (40,7Gy so với 44,8Gy, P = 0,013), Dmean (3,0Gy so với 5,5Gy, P < 0,001), V25Gy (3,8Gy so với 9,4Gy, P < 0,001); động mạch gian thất trước (LAD): Dmax (36,9Gy so với 43,4Gy, P = 0,003), Dmean (24,6Gy so với 37,2Gy, P < 0,001), V25Gy (51,8% so với 88,1%, P < 0,001); phổi cùng bên: V20Gy (30,6% so với 37,2%, P < 0,001), Dmean (13,5Gy so với 16,1Gy, P < 0,001). Không khác biệt có ý nghĩa giữa liều xạ trên vú đối bên: Dmax (10,3Gy so với 9,9Gy, P = 0,827), D5% (1,3Gy so với 2,8Gy, P = 0,081); phổi đối bên: V5Gy (1,3% so với 3,5%, P = 0,357) và V95% thể tích hạch nách/đỉnh nách trên đòn (97,6% so với 97,7%, P = 0,814), nền bướu xạ tăng cường (97,8% so với 97,4%, P = 0,667). Trung vị thời gian xạ trị có phối hợp hít sâu nín thở là 9,2 phút (3,9 – 127,0 phút, thường là 8,1 phút).*

Kết luận: *Xạ trị phối hợp DIBH giúp giảm liều xạ vào tim phổi một cách rõ rệt mà vẫn đảm bảo đủ liều xạ thể tích đích. Và vẫn cần thêm các nghiên cứu để đánh giá trực tiếp hiệu quả cải thiện độc tính lên tim mạch và tìm các tiêu chí lựa chọn bệnh nhân thích hợp cho kỹ thuật này.*

Từ khóa: *Ung thư vú trái; xạ trị; hít sâu nín thở; nguy cơ tim mạch; tử suất do tim.*

[1] BSCKI. Khoa Xạ 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] BSCKII. Phó Trưởng Khoa Xạ 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] BSCKII. Trưởng Khoa Xạ 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] Kỹ sư Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[5] BSCKII. Trưởng Khoa Xạ 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[6] Kỹ thuật viên Khoa Xạ 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ABSTRACT

Deep inspiration breath-hold technique in left side breast cancer radiation therapy: Pilot study in Ho Chi Minh City Oncology Hospital

Objects: *Adjuvant radiation therapy in the postmastectomy setting or as part of breast-conserving therapy improves local control and overall survival; however, radiation therapy has side effects on cardiovascular system, especially with left side breast cancer. Many studies have demonstrated that cardiovascular complications and deaths increase with mean dose to the heart. Deep inspiration breath-hold technique is one methods to reduce heart dose effectively. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of deep inspiration breath-hold (DIBH) technique on target organs, the heart and other organs at-risk in radiation therapy of left-sided breast cancer.*

Methods: *From Oct. 2018 to Oct. 2019, thirty left - sided breast cancer patient underwent adjuvant radiation therapy with DIBH technique using RPM system on TrueBeam at Ho Chi Minh Oncology Hospital. Patients are selected if having history of cardiovascular disease; high cardiovascular risk; young patients with early stage disease; or mean heart dose was unacceptable with free-breathing plan (FB). Most of treatment plans are created using 3D-CRT technique (27 patients), after comparing FB and DIBH treatment plan, we choose the optimal plan with better target and organ - at - risk dose.*

Results: *Compared with FB plan, DIBH plan significantly improved the chestwall/breast volume (V95% = 96.4% vs 95.2%, P = 0.037); all heart doses: Dmax (40.7Gy vs 44.8Gy, P = 0.013), Dmean (3.0Gy vs 5.5Gy, P <0.001), V25Gy (3.8Gy vs 9.4Gy , P <0.001); left anterior descending artery (LAD) doses: Dmax (36.9Gy vs 43.4Gy, P = 0.003), Dmean (24.6Gy vs. 37.2Gy, P <0.001), V25Gy (51.8% vs 88.1%, P <0.001); ipsilateral lung doses: V20Gy (30.6% vs 37.2%, P <0.001), Dmean (13.5Gy vs 16.1Gy, P <0.001). There was no significant difference between contralateral breast doses: Dmax (10.3Gy vs 9.9Gy, P = 0.827), D5% (1.3Gy vs 2.8Gy, P = 0.081); contralateral lung dose: V5Gy (1.3% vs 3.5%, P = 0.357) and V95% of axillary/supraclavicular lymph node volume (97.6% vs 97.7%, P = 0.814); boost volume of the tumor bed (97.8% vs 97.4%, P = 0.667). The median time of radiation therapy with DIBH technique is 9.2 mins (3.9 - 127.0 mins, mode 8.1 mins).*

Conclusion: *Radiation therapy with DIBH technique significantly reduces the dose of radiation into the heart and lungs, while ensuring the dose of target volumes. More studies are needed to directly assess the effect of cardiovascular toxicity and find appropriate criteria for patient selection for this technique.*

Keywords: *Left side breast cancer; radiation therapy; deep inspration breath hold; cardiovascular risk; cardiac mortality.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2010 và 2014, hai nghiên cứu của EBCTCB (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) đã chứng minh xạ trị bổ túc giúp giảm tái phát tại chỗ tại vùng và tăng sống còn toàn bộ đối với UTV, cả sau phẫu thuật bảo tồn và đoạn nhũ nạo hạch[3,4]. Theo SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) năm 2000 - 2015, sống còn toàn bộ 5 năm là 89,7% và 10 năm là 74,6% - 84,9% tùy nhóm tuổi[1,9]; do đó, tác dụng phụ muộn của xạ trị là vấn đề cần được quan tâm. Tia xạ ảnh hưởng đến nhiều cơ quan như: Phổi, tuyến giáp, tủy sống, hệ bạch huyết, và tim mạch. Tổn thương tim do tia xạ bao gồm viêm màng ngoài tim, xơ hóa màng ngoài tim, xơ hóa cơ tim lan tỏa, bệnh lý động mạch vành, bệnh lý van tim và loạn nhịp tim. Ngoài tia xạ, tim còn chịu ảnh hưởng từ liệu pháp toàn thân với các thuốc hóa trị có độc tính tim như nhóm anthracycline, thuốc kháng - HER[6]. Năm 2013, Darby và cộng sự so sánh nguy cơ tai biến mạch vành và tỉ lệ tử vong do tim mạch trên bệnh nhân UTV trái có xạ trị bổ túc, ghi nhận liều trung bình của tim là 4,6Gy[2]. Ước tính nguy cơ này tăng 4 - 7,4% cho mỗi 1Gy gia tăng liều trung bình lên tim và không có liều tối thiểu[2,8]. Do đó, giảm liều và thể tích tim bị chiếu xạ là mục tiêu quan trọng để giảm tỉ lệ và tử suất liên quan đến bệnh lý tim mạch trong điều trị UTV.

Theo thời gian, các tiến bộ về mặt kĩ thuật giúp cải thiện liều xạ lên tim như chuyển từ xạ trị 2D sang xạ trị 3D tiêu chuẩn (3D - CRT), xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT), xạ trị với tư thế nằm sấp, xạ trị bằng chùm tia proton và xạ trị phối hợp hít sâu nín thở (DIBH - Deep Inspiration Breath - hold)[5]. Kỹ thuật xạ trị phối hợp DIBH dựa trên sự gia tăng khoảng cách giữa tim và thành ngực khi hít sâu do phổi nở ra, tim di chuyển xuống phía dưới và ra sau (Hình 1)[10]. Với kỹ thuật xạ trị này, bệnh nhân sẽ hít sâu đến giới hạn đã xác định và giữ hơi thở ở giới hạn đó khi máy phát tia tắt

cả trường chiếu. Sử dụng kỹ thuật DIBH giúp giảm thể tích tim bị chiếu xạ mà không làm ảnh hưởng đến thể tích đích, từ đó giảm được liều xạ lên tim một cách hiệu quả[6,7].

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá hiệu quả của kỹ thuật xạ trị phối hợp hít sâu nín thở (DIBH) trên liều xạ lên thể tích đích, và các cơ quan lành. Bao gồm hai mục tiêu so sánh mức độ cải thiện liều xạ giữa hai kế hoạch có phối hợp DIBH và thở tự do (FB) và đánh giá thời gian điều trị khi thực hiện xạ trị phối hợp DIBH. Các thể tích được khảo sát bao gồm các cơ quan và chỉ số sau:

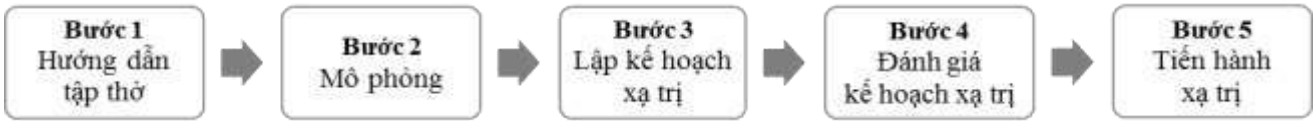
Thể tích đích: Phần trăm thể tích lập kế hoạch điều trị đạt liều 95% (V95%) của thành ngực/ tuyến vú (PTVp_CW_Eval/PTVp_WB_Eval); hạch nách/ đỉnh nách – trên đòn (PTVn_Lx); nền bướu xạ tăng cường (PTVp_Lump_Eval) sau phẫu thuật bảo tồn.

Các cơ quan lành: Tim (Heart): Liều tối đa (Dmax), liều trung bình (Dmean), thể tích chịu liều 4/8/16/20,8Gy (V4/8/16/20,8Gy) EQD2 tương đương 5/10/20/25Gy; động mạch gian thất trước (LAD): Liều tối đa (Dmax), liều trung bình (Dmean), liều xạ lên 2% thể tích (D2%), thể tích chịu liều 20,8Gy (V20,8Gy); phổi cùng bên (Lung - IPSI): Liều trung bình (Dmean), thể tích chịu liều 4/8/16Gy (V4/8/16Gy); phổi đối bên (Lung - CNTR): thể tích chịu liều 4Gy (V4Gy); vú đối bên (Breast - CNTR): liều tối đa (Dmax), liều xạ lên 5% thể tích (D5%).

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Từ tháng 10/2018 - 10/2019, tại bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh, chúng tôi chọn 30 bệnh nhân UTV trái có chỉ định xạ trị bổ túc, xạ trị tại máy TrueBeam (Varian) để thực hiện kỹ thuật hít sâu nín thở (DIBH). Bệnh nhân được chọn khi có tiền căn bệnh lý tim mạch; bệnh nội khoa liên quan nguy cơ tim mạch cao; hoặc điều trị toàn thân với thuốc hóa trị có độc tính tim; hoặc BN trẻ tuổi, giai đoạn sớm có tiên lượng sống còn lâu dài; hoặc BN đã được lập kế hoạch điều trị với nhịp thở tự do, có liều trung bình lên tim vượt quá ngưỡng giới hạn.

Quy trình thực hiện kỹ thuật xạ trị phối hợp DIBH được tóm tắt như sau



Quy trình thực hiện xạ trị ung thư vú trái phối hợp hít sâu nín thở (DIBH)

Mục đích của việc tập thở là giúp BN hiểu lợi ích, nguyên tắc của hít sâu - nín thở và hướng dẫn BN thực hiện đúng kỹ thuật. Bác sĩ xạ trị hướng dẫn BN tập thở và sau đó BN tự tập thở tại nhà trong 1 đến 2 tuần. Khi thực hiện hít sâu đúng kỹ thuật và nín thở ổn định từ 20 giây trở lên, BN sẽ được mô phỏng với tư thế nằm ngửa, hai tay trên đầu, sử dụng bàn vú Civco MT - 350. Nhịp thở được theo dõi bằng hệ thống RPM Varian (Hình 3). Khi BN thở ổn định trong khoảng đã chọn, chúng tôi thực hiện chụp CT mô phỏng không cản quang với 2 loạt hình ảnh khi thở tự do và khi hít sâu nín thở (Hình 4). Sau đó, hình ảnh CT mô phỏng được chuyển đến phòng lập kế hoạch xạ trị.

Kế hoạch xạ trị được thực hiện trên hai loạt hình ảnh CT mô phỏng FB và DIBH, trước tiên bằng kỹ thuật 3D - CRT field - in - field (FiF), nếu liều xạ vào thể tích đích và cơ quan lành không đạt ngưỡng giới hạn, sẽ lập thêm kế hoạch điều trị bằng kỹ thuật IMRT hoặc VMAT. Sau đó, so sánh hai kế hoạch xạ trị, kế hoạch có DIBH được chọn nếu vẫn đảm bảo liều xạ vào thể tích đích và giảm được Dmean tim từ 20% trở lên so với kế hoạch FB (Hình 6). Nếu Dmean tim cải thiện dưới 20%, chúng tôi thảo luận với BN và chọn kế hoạch xạ trị theo quyết định của BN.

Vào ngày xạ trị, BN được cố định theo biểu mẫu mô phỏng, kiểm tra hình ảnh trước xạ được thực hiện bằng Cone-beam CT (Hình 7).

Các chỉ số về liều xạ được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 25 (IBM).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Dân số nghiên cứu

Ba mươi bệnh nhân UTV trái được chọn thực hiện kỹ thuật hít sâu nín thở (DIBH) có tuổi trung bình là 43,9 (25 - 77 tuổi), giai đoạn II - III chiếm 86,7%. Tất cả BN được phẫu thuật trước, với 26 BN phẫu thuật đoạn nhũ - nạo hạch nách và 4 BN phẫu thuật bảo tồn - nạo hạch nách. Hai mươi tám BN có hóa trị bổ túc; 25 BN hóa trị Doxorubicin và 3 BN hóa

trị Doxorubicin phối hợp Trastuzumab; 16 BN có điều trị nội tiết hỗ trợ (Bảng 1).

Kết quả lập kế hoạch điều trị

Chúng tôi thực hiện xạ trị giảm phân liều với tổng liều 42,56Gy/16 lần cho 29 trường hợp, 1 BN đặt túi ngực hai bên xạ phân liều chuẩn 50Gy/25 lần. Hai mươi sáu BN xạ trị bổ túc vào thành ngực kèm hạch nách/đỉnh nách - trên đòn; 4 bệnh nhân xạ trị bổ túc vào toàn bộ tuyến vú kèm xạ tăng cường nền bướu 10Gy/4 lần bằng chùm tia photon, 2 trường hợp xạ thêm hạch đỉnh nách - trên đòn do có hạch di căn sau nạo hạch nách.

Bảng 1. *Đặc điểm lâm sàng dân số nghiên cứu (n = 30).*

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Tuổi trung bình	43,9 (25 - 77)	
Giai đoạn T		
T1	6	20,0
T2	17	56,7
T3	2	6,7
T4	5	16,7
Giai đoạn N		
N0	7	23,3
N1	10	33,3
N2	7	23,3
N3	6	20,0
Giai đoạn M		
M0	30	100,0
Loại giải phẫu bệnh		
Carcinôm vú xâm nhiễm NST	30	100,0
Grade mô học		
Grade 1	2	6,7
Grade 2	20	66,7
Grade 3	8	26,7
Giai đoạn bệnh		
I	4	13,3
II	12	40,0
III	14	46,7
Loại phẫu thuật		
Bảo tồn - Nạo hạch nách	4	13,3
Đoạn nhũ - Nạo hạch nách	26	86,7
Điều trị toàn thân		
Hóa trị	28	93,3
Doxorubicin	25	89,3
Doxorubicin + Trastuzumab	3	10,7
Nội tiết	16	53,3
Tamoxifen	14	87,5
AIs	2	12,5

Trong 30 BN đã lập kế hoạch điều trị, 27 BN dùng kỹ thuật 3D - CRT FiF, 2 BN dùng kỹ thuật IMRT và 1 BN dùng kỹ thuật VMAT do gù vẹo cột sống không thể thực hiện bằng kỹ thuật 3D - CRT. Đặc điểm về kế hoạch xạ trị được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. *Đặc điểm lập kế hoạch điều trị (n = 30)*

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Thể tích xạ		
Toàn bộ vú	2	6,7
Toàn bộ vú + Hạch đỉnh nách - trên đòn	2	6,7
Thành ngực + Hạch đỉnh nách - trên đòn	15	50,0
Thành ngực + Hạch nách - trên đòn	11	36,7
Liều xạ/Phân liều (Gy)		
42,45/2,66	29	96,7
50/2	1	3,3
Liều xạ tăng cường (Gy)		
10/2,5	4	13,3
Kỹ thuật xạ		
3D - CRT	27	90,0
IMRT	2	6,7
VMAT	1	3,3

Liều trên thể tích đích

So với xạ trị thở tự do, xạ trị có phối hợp DIBH cải thiện có ý nghĩa thể tích thành ngực/ tuyến vú trái đạt 95% liều 96,4% so với 95,2%, *P = 0,037*.

Thể tích hạch nách/đỉnh nách trên đòn và thể tích xạ tăng cường nền bướu không khác biệt có ý nghĩa giữa kế hoạch FB và DIBH.

Liều trên cơ quan lành

Xạ trị phối hợp DIBH giúp cải thiện có ý nghĩa liều xạ lên hầu hết các cơ quan lành, nhiều nhất là trên tim và động mạch gian thất trước (LAD). Khi phối hợp DIBH, liều trung bình tim (Dmean) giảm 46,3% (3,0Gy so với 5,5Gy, *P < 0,001*) và giảm 33,8% (24,6Gy so với 37,2Gy, *P < 0,001*) đối với LAD; liều tối đa lên tim (Dmax) giảm 9,3% (40,7Gy so với 44,8Gy, *P = 0,013*) và giảm 15,0% (36,9Gy so với 43,4Gy, *P = 0,003*) cho LAD. Tương tự, ghi nhận cải thiện có ý nghĩa các chỉ số D5%, V10Gy và

V25Gy đối với tim; D2% và V25Gy đối với LAD khi so sánh hai kế hoạch DIBH và FB. V20Gy và Dmean của phổi cùng bên cũng cải thiện có ý nghĩa. Tuy nhiên, không khác biệt có ý nghĩa giữa liều vú đối bên và liều phổi đối bên giữa hai kế hoạch điều trị. Bảng 3 trình bày chi tiết liều đạt được của các thể tích đích và cơ quan lành.

Bảng 3. *So sánh kết quả lập kế hoạch điều trị giữa xạ trị thở tự do (FB) và phối hợp hít sâu nín thở (DIBH)*

Cơ quan	Chỉ số	FB (trung bình và độ lệch chuẩn)	DIBH (trung bình và độ lệch chuẩn)	Khác biệt tuyệt đối	Khác biệt tương đối	Giá trị *P*
Thành ngực/ tuyến vú trái (PTVp - CW - Eval PTVp – WB - Eval)	V95% (%)	95,2 ± 2,7	96,4 ± 1,4	1,2 ± 3,1	1,3	*0,037*
Nền bướu xạ tăng cường (PTVp - Lump)	V95% (%)	97,4 ± 2,1	97,8 ± 1,4	0,4 ± 1,5	0,4	*0,667*
Hạch nách/ đỉnh nách - trên đòn trái (PTVn - Lx)	V95% (%)	97,7 ± 1,9	97,6 ± 1,6	0,1 ± 1,9	0,1	*0,814*
Tim (Heart)	Dmax (Gy)	44,8 ± 2,8	40,7 ± 9,2	4,2 ± 8,6	9,3	*0,013*
	Dmean (Gy)	5,5 ± 2,2	3,0 ± 1,5	2,5 ± 1,9	46,3	*< 0,001*
	D5% (Gy)	32,5 ± 12,8	16,5 ± 12,9	16,0 ± 14,1	49,3	*< 0,001*
	V10/8Gy (%)	13,1 ± 6,4	6,0 ± 4,3	7,1 ± 5,3	54,1	*< 0,001*
	V25/20,8Gy (%)	9,4 ± 5,3	3,8 ± 3,3	5,6 ± 4,9	59,6	*< 0,001*
Động mạch gian thất trước (LAD)	Dmax (Gy)	43,4 ± 6,0	36,9 ± 11,2	6,5 ± 11,1	15,0	*0,003*
	Dmean (Gy)	37,2 ± 9,3	24,6 ± 13,8	12,6 ± 13,2	33,8	*< 0,001*
	D2% (Gy)	42,7 ± 6,9	34,7 ± 12,7	8,0 ± 13,0	18,8	*0,002*
	V25/20,8Gy (%)	88,1 ± 21,2	51,8 ± 39,6	36,3 ± 35,9	41,2	*< 0,001*
Phổi cùng bên (Lung_IPSI)	V5/4Gy (%)	57,7 ± 10,4	52,0 ± 7,6	5,7 ± 8,4	9,9	*0,001*
	V10/8Gy (%)	44,6 ± 6,9	38,6 ± 4,7	6,0 ± 5,9	13,4	*< 0,001*
	V20/16Gy (%)	37,2 ± 6,5	30,6 ± 4,2	6,6 ± 6,1	17,8	*< 0,001*
	Dmean (Gy)	16,1 ± 2,7	13,5 ± 1,8	2,5 ± 2,5	15,6	*< 0,001*
Phổi đối bên (Lung - CNTR)	V5/4Gy (%)	3,5 ± 11,0	1,3 ± 6,7	2,3 ± 13,3	63,9	*0,357*
Vú đối bên (Breast - CNTR)	Dmax (Gy)	9,9 ± 10,2	10,3 ± 12,6	0,5 ± 11,9	4,8	*0,827*
	D5% (Gy)	2,8 ± 4,5	1,3 ± 0,7	1,5 ± 4,5	53,6	*0,081*

Kết quả điều trị thực tế

Đến tháng 10/2019, chúng tôi đã và đang thực hiện xạ trị 29 bệnh nhân (96,7%); 1 BN chờ xạ (3,3%). Trong 29 BN, có 25 BN (86,2%) xạ trị với kỹ thuật phối hợp DIBH, trong đó 1 BN (3,4%) phải ngưng kỹ thuật này vì không thể lặp lại mức độ hít sâu nín thở ổn định từ lần xạ thứ 12; bốn BN còn lại (13,8%) xạ trị với kế hoạch thở tự do vì các lý do sau: 1 BN có BMI = 37, quá giới hạn mở trường chiếu của máy TrueBeam, không thể dùng kỹ thuật 3D - CRT; 1 BN cải thiện Dmean tim không có ý nghĩa (9,8%); 1 BN có Dmean tim thở tự do rất thấp (1,1Gy); 1 BN từ chối thực hiện hít sâu nín thở vì lý do tâm lý khi tiến hành xạ trị.

Thời gian điều trị

Tổng kết từ 21 BN (70%) đã hoàn thành kế hoạch điều trị, thời gian xạ trị thực tế được trình bày chi tiết trong Bảng 4 theo thể tích xạ và kỹ thuật xạ.

Bảng 4. *So sánh thời gian xạ trị thực tế giữa xạ trị thở tự do (FB) và phối hợp hít sâu nín thở (DIBH) (n = 21)*

	Số BN	Trung vị	Khoảng giá trị	Thường gặp
Thời gian điều trị (phút)				
DIBH	17	9,2	3,9 - 127,0	8,1

Chỉ xạ tuyến vú	2	6,1	3,9 - 10,2	4,7
Có xạ hạch	15	9,6	5,2 - 127,0	7,3
3D-CRT FiF	16	8,9	3,9 - 127,0	8,1
VMAT	1	12,4	8,7 - 24,5	8,7
FB				
Có xạ hạch	4	10,8	4,7 - 31,8	11,6
3D-CRT FiF	2	7,1	4,7 - 16,5	4,7
IMRT	2	14,3	10,6 - 31,8	11,6

Đối với bệnh nhân xạ trị có phối hợp DIBH, trung vị thời gian điều trị là 9,6 phút (5,2 - 127,0 phút, thường là 7,3 phút) đối với xạ vú/ thành ngực và hạch nách/ đỉnh nách - trên đòn; là 6,1 phút (3,9 - 10,2 phút, thường là 4,7 phút) đối với chỉ xạ toàn bộ tuyến vú. Trong đó, 1 BN xạ trị với kỹ thuật VMAT có trung vị thời gian xạ trị là 12,4 phút (8,7 - 24,5 phút) so với 8,9 phút (3,9 - 127,0 phút, thường là 8,1 phút) đối với kỹ thuật 3D - CRT. Ngày điều trị đầu tiên có trung vị thời gian xạ là 15,6 phút (7,6 - 32,9 phút). Trung vị thời gian xạ trị chung là 9,2 phút đối với kỹ thuật phối hợp DIBH (3,9 - 127,0 phút, thường gặp 8,1 phút) so xạ trị thở tự do là 7,1 phút (4,7 - 16,5 phút) đối với kỹ thuật 3D-CRT và 14,3 phút (10,6 - 31,3 phút) đối với kỹ thuật IMRT (Bảng 4).

BÀN LUẬN

Ngoài xạ trị, tử vong do bệnh lý tim mạch còn phụ thuộc nhiều yếu tố khác và tổn thương do tia xạ lên tim phải ghi nhận sau một thời gian dài, đến nay vẫn chưa có dữ liệu chứng minh trực tiếp xạ trị phối hợp DIBH sẽ cải thiện kết quả điều trị về mặt tim mạch. Hiện tại, liều trung bình lên tim và động mạch gian thất trước (LAD) vẫn được cho là yếu tố biểu thị tổn thương tim mạch tốt nhất. Theo y văn, các nghiên cứu có thể tích đích tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, thực hiện DIBH bằng các phương pháp khác nhau, ghi nhận cải thiện liều trung bình lên tim từ 29-67% và lên LAD từ 20-73% (Bảng 5)[3,5].

Bảng 5. *Các nghiên cứu theo y văn ghi nhận giảm liều xạ trên tim và LAD với kỹ thuật DIBH[5]*

Nghiên cứu	Phương pháp DIBH	Số BN	Thể tích xạ	Liều trung bình lên tim (Gy)			Liều trung bình lên LAD (Gy)		
				FB	DIBH	% Giảm	FB	DIBH	% Giảm
Nissen và Appelt	ABC	227	Vú/ TN ± NTĐ	5,2	2,7	48%	-	-	-
Swanson và cs	ABC	87	Vú/ TN ± NTĐ	4,2	2,5	40%	-	-	-
Eldredge Hindy và cs	ABC	86	Vú ± boost ± NTĐ ± VT	2,7	0,9	67%	-	-	-
Borst và cs	vDIBH (khác)	19	Vú/ TN ± boost	5,1	1,7	67%	11,4	5,5	52%
Vikscom và cs	vDIBH (RPM)	17	Vú	3,7	1,7	54%	18,1	6,4	65%
Hayden và cs	vDIBH (RPM)	30	Vú + boost	6,9	4,0	42%	33,7	21,9	35%
Hjelstuen và cs	vDIBH (RPM)	17	Vú + NTĐ + VT	6,2	3,1	50%	25,0	10,9	56%
Verhoeven và cs	vDIBH (RPM)	17	Vú	3,5	1,6	54%	30,9	22,4	28%
Joo và cs	vDIBH (RPM)	32	Vú/ TN ± NTĐ	7,2	2,8	61%	40,8	23,7	42%
Mulliez và cs	vDIBH (RPM)	12	Vú	4,0	2,2	45%	17,6	10,9	38%
Rochet và cc	vDIBH (khác)	35	Vú/ TN ± NTĐ + VT	2,5	0,9	64%	14,9	4,0	73%
Tanguturi và cs	vDIBH (AlignRT)	146	Vú/ TN ± NTĐ ± VT	2,6	1,4	46%	-	-	-
Yeung và cs	vDIBH (khác)	20	Vú/ TN ± NTĐ + VT	2,6	1,3	50%	13,6	4,1	70%

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết luận phù hợp với kết quả cải thiện có ý nghĩa cả liều trung bình tim (46,3%), liều trung bình LAD (33,8%) khi xạ trị phối hợp DIBH, đồng thời cũng giúp đạt liều lên thể tích tuyến vú/thành ngực tốt hơn có ý nghĩa thống kê (1,3%). Từ nghiên cứu cũng ghi nhận thể tích hạch nách/đỉnh nách - trên đòn và thể tích nền bướu xạ tăng cường ít thay đổi khi phối hợp DIBH. Ngoài ra, nghiên cứu cho thấy liều xạ lên phổi cùng bên cũng được cải thiện có ý nghĩa thống kê do thể tích tuyệt đối của phổi tăng lên trong lúc hít sâu giúp cho phần trăm phổi bị chiếu xạ giảm. Phối hợp DIBH có làm thay đổi liều lên vú đối bên và phổi đối bên, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Theo ghi nhận tại bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh, BN xạ trị có phối hợp DIBH có thời gian xạ trị thường là 8,1 phút (trung vị 9,2 phút; 3,9 - 127,0 phút). Ngày đầu tiên điều trị thường có thời gian kéo dài nhất (trung vị là 15,6 phút), do BN chưa quen với cách thở và điều khiển của vận hành viên, trong những ngày xạ sau, thời gian được rút ngắn ở hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên để so sánh thời gian điều trị có DIBH với xạ trị thở tự do, cần có nghiên cứu so sánh trực tiếp hai nhóm bệnh nhân này. Bệnh nhân xạ trị có DIBH có tăng thêm chi phí tập thở và chi phí đồng bộ nhịp thở trong lúc xạ trị từ 9,5% - 18,5% so với bệnh nhân có cùng số lần và cùng kỹ thuật xạ trên máy TrueBeam.

Việc thực hiện DIBH đã chứng minh lợi ích về mặt lập kế hoạch điều trị, tuy nhiên áp dụng thường quy làm tăng chi phí điều trị và khối lượng công việc đối với đội ngũ xạ trị; cũng như đòi hỏi đầu tư về trang thiết bị và cần sự hợp tác của BN trong suốt quá trình xạ trị. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những trung tâm xạ trị lớn do áp lực về số lượng bệnh nhân, do đó vẫn còn cần các nghiên cứu để đưa ra tiêu chuẩn chọn lựa BN sẽ được hưởng lợi ích nhiều nhất từ DIBH.

KẾT LUẬN

Xạ trị có phối hợp hít sâu nín thở (DIBH) làm cho tim di chuyển ra xa hơn khỏi vú và thành ngực trong quá trình xạ trị, giúp giảm liều tim một cách rõ rệt và vẫn đảm bảo được liều xạ lên thể tích đích. Hiện nay, DIBH là một trong các kỹ thuật xạ trị được hi vọng giúp giảm thiểu nguy cơ tim mạch, tuy nhiên vẫn cần thêm các nghiên cứu để đánh giá hiệu quả lâu dài lên tim mạch và tiêu chí lựa chọn bệnh nhân thích hợp cho kỹ thuật này theo tình hình thực tế của các trung tâm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

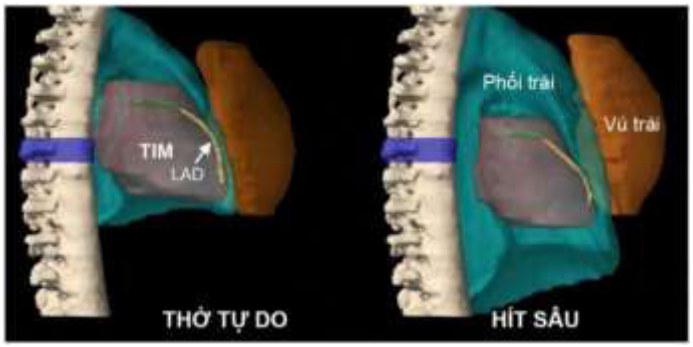
1. (NCI), N.C.I, The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Registries Breast Cancer Statistics Review 1975 - 2015, in 1975 - 2015. 2016. p. 13.
2. Darby, S.C., et al., Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med, 2013. 368(11): p. 987 - 98.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), D.S., McGale P et al Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta - analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. The Lancet, 2011. 378 (9804): p. 1707 - 1716.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), M.P., Taylor C et al Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. The Lancet, 2014. 383(9935): p. 2127 - 2135.
5. Jennifer R.Bellon, J.S.W., Shannon M. MacDonald, Alice Y.Ho, Radiation Techniques and Treatment Planning for Breast cancer. Practical Guides in Radiation Oncology, ed. J.J.L. Nancy Y.Lee. 2016: Springer. 79.
6. Leonard, K.L. and D.E. Wazer, Cardiotoxicity Associated with Radiation for Breast Cancer, in Toxicities of Radiation Treatment for Breast Cancer. 2019. p. 127 - 144.
7. Macrie, B.D., et al., A cost-effective technique for cardiac sparing with deep inspiration-breath hold (DIBH). Phys Med, 2015. 31(7): p. 733 - 7.
8. Sardaro, A., et al., Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. Radiother Oncol, 2012. 103(2): p. 133 - 42.
9. Thomas, A., et al., Incidence and Survival Among Young Women With Stage I-III Breast Cancer: SEER 2000 - 2015. JNCI Cancer Spectr, 2019. 3(3): p. pkz040.
10. Zhao, F., et al., Abdominal DIBH reduces the cardiac dose even further: a prospective analysis. Radiat Oncol, 2018. 13(1): p. 116.

VIẾT TẮT

3D-CRT	Three dimensional (3D) Conformal Radiation Therapy	IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
BN	Bệnh nhân	LAD	Left Anterior Descending Artery
CT	Computed Tomography	PTV	Planning Target Volume
CTV	Clinical Target Volume	RPM	Real-time Position Management
CW	Chest Wall	SEER	The Surveillance, Epidemiology and End Results

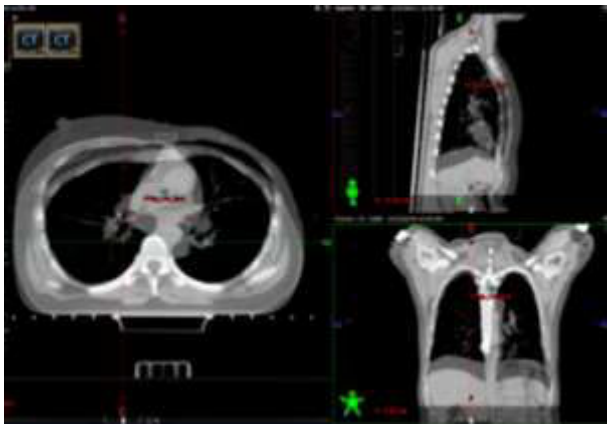
DIBH	Deep Inspiration Breath-hold	SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
DVH	Dose-Volume Histogram	UTV	Ung thư vú
EBCTCB	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group	VHV	Vận hành viên
FB	Free Breathing	VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
FiF	Field-in-Field	VT	Hạch vú trong
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor	WB	Whole Breast

PHỤ LỤC HÌNH ẢNH

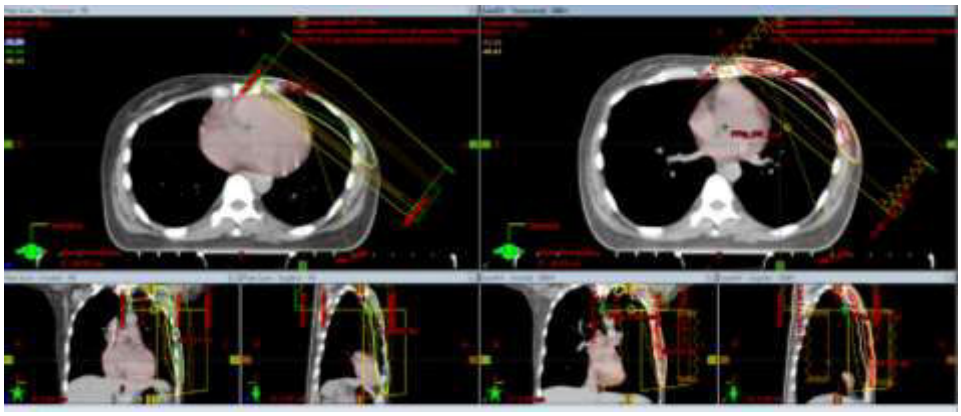


Hình 1. *Vị trí tim thay đổi khi thở tự do (a) và khi hít sâu (b) ở cùng mức đốt sống*[10]

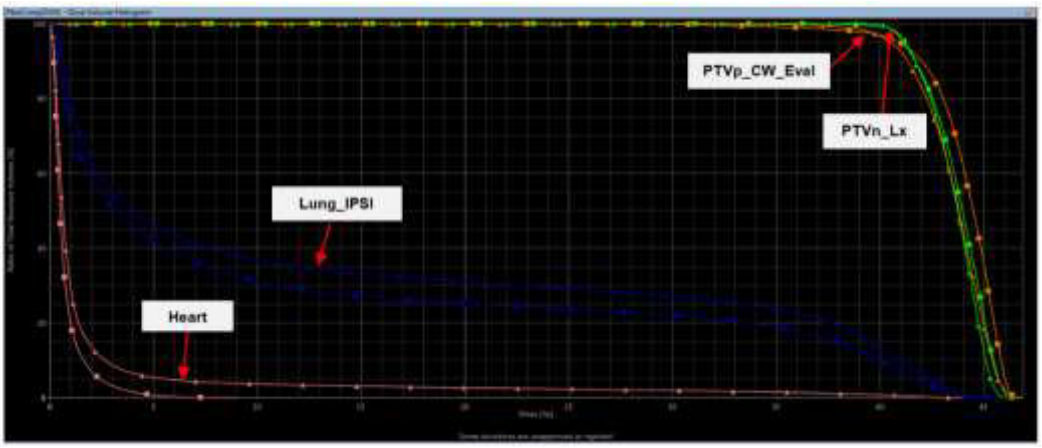
Hình 2. *Máy mô phỏng CT - 4D và hệ thống RPM. Tư thế bệnh nhân và vị trí đặt marker*



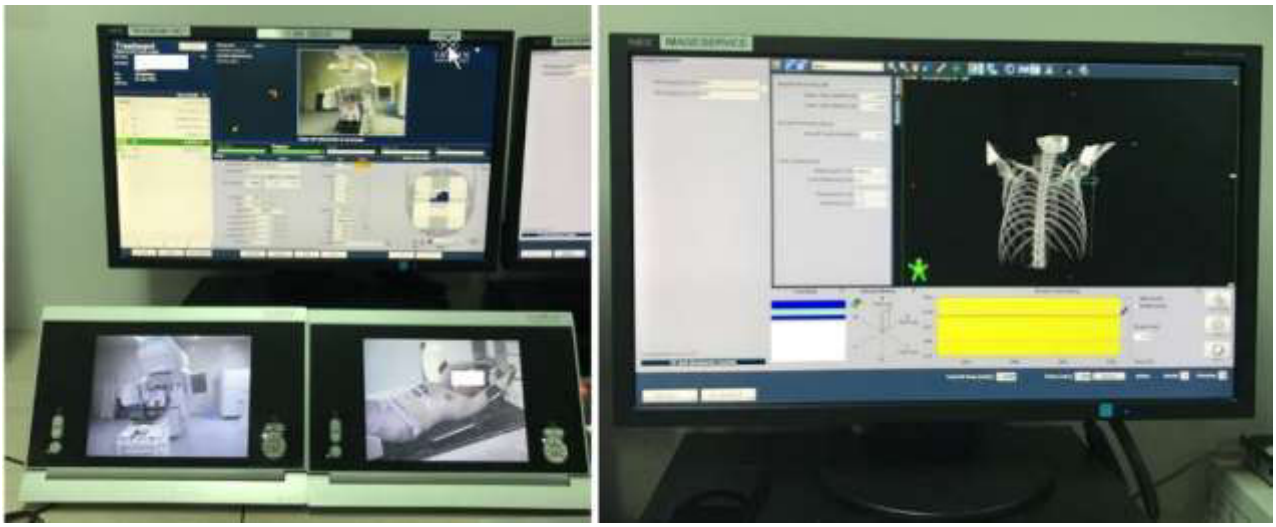
Hình 3. *So sánh hình ảnh CT mô phỏng khi thở tự do và hít sâu nín thở*



Hình 4. *So sánh đường biểu diễn liều 95% (màu vàng) của kế hoạch thở tự do và hít sâu nín thở*



Hình 5. *Ví dụ so sánh đường biểu diễn liều - thể tích (DVH) của kế hoạch xạ trị thở tự do và hít sâu nín thở (Heart: tim; Lung_IPSI: Phổi cùng bên; PTVp_CW_Eval: thành ngực trái; PTVn - Lx: Hạch nách trên đòn trái)*



Hình 6. *Bệnh nhân xạ trị thực tế có phối hợp hít sâu nín thở tại máy TrueBeam (Varian)*

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ HỖ TRỢ TRONG UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN I, II, III CÓ BIỂU HIỆN QUÁ MỨC HER2

TRẦN NGUYÊN HÀ[1], PHAN THỊ HỒNG ĐỨC[2], PHẠM THỊ ANH THƯ[3]

TỔNG QUAN

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư phổ biến ở nữ giới, nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở nữ. Tại Việt Nam năm 2013 tỉ lệ mắc UTV ở mức 24,4/100.000 phụ nữ, đến năm 2018 đã tăng lên tới 26,4 tương đương 15.229 ca mắc mới, trong đó có hơn 6.103 ca tử vong[1]. Có 15 - 20% BN UTV có biểu hiện quá mức Her2. Biểu hiện quá mức Her2 là dấu hiệu tiên lượng xấu cho sự tái phát và tử vong. Tình trạng Her2 (gen và protein) có thể dự đoán về khả năng kháng tamoxifen; độ nhạy cảm với anthracyclines và taxanes.

Sự phát triển các tác nhân nhắm trúng đích chống Her2, đặc biệt là kháng thể đơn dòng trastuzumab, đã cải thiện kết quả điều trị cho những BN UTV có biểu hiện quá mức Her2. Trong điều trị hỗ trợ, trastuzumab được dùng tuần tự hoặc đồng thời với hóa trị làm giảm nguy cơ tái phát một nửa và tỷ lệ tử vong một phần ba[2]. Các tác nhân nhắm trúng đích chống Her2 được tìm ra cải thiện đáng kể kết quả điều trị đã có sẵn trên thị trường, nhưng quá tốn kém.

Những BN UTV giai đoạn sớm biểu hiện quá mức Her2 không có khả năng điều trị với liệu pháp nhắm trúng đích thì hóa trị hỗ trợ có kết quả và độc tính như thế nào? Từ đó rút ra kinh nghiệm điều trị.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả của hóa trị hỗ trợ trong UTV giai đoạn I, II, III có biểu hiện quá mức Her2.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Xác định tỉ lệ sống còn không bệnh 4 năm và sống còn toàn bộ 4 năm của BN UTV giai đoạn I, II, III có biểu hiện quá mức Her2 được hóa trị hỗ trợ.

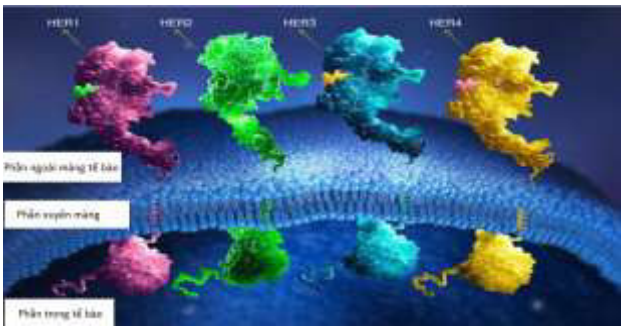
Khảo sát sự tương quan giữa sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ với các yếu tố liên quan.

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

UTV là ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc UTV ngày càng gia tăng do các yếu tố về môi trường, chế độ ăn, di truyền, nội tiết. Tuy nhiên tỷ lệ tử vong do bệnh này được giữ ổn định nhờ các thành tựu đạt được trong sàng lọc phát hiện bệnh sớm và điều trị.

Ung thư vú biểu hiện quá mức Her2

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì gồm bốn loại thụ thể: EGFR hay Her1, Her2, Her3 và Her4. Trong đó được biết đến và được nghiên cứu nhiều nhất là Her2.

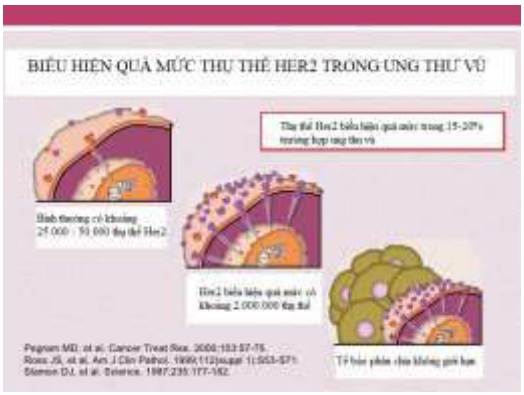


Hình 7. *Gia đình Her2*

Nguồn: American Association for Cancer Research 2014

Tất cả 4 RTKs đều là glycoprotein tiểu đơn vị xuyên màng có miền liên kết ngoại bào, miền xuyên màng và miền xúc tác tyrosine kinase nội bào.

[1] BSCKII. Trưởng Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] BSCKII. Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Bác sĩ điều trị Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu Ung Bướu TP. HCM
[3] BS. Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang



Hình 2. *Biểu hiện quá mức HER2*

Hướng dẫn ASCO năm 2007 công nhận rằng Her2 là yếu tố tiên lượng quan trọng trong điều trị UTV xâm lấn. Do đó, Her2 nên được đánh giá ở tất cả các BN UTV nguyên phát tại thời điểm chẩn đoán hoặc tái phát để lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp.

Sự biểu hiện quá mức Her2 thường liên quan với grad mô học cao, tỉ lệ tăng trưởng tế bào cao, thụ thể nội tiết âm tính, đột biến gene p53, khuếch đại gene topoisomerase IIα…

Điều trị ung thư vú

Phẫu thuật

- *Phẫu thuật bướu nguyên phát: Phẫu thuật là liệu pháp ban đầu dùng cho phần lớn trường hợp.*
- *Phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc:* Trong nhiều năm từng là liệu pháp được lựa chọn cho UTV tất cả các giai đoạn, hiện không còn dùng nữa trừ trường hợp UTV tại chỗ tiến xa (T3, T4b) với chống chỉ định hóa trị tân hỗ trợ.
- *Phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc biến đổi:* Là phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú kèm nạo hạch nách có bảo tồn cơ ngực lớn, cơ ngực bé, thần kinh ngực giữa, thần kinh ngực dài và thần kinh ngực lớn.
- *Phẫu thuật bảo tồn:* Là lựa chọn cho BN UTV giai đoạn sớm, cho kết quả thẩm mỹ tốt, cho tỉ lệ sống còn tương đương với phẫu thuật đoạn nhũ. Để giảm nguy cơ tái phát tại chỗ, sẽ phải xạ trị bổ túc lên phần vú còn lại để giết những tế bào ung thư không phát hiện được trên lâm sàng.

Xạ trị

- *Xạ trị sau phẫu thuật bảo tồn vú.*

  Hầu hết các bệnh nhân sau phẫu thuật bảo tồn vú đều có chỉ định xạ trị, ngoại trừ bệnh nhân cao tuổi ≥ 70 tuổi, giai đoạn I và có chỉ định điều trị nội tiết, đối tượng bệnh nhân này thường tái phát tại chỗ thấp.

- *Xạ trị đối với phụ nữ sau cắt tuyến vú.*

  Giai đoạn tiến xa tại chỗ, đặc biệt là T4.

  Có hạch nách di căn trên giải phẫu bệnh.

  Diện cắt dương tính[39].

Hóa trị

Hóa trị hỗ trợ

Hóa trị hỗ trợ được dùng sau phẫu thuật cho BN UTV giai đoạn sớm để tiêu diệt những tế bào ung thư không thấy được trên lâm sàng. Hóa trị hỗ trợ được dùng khi:

Hạch bạch huyết bị di căn.

Bướu lớn có đường kính > 2cm.

Độ ác tính cao (grad 3).

BN trẻ dưới 35 tuổi.

Xâm nhập mạch bạch huyết và mạch máu.

Thụ thể nội tiết âm tính.

Hóa trị hỗ trợ cải thiện tỉ lệ sống còn không bệnh trong UTV giai đoạn sớm, anthracycline và taxane là hai trong số các nhóm thuốc được lựa chọn phối hợp trong điều trị BN UTV. Hóa trị hỗ trợ gây ra nhiều tác dụng độc hại và tốn kém. Tuy nhiên không có dấu ấn sinh học nào có thể dự đoán một BN UTV nhận được lợi ích lâm sàng từ Paclitaxel hoặc liều dày Doxorubicin. Biểu hiện quá mức Her2 có liên quan đến tiên lượng xấu. Có ý kiến cho rằng biểu hiện quá mức Her2, trong các tế bào UTV không chỉ dự đoán khả năng đáp ứng với trastuzumab mà còn xác định những BN UTV sẽ không đáp ứng với CMF và những BN UTV có thể được hưởng lợi từ hóa trị liều cao hoặc từ phác đồ điều trị có anthracycline.

Vào những năm 1980, các thử nghiệm lâm sàng liệu pháp hóa trị hỗ trợ cho BN UTV so sánh các phác đồ có chứa anthracycline (Epirubicin hoặc Doxorubicin) với sự kết hợp của Cyclophosphamide, Methotrexate và Fluorouracil (CMF) cho kết quả không nhất quán. Hơn một thập kỷ sau, sự an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị Cyclophosphamide, Epirubicin và Fluorouracil (CEF) là liệu pháp hỗ trợ điều trị UTV đã được chứng minh. Trong thử nghiệm ngẫu nhiên của NCIC CTG Mammary.5 (MA.5) thử nghiệm ngẫu nhiên liên quan đến BN UTV tiền mãn kinh có Her2 (+), CEF được chứng minh là vượt trội so với CMF về sống còn không tái phát và sống còn toàn bộ sau khi theo dõi trung bình 10 năm[3,4]. Tuy nhiên, CEF có liên quan đến tăng tỷ lệ rụng tóc, buồn nôn, nôn mửa, viêm miệng, và giảm bạch cầu;

giảm chất lượng cuộc sống tạm thời; và tăng nguy cơ suy tim sung huyết (1,1%) và bệnh bạch cầu cấp tính (1,4%). Điều trị bằng CEF cũng tốn kém chi phí nhiều hơn đáng kể so với CMF.

Liệu pháp nội tiết

Ức chế chức năng buồng trứng

Phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng là cách chắc chắn, nhanh chóng nhằm ngăn chặn việc sản xuất Estrogen.

Ức chế chức năng buồng trứng bằng xạ trị thì an toàn ít tác dụng phụ. Nồng độ Estrogen giảm chậm hơn so với phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng

Dùng thuốc kháng LHRH*:* Goserelin 3,6mg tiêm dưới da mỗi 28 ngày trong 2 năm.

Liệu pháp nội tiết

Dùng cho BN UTV có thụ thể nội tiết dương tính, giúp giảm nguy cơ tái phát tại chỗ, kéo dài thời gian sống còn. Các thuốc được sử dụng gồm:

- Kháng Estrogen: Tamoxifen, Toremifene, Fulvestrant.
- Ức chế Aromatase: Anastrozole, Letrozole, Exemestane.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân nữ, tuổi ≥18.

Ung thư vú giai đoạn I - II - III theo AJCC 7 (2010) sau phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch hoặc phẫu thuật bảo tồn (tại BVUB TP. HCM hoặc nơi khác) được nhập viện điều trị tại BVUB TP. HCM từ 01/01/2014 đến tháng 31/12/2016).

Không sử dụng Trastuzumab khi IHC (+++) hoặc IHC (++) và FISH (+).

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.

Bệnh nhân không tái khám và mất tin tức ngay khi chấm dứt điều trị (khi liên lạc bằng thư hoặc điện thoại).

Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu tối thiểu ước lượng cho tỷ lệ.

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2}.p.(1-p)}{d^2}$$

p: tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển 5 năm.

Căn cứ y văn tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển 5 năm của nhóm điều trị AC → T là 70%[45].

α: mức ý nghĩa 0,05.

d: khoảng sai lệch mong muốn 5%.

$Z^2_{1-\alpha/2} = 1,96$.

n ≥ 165.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: 6 tháng (Tháng 11/2018 => tháng 05/2019).

Địa điểm thực hiện: Khoa Nội 4 Bệnh viện Ung Bướu.

Chấm dứt theo dõi: 31/6/2019.

Các biến số nghiên cứu

Biến số độc lập: Tuổi, bướu (vị trí, kích thước, GPB, Grad mô học), tình trạng hạch nách, giai đoạn bệnh, phương pháp điều trị.

Biến số phụ thuộc:

- Thời gian sống còn không bệnh.
- Thời gian sống còn toàn bộ.

Xử lý số liệu

Dùng phần mềm STATA 14.0 để xử lý số liệu.

Khảo sát sống còn bằng phương pháp Kaplan – Meier.

Y đức trong nghiên cứu

Đề tài này thực hiện: hồi cứu dựa trên hồ sơ bệnh án, bệnh nhân có xét nghiệm IHC (+++) hoặc IHC (++) và FISH (+) nhưng do không có khả năng sử dụng Trastuzumab, phác đồ điều trị đều được hội chẩn tại khoa lâm sàng, không can thiệp vào quá trình điều trị, không làm tổn hại đến bệnh nhân nên không vi phạm y đức.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm nhóm khảo sát

Qua hồi cứu hồ sơ chúng tôi ghi nhận được 198 trường hợp ung thư vú giai đoạn I, II, III có biểu hiện quá mức Her2 được hóa trị hỗ trợ tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM thỏa các tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu.

Một số đặc điểm chung của nhóm khảo sát

Bảng 1. *So sánh phân bố nhóm tuổi với các nghiên cứu khác*

Phân bố tuổi	Nghiên cứu này n = 198)%	B - 31 (n = 1.047)%	N 9831 (n = 971)%
< 40	15,15	16,7	17,1
40 - 49	**35,35**	**34,9**	**34**
50 - 59	34,85	33,7	33,7
≥60	14,65	14,7	15,2

Phân bố tuổi người bệnh trong nghiên cứu này gần tương đồng với phân bố tuổi của nghiên cứu B - 31 và N9831[5].

Một số đặc điểm lâm sàng và bệnh học

Bảng 2. *Đặc điểm lâm sàng và bệnh học*

Đặc điểm	(Số bệnh nhân, %)
Kích thước bướu	
T1	37 (18,7)
T2	**133 (67,2)**
T3	24 (12,1)
T4	4 (2,0)
Số lượng nạch hách	
N0	**123 (62,1)**
N1	47 (23,7)
N2	16 (8,1)
N3	12 (6,1)
Giai đoạn bệnh	
I	28 (14,1)
II	**135 (68,2)**
II	35 (17,7)
Tình trạng thụ thể nội tiết	
ER+, PR+	48 (24,2)
ER+, PR-	27 (13,6)
ER-, PR+	5 (2,5)
ER-, PR-	**118 (59,6)**

Điều trị

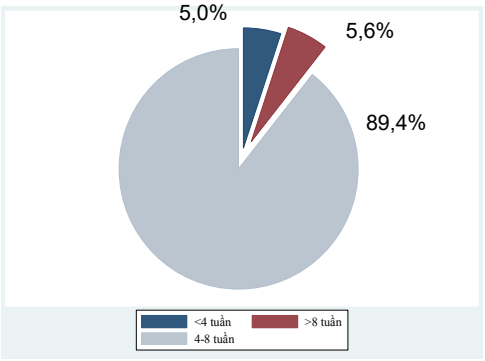
Phẫu trị

Bảng 3. *Đặc điểm điều trị liên quan đến phẫu thuật*

Đặc điểm	Số bệnh nhân, %
Phẫu thuật	
Phẫu thuật đoạn nhũ - nạo hạch	**187 (94,4)**
Phẫu thuật bảo tồn	1 (0,5)
Phẫu thuật đoạn nhũ có tái tạo	10 (5,1)

Hóa trị hỗ trợ

- Thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị hỗ trợ



Biểu đồ 1. *Thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị hỗ trợ*

Nhận xét: Có 89,4% bệnh nhân nhận hóa trị hỗ trợ sau 4 - 8 tuần sau phẫu thuật, thời gian ngắn nhất bệnh nhân nhận được hóa trị hỗ trợ là 3 tuần, dài nhất là 12 tuần.

Bảng 4. *Đặc điểm điều trị liên quan đến hóa trị hỗ trợ*

Đặc điểm	Số bn, %
Phác đồ HTHT	
Có Anthracyline	80 (40,4)
Có Taxane	5 (2,5)
Có Anthracyline và Taxane	111 (56,1)
Không Anthracyline và không Taxane	2 (1)

Điều trị hỗ trợ khác

Bảng 5. *Đặc điểm liên quan điều trị hỗ trợ khác*

Đặc điểm	Số bệnh nhân, %
Xạ trị	
Có	139 (70,2)
Không	59 (29,8)
Liệu pháp nội tiết	
Cắt chức năng buồng trứng	1 (0,5)
Kháng Estrogen	74 (37,4)
Kháng Aromatase	7 (3,5)

Theo dõi

Bảng 6. *Thời gian theo dõi*

Thời gian theo dõi	3 - 46 tháng
Trung bình thời gian theo dõi	31,5 tháng
Trung vị thời gian theo dõi	32 tháng

Kết thúc nghiên cứu có 151 trường hợp còn sống không bệnh, 57 trường hợp tái phát và/ hoặc di căn, 47 trường hợp tử vong.

Tái phát và/ hoặc di căn

Bảng 7. *Tái phát di căn nhóm nghiên cứu*

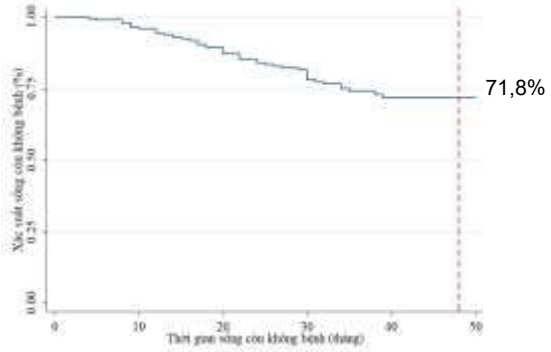
Tái phát và/ hoặc di căn	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Có	57	28,8
Không	141	71,2
Tổng cộng	**198**	**100**

Có 10 bệnh nhân tái phát, trung vị thời gian tái phát là 8 tháng, trung bình thời gian tái phát là 9,5 tháng.

Có 47 bệnh nhân di căn, trung vị thời gian di căn là 20 tháng, trung bình thời gian di căn là 22,3 tháng.

Kết quả hóa trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn I, II, III có biểu hiện quá mức her2

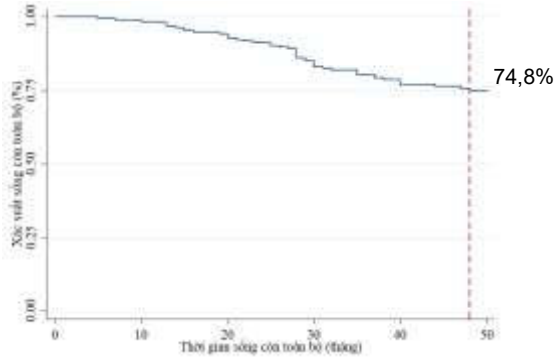
Sống còn không bệnh 4 năm



Biểu đồ 2. *Sống còn không bệnh 4 năm của nhóm khảo sát*

Nhận xét: Xác suất sống còn không bệnh 4 năm của nhóm nghiên cứu là 71,8%

Sống còn toàn bộ 4 năm



Biểu đồ 3. *Sống còn toàn bộ 4 năm của nhóm khảo sát*

Nhận xét: Xác suất sống còn toàn bộ 4 năm của nhóm nghiên cứu là 74,8%.

Phân tích hồi quy đa biến.

Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng tương quan thời gian sống còn không bệnh 4 năm

Biến số	HR	CI 95%	p
Tuổi	2,77	1,4 - 5,4	0,003
Kích thước bướu	2,24	1,5 - 3,4	0,000
Hạch lympho nách	2,85	1,7 - 4,7	0,000
Giai đoan bệnh	0,81	0,6 - 1,2	0,292
Thụ thể nội tiết	1,9	1,4 - 2,8	0,000
Thời gian từ phẫu thuật đến hóa trị hỗ trợ	1,1	0,9 - 1,4	0,25
Hoàn tất chu kỳ hóa trị	0,2	0,06 - 0,62	0,005
Xạ trị	1,6	0,7 - 4,7	0,266

Phân tích đa biến tuổi, kích thước bướu, hạch lympho nách, tình trạng thụ thể nội tiết, hóa trị đủ chu kỳ có giá trị tiên lượng độc lập với thời gian sống còn không bệnh.

Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng tương quan thời gian sống còn toàn bộ 4 năm

Biến số	HR	CI 95%	p
Tuổi	2,2	1,1 - 4,1	0,017
Kích thước bướu	1,9	1,2 - 3,1	0,004
Hạch lympho nách	2,0	1,6 - 2,7	0,000
Thụ thể nội tiết	1,8	1,3 - 2,5	0,001
Phác đồ hóa trị hỗ trợ	0,8	0,5 - 1,0	0,073
Hoàn tất chu kỳ hóa trị	0,3	0,09 - 0,76	0,014
Xạ trị	1,8	0,7 - 4,4	0,194

Phân tích đa biến tuổi, kích thước bướu, hạch lympho vùng nách, thụ thể nội tiết, hóa trị đủ chu kỳ

là những yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống còn toàn bộ.

BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm khảo sát

Một số đặc điểm của nhóm khảo sát

Tuổi được coi là yếu tố tiên lượng độc lập trong UTV, trong nhiều nghiên cứu bệnh nhân UTV dưới 40 tuổi có nguy cơ tái phát, tử vong cao hơn so với nhóm tuổi trên 40. Các chỉ định hóa chất hỗ trợ, điều trị nội tiết thường cân nhắc đến yếu tố tuổi, các mốc lứa tuổi được cân nhắc là dưới 40 hoặc dưới 35 theo các nghiên cứu khác nhau.

Bảng 8. *So sánh phân bố nhóm tuổi với các nghiên cứu khác*

Phân bố tuổi	Nghiên cứu này (n = 198) %	B - 31 (n =1.047) %	N9831 (n = 971) %
< 40	15,15	16,7	17,1
40 - 49	**35,35**	**34,9**	**34**
50 - 59	34,85	33,7	33,7
≥60	14,65	14,7	15,2

Phân bố tuổi người bệnh trong nghiên cứu này gần tương đồng với phân bố tuổi của nghiên cứu B - 31 và N9831.

Điều trị

Phẫu trị

Phẫu thuật thực hiện trên nguyên tắc phẫu trị chung là lấy đi những mạch máu chính nuôi bướu cùng hệ thống bạch huyết, đạt bờ diện cắt an toàn và cắt trọn khối những cơ quan hoặc cấu trúc bị bướu xâm lấn.

Bảng 9. *So sánh liệu pháp phẫu thuật với các nghiên cứu khác*

Đặc điểm	Nghiên cứu này (%) n = 198	B-31(%) n = 1.047	N9831 (%) n = 971
Phẫu thuật đoạn nhũ - nạo hạch	94,4	60,6	60,6
Phẫu thuật bảo tồn	0,5	39,4	39,4

Tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn trong 2 nghiên cứu lớn cao hơn hẳn so với nghiên cứu này (39,4% so với 0,5%). Trong nghiên cứu B - 31 có 40,7% bướu < 2cm, nghiên cứu N9831 có 40,0% bướu < 2cm, nghiên cứu của chúng tôi 18,7% bướu <2cm. Tỉ lệ kích thước bướu nhỏ cao tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật bảo tồn hơn.

Hóa trị

Phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên hóa trị hỗ trợ làm giảm 30 - 40% nguy cơ tử vong do ung thư vú so với những bệnh nhân không hóa trị hỗ trợ[6]. Sau khi phẫu thuật tận gốc các bệnh nhân ung thư vú vẫn có thể bị tái phát và/ hoặc di căn do những di căn vi thể âm thầm đã xảy ra trước hoặc ngay khi phẫu thuật. Tái phát và/ hoặc di căn là nguyên nhân gây tử vong vì vậy hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật nhằm tiêu diệt những vi căn vi thể này.

Các điều trị hỗ trợ khác

Xạ trị được thực hiện sau khi kết thúc hóa trị hỗ trợ, mục đích của xạ trị là kiểm soát tại chỗ tại vùng, với các trường chiếu tại thành ngực, hố nách và thượng đòn. Xạ trị là một phần của chiến lược điều trị ung thư vú.

Liệu pháp nội tiết được chỉ định cho những bệnh nhân ung thư vú thụ thể nội tiết dương tính nhằm giảm nguy cơ tái phát, được thực hiện cùng lúc với xạ trị, trong nghiên cứu có 41,4% bệnh nhân điều trị nội tiết.

Kết quả hóa trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn I, II, III có biểu hiện quá mức HER2

Sống còn không bệnh của nhóm khảo sát

Phân tích tổng hợp 2 thử nghiệm B - 31 và N9831 thời gian sống còn không bệnh 4 năm của nhóm hóa trị không trastuzumab là 67,1%[5].

Trong nghiên cứu này, thời gian sống còn không bệnh 4 năm là 71,8%.

Tỉ lệ sống còn không bệnh trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Điều này có thể giải thích cỡ mẫu nghiên cứu này nhỏ hơn và phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu này có giải phẫu bệnh hạch sau mổ là N0 (62,1%), độ mô học bướu phần lớn là độ 2 (84,3%). Trong 2 thử nghiệm lớn B - 31 và N9831 giải phẫu bệnh sau mổ N1 (56,7%), độ mô học của bướu là độ 3 chiếm tỉ lệ 65,6%.

Sống còn toàn bộ của nhóm khảo sát

Phân tích tổng hợp 2 thử nghiệm B - 31 và N9831 thời gian sống còn toàn bộ 4 năm của nhóm hóa trị không trastuzumab là 86,6%[5].

Trong nghiên cứu này, thời gian sống còn toàn bộ 4 năm là 74,8%.

Tỉ lệ sống còn toàn bộ trong nghiên cứu này thấp hơn, điều này có thể giải thích trong nghiên cứu sử dụng nhiều loại phác đồ hóa trị hỗ trợ cho bệnh nhân, trong 2 thử nghiệm B-31 và N9831 dùng phác đồ AC → T, tỉ lệ sử dụng nội tiết hỗ trợ sau mổ của nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu B-31 và N9831 (41,4% so với 56,7% và 48,7%).

Phân tích hồi quy đa biến

Các yếu tố: Tuổi, kích thước bướu, số lượng hạch lympho vùng nách bị di căn, tình trạng thụ thể nội tiết, hoàn thành hóa trị đủ chu kỳ là các yếu tố tiên lượng độc lập với sống còn không bệnh 4 năm. Phân tích gộp 2 thử nghiệm B - 31 và N9831: Tuổi, kích thước bướu, tình trạng di căn hạch nách và tình trạng thụ thể nội tiết là các yếu tố tiên lượng độc lập với sống còn không bệnh 10 năm. Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi ngắn hơn nhưng kết quả các yếu tố tiên lượng sống còn không bệnh phù hợp với phân tích tổng hợp của 2 nghiên cứu B - 31 và N9831.

Các yếu tố: tuổi, kích thước bướu, số lượng hạch lympho vùng nách bị di căn, tình trạng thụ thể nội tiết, hóa trị đủ chu kỳ là những yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống còn toàn bộ 4 năm trong nghiên cứu này. Phân tích tổng hợp 2 thử nghiệm B-31 và N9831: Tuổi, kích thước bướu, tình trạng hạch nách di căn, tình trạng thụ thể nội tiết và phương thức phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập với sống còn toàn bộ 10 năm. Theo tác giả Theodoros Foukakis: kích thước bướu, số lượng hạch lympho nách di căn, tình trạng thụ thể nội tiết là yếu tố tiên lượng trong ung thư vú giai đoạn sớm. Thời gian theo dõi trong nghiên cứu này ngắn hơn nhưng các yếu tố tiên lượng đối với sống còn toàn bộ là phù hợp với phân tích gộp của 2 thử nghiệm B - 31 và N9831 và nghiên cứu của tác giả Theodoros Foukakis[7].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Diệu, N.T.H.N., Nguyễn Bá Đức "Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020". *Tạp chí ung thư học*, 2005. tr.13 - 19.
2. Joensuu H, K.-L.P.-L., Bono P, et al "Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer". N Engl J Med, (2006). 354, pp. 809 - 820. .
3. Levine MN, B.V., Pritchard KI, et al "A randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methrotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node positive breast cancer". *J Clin Oncol*, (1998). 16, pp.2651 - 2658.
4. Levine MN, P.K., Bramwell VH, et al "A randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5". *J Clin Oncol*, 2005. 23, pp.5166-5170.
5. Edward H. Romond, M.D., Edith A, et al, Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005.
6. Peto R, D.C., Godwin J, et al, Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012. 379:432-444.
7. Theodoros Foukakis, M., PhDJonas Bergh, Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. *Up to date*, 2019.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA HÓA TRỊ HỖ TRỢ KẾT HỢP TRASTUZUMAB TRONG UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN I, II, III CÓ BIỂU HIỆN QUÁ MỨC CỦA HER2

TRẦN NGUYÊN HÀ[1], PHAN THỊ HỒNG ĐỨC[2], LÊ THỊ HỒNG VÂN[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Xác định tỉ lệ sống còn không bệnh (SCKB) 5 năm, tỉ lệ sống còn toàn bộ (SCTB) 5 năm của bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn I, II, III được hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab. Khảo sát một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ. Đánh giá một số độc tính hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu hồi cứu 197 trường hợp được hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab sau phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch hoặc phẫu thuật bảo tồn (tại BVUB TP. HCM hoặc nơi khác) được nhập viện điều trị tại BVUB TP. HCM từ 01/01/2014 đến tháng 31/12/2016).*

Kết quả: *SCKB 5 năm là 92,5%, SCTB 5 năm là 98,2%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về SCKB 5 năm theo độ tuổi, tình trạng kinh nguyệt, kích thước bướu, grad mô học, giai đoạn sau mổ và phác đồ hóa trị. Tình trạng di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập với SCKB. Yếu tố tiên lượng độc lập thì chưa được xác lập đối với SCTB. Các độc tính độ 3, 4 về huyết học (giảm BCĐNTT có sốt (6,09%), giảm Hb (2,5%), giảm TC (2,5%)) không đáng kể và có thể kiểm soát được. Độc tính tim mạch: không có trường hợp nào bị suy tim, chỉ có 1,5% giảm LVEF có ý nghĩa.*

Kết luận: *Hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab có hiệu quả cao và độc tính thấp.*

ABSTRACT

Effect of adjuvant trastuzumab plus chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 - positive breast cancer stage I, II, III

Purpose: *We aimed to assess 5-year disease-free survival (DFS), 5-year overall survival (OS), factors influencing 5 - year DFS, 5-year OS. Evaluating the safety of trastuzumab plus chemotherapy.*

Methods: *In this retrospective nonrandomized study, the authors reviewed records of 197 patients with adjuvant trastuzumab plus chemotherapy after mastectomy/lumpectomy in HCM oncology hospital from 01/01/2014 to 31/12/2016.*

Results: *5 - year DFS was 92,5%, 5 - year OS was 98,2%. We found no significant differences in DFS according to age, menopausal status, tumor size, grade, stage, types of chemotherapy. Presence of lymph node metastasis was the major independent factors that had effect on DFS. The independent prognostic factors for OS was not determined. Grade 3/4 hematologic toxicities (Febrile neutropenia (6,09%), anemia (2,5%), thrombocytopenia (2,5%)) was negligible and they could be controlled. Cardiac toxicity: There was no case for heart failure, only 1,5% significant asymptomatic LVEF decline.*

Conclusion: *It has shown high efficacy and low toxicity in trastuzumab plus chemotherapy.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh lý ác tính thường gặp. Ung thư vú đứng hàng thứ nhất ở nữ giới (25,1%) theo GLOBOCAN 2012 và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai ở nước phương Tây. Tại Việt Nam, ung thư vú là bệnh có tỉ lệ mới mắc cao nhất trong các ung thư ở nữ giới. Tỉ lệ mới mắc

[1] BSCKII. Trưởng Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

[2] TS.BS. Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Bác sĩ điều trị Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu Ung Bướu TP. HCM

[3] ThS.BSCKI. Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

chuẩn theo tuổi năm 2010 ước tính là 28,1/100.000 phụ nữ[2].

Tại Việt Nam, trastuzumab có mặt từ năm 2006, được chỉ định cho bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính ở giai đoạn sớm cũng như giai đoạn di căn, đã làm phong phú thêm các phác đồ hóa trị hỗ trợ ung thư vú, góp phần nâng cao tỉ lệ sống còn cho bệnh nhân. Tuy nhiên do giá thành thuốc cao, bảo hiểm y tế chỉ chi trả 50%, thời gian điều trị hỗ trợ kéo dài 01 năm nên thực tế số lượng bệnh nhân được điều trị trastuzumab tại Việt Nam không cao. Hiện nay, chưa có nghiên cứu đánh giá kết quả cũng như độc tính của trastuzumab kết hợp hóa trị trong điều trị hỗ trợ ung thư vú tại TP. HCM. Chúng tôi đặt ra câu hỏi: Vậy kết quả điều trị của trastuzumab trong trường hợp điều trị hỗ trợ ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I, II, III tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM như thế nào?

Để trả lời câu hỏi trên chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài: "Đánh giá kết quả của hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab trong ung thư vú giai đoạn I, II, III có biểu hiện quá mức của HER2". Để thực hiện đề tài này, chúng tôi có các mục tiêu sau:

1. Xác định tỉ lệ sống còn không bệnh 5 năm, tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn I, II, III được hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab.

2. Khảo sát một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ.

3. Đánh giá một số độc tính hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab ở bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn I, II, III.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn thu nhận

Bệnh nhân nữ, tuổi ≥18.

Ung thư vú giai đoạn I, II, III theo AJCC 7 (2010) sau phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch hoặc phẫu thuật bảo tồn (tại BVUB TP. HCM hoặc nơi khác) được nhập viện điều trị tại BVUB TP. HCM từ 01/01/2014 đến tháng 31/12/2016).

Giải phẫu bệnh là carcinôm, có xâm lấn, ống tuyến hoặc tiểu thùy.

Hóa mô miễn dịch có HER2 (+++) hoặc HER2 (++) kèm theo FISH (+).

Hoá trị hỗ trợ có kết hợp trastuzumab.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không thuộc tiêu chuẩn thu nhận.

Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.

Bệnh nhân ngừng điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

Xử lý số liệu

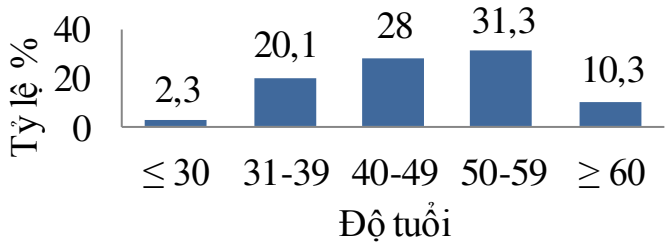
Dùng phần mềm SPSS 20.0 để xử lý số liệu.

Khảo sát sống còn bằng phương pháp Kaplan - Meier.

Phân tích tương quan bằng phép kiểm Log - rank.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 01/01/2014 đến 31/12/2016 chúng tôi khảo sát được 197 trường hợp carcinôm vú giai đoạn I, II, III được hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab tại BVUB TP. HCM thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ đề ra.



Biểu đồ 1. *Phân bố tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu*

Bảng 1. *Lý do nhập viện*

Lý do nhập viện	n (N = 197)	Tỉ lệ %
Bướu vú	193	98
Bướu vú + tiết dịch núm vú	2	1
Tiết dịch núm vú	1	0,5
Đau vú	1	0,5

Bảng 2. *Các đặc điểm lâm sàng của bướu vú*

Đặc điểm	n (N = 197)	Tỉ lệ %
Vú mang bướu		
Vú (T)	100	**50,8**
Vú (P)	97	49,2
Vị trí bướu		
Trên ngoài	116	58,9
Trên trong	39	19,8
Dưới ngoài	10	5,1
Dưới trong	10	5,1
Trung tâm	8	4,1
Nhiều vị trí	14	7,1
Số lượng bướu		
Đơn ổ	183	**92,9**
Đa ổ	14	7,1
Kích thước bướu		
Trung bình ± độ lệch chuẩn: 3,36 ± 1,3cm		
Lớn nhất: 8cm Nhỏ nhất: 1cm		
T1 (≤ 2cm)	51	25,9
T2 (2 - 5cm)	128	**65**
T3 (> 5cm)	17	8,6
T4 (kích thước bất kỳ: xâm nhiễm da, thành ngực)	1	0,5

Vị trí bướu ưu thế ở bên trái (50,8%).

Kích thước bướu vú trung bình là 3,36 ± 1,3cm, trong đó kích thước bướu trong khoảng 2 - 5cm chiếm chủ yếu (65%).

Hầu hết các trường hợp ở giai đoạn T2 (65%), 25,9% là giai đoạn T1, còn lại T3 và T4 lần lượt là 8,6% và 0,5%.

Bảng 3. *Tình trạng di căn hạch nách sau mổ*

Số hạch nách di căn	n (N = 197)	Tỉ lệ %
pN0 (0 hạch)	119	60,4
pN1 (1 - 3 hạch)	33	16,8
pN2 (4 - 9 hạch)	29	14,7
pN3 (≥10 hạch)	15	8,1

Có 60,4% không di căn hạch và 39,6% có di căn hạch nách sau mổ.

Số hạch trung vị được nạo là 12 hạch, thấp nhất 2 hạch, nhiều nhất 25 hạch. Trong đó 91,4% nạo được từ 10 hạch trở lên.

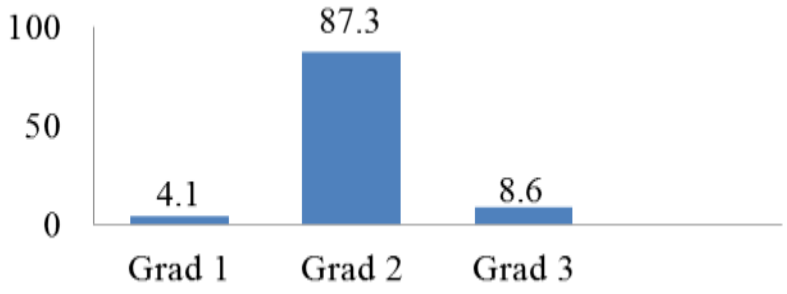
Bảng 4. *Giai đoạn bệnh sau mổ theo T, N*

Giai đoạn sau mổ (T, N)	n (N = 197)	Tỉ lệ %
T1N0	32	16,2
T2N0	80	40,6
T3N0	9	4,6
T1N1	6	3
T2N1	25	12,7
T3N1	3	1,5
T1N2	2	1
T2N2	22	11,2
T3N2	3	1,5
T2N3	9	4,6
T4N3	1	0,5
T1N3	4	2
T3N3	1	0,5

Hầu hết các trường hợp là giai đoạn II (60,9%), giai đoạn I và III với tỷ lệ lần lượt là 17,3% và 21,8%. Trong đó 56,8% trường hợp là T1N0 và T2N0.

Bảng 5. *Đặc điểm giải phẫu bệnh*

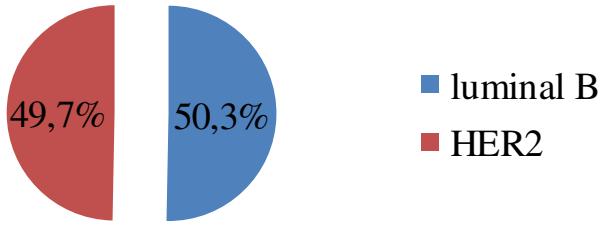
Giải phẫu bệnh	n (N = 197)	Tỉ lệ %
Carcinôm ống tuyến vú	193	98
Carcinôm ống tuyến vú + Paget núm vú	1	0,5
Carcinôm tiểu thùy xâm lấn	3	1,5



Biểu đồ 2. *Phân bố grad mô học*

Bảng 6. *Tình trạng thụ thể nội tiết*

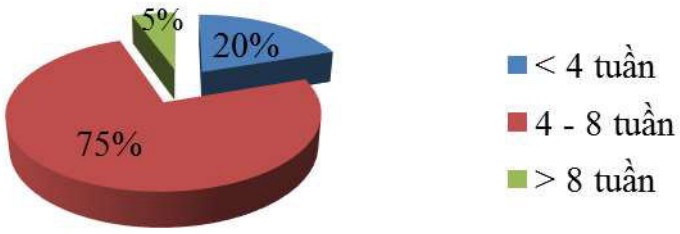
Thụ thể nội tiết	n (N = 197)	Tỉ lệ %
ER dương tính, PR dương tính	78	39,6
ER dương tính, PR âm tính	21	10,7
ER âm tính, PR dương tính	1	0,5
ER âm tính, PR âm tính	97	**49,2**



Biểu đồ 3. *Phân nhóm sinh học*

Bảng 7. *Phân bố các loại phẫu thuật*

Loại phẫu thuật	n (N = 197)	Tỉ lệ
Phẫu thuật bảo tồn	2	1
Đoạn nhũ nạo hạch	150	**76,2**
Đoạn nhũ tiết kiệm da - tái tạo vú tức thì	35	**17,8**
Đoạn nhũ - sinh thiết hạch lính gác	3	1,5
Sinh thiết hạch lính gác - đoạn nhũ nạo hạch - tái tạo	6	3
Đoạn nhũ làm sạch	1	0,5



Biểu đồ 4. *Thời gian từ khi phẫu trị đến lúc bắt đầu hóa trị hỗ trợ*

Bảng 8. *Các phác đồ hóa trị*

Phác đồ	n (N = 197)	Tỉ lệ %
TCH	163	**82,7**
AC - TH	34	17,3

Theo dõi 197 trường hợp đến ngày 30/07/2019, ngắn nhất là 32 tháng, dài nhất là 62 tháng, trung vị 45 tháng. Có 10 trường hợp (5,07%) mất dấu.

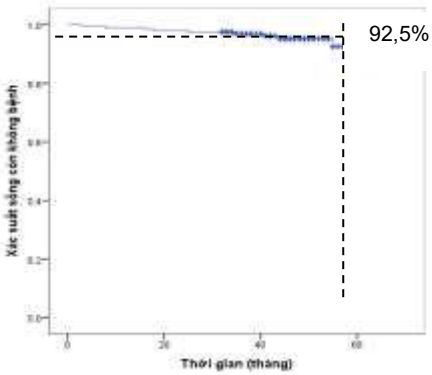
Kết thúc nghiên cứu có 188 trường hợp còn sống không bệnh (95,43%), 7 trường hợp tái phát và/hoặc di căn (6 trường hợp còn sống, 1 trường hợp tử vong) (3,55%), 3 trường hợp tử vong (1,53%).

Có 7 ca tái phát (3,5%) trong thời gian theo dõi, chủ yếu di căn phổi, xương. Thời gian từ lúc phẫu thuật đến khi tái phát của 7 bệnh nhân lần lượt là: 3 tháng, 18 tháng, 25 tháng, 35 tháng, 41 tháng, 44 tháng, 55 tháng.

Bảng 9. *Vị trí tái phát*

Vị trí tái phát	n (N = 7)
Hạch trên đòn cùng bên	1
Phổi	2
Xương	2
Gan	1
Não	1

Trung vị thời gian tái phát/ di căn: 35 tháng.



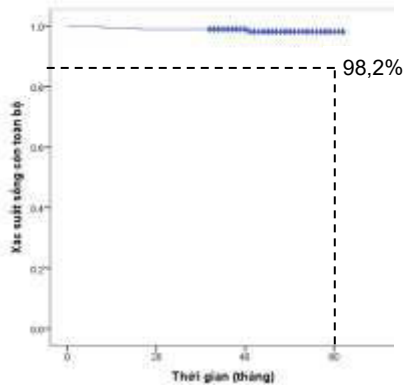
Biểu đồ 5. *Sống còn không bệnh 5 năm*

Trung bình thời gian sống còn không bệnh (DFS) ước tính theo Kaplan Meier: 60,1 tháng (95% CI 58,8 - 61,3). Tỷ lệ sống còn không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là: 99%; 98%; 96,9%; 95,2%; 92,5%.

Bảng 10. *Phân tích đa biến liên quan đến sống còn không bệnh*

Đặc điểm	Phân nhóm so sánh	Phân tích đơn biến	Phân tích đa biến
Tuổi	≤ 35 / >35	0,96	0,83
Kinh nguyệt	Mãn kinh/còn kinh	0,17	0,2
pT	pT1 / pT2 / pT3	0	0,72
pN	pN (-) / pN (+)	**0,01**	0,32
pN	pN0/ pN1/ pN2/ pN3	0,06	0,39
Giai đoạn sau mổ	I / II / III	0,22	0,55
Grad mô học	1 / 2 / 3	0,47	0,29
Phác đồ hóa trị	TCH AC - TH	0,12	0,59

Tính đến thời điểm 31/7/2019, có 3 bệnh nhân tử vong. Thời gian từ lúc phẫu thuật đến khi tử vong của 3 bệnh nhân lần lượt là: 8 tháng, 16 tháng, 41 tháng.



Biểu đồ 6. *Sống còn toàn bộ*

Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 61,3 tháng (95% CI 60,5 - 62). Tỉ lệ sống còn toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là: 99,5%; 99%; 98,2%; 98,2%.

Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị

Có 2 bệnh nhân có phản ứng thuốc trastuzumab ở chu kỳ đầu tiên (1,01%), mức độ phản ứng nhẹ (ngứa da).

Bảng 11. *Độc tính trên hệ tạo huyết/ tổng số bệnh nhân*

Độ	Giảm BC Số trường hợp (%)	Giảm BCĐNTT Số trường hợp (%)	Giảm TC Số trường hợp (%)	Giảm Hb Số trường hợp (%)
0	76 (38,6)	56 (28,4)	141 (71,6)	137 (69,5)
1	15 (7,6)	21 (10,7)	42 (21,3)	30 (15,2)
2	45 (22,8)	13 (6,6)	9 (4,6)	25 (12,7)
3	47 (23,9)	26 (**13,2**)	4 (**2**)	4 (**2**)
4	14 (7,1)	81 (**41,1**)	1 (**0,5**)	1 (**0,5**)

Bảng 12. *Độc tính ngoài hệ tạo huyết/ tổng số bệnh nhân(1)*

Độ	Nôn, buồn nôn n (%)	Viêm niêm mạc miệng n (%)	Tiêu chảy n (%)	Phù ngoại vi n (%)
		N = 197		
0	183 (92,9)	174 (88,3)	168 (85,3)	195 (99)
1	12 (6,1)	21 (10,7)	22 (11,2)	2 (1)
2	2 (1)	2 (1)	7 (3,6)	0 (0)

Bảng 13. *Độc tính ngoài hệ tạo huyết/ tổng số bệnh nhân(2)*

Độ	Đau cơ n (%)	Rối loạn thần kinh ngoại vi n (%)	Tăng men gan n (%)	Độc tính thận n (%)
		N = 197		
0	190 (96,4)	187 (94,9)	154 (78,2)	0 (0)
1	5 (2,5)	8 (4,1)	26 (13,2)	0 (0)
2	2 (1)	2 (1)	13 (6,6)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Bảng 14. *Trì hoãn hóa trị do độc tính hóa trị hỗ trợ*

	Theo tổng số trường hợp nghiên cứu (N = 197) n (%)	Theo phác đồ TCH (N = 163) n (%)	Theo phác đồ AC-TH (N = 34) n (%)
Số trường hợp bị trì hoãn	122 (61,9)	109 (66,87)	13 (38,23)
Lý do trì hoãn			
Giảm tế bào máu	116 (58,8)	105 (64,41)	11 (32,35)
Giảm tế bào máu + tăng men gan	4 (2,02)	4 (2,46)	0 (0)
Tăng men gan	2 (1,01)	0 (0)	2 (5,88)

Độc tính tim mạch

Suy tim

Phân tích trên 197 bệnh nhân, không có bệnh nhân nào bị suy tim.

Bảng 15. *Biến đổi phân suất tống máu thất trái (LVEF) qua các thời điểm đánh giá so với giá trị ban đầu*

Biến đổi LVEF (%)	Sau 3 tháng n (%)	Sau 6 tháng n (%)	Sau 9 tháng n (%)	Sau 12 tháng n (%)
Không giảm	149 (75,6)	165 (84,2)	168 (86,2)	170 (87,2)
Giảm <10%	46 (23,4)	30 (15,3)	27 (13,8)	25 (12,8)
Giảm 10 - 5%	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Giảm > 15%	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tổng số bệnh nhân	**197**	**196**	**195**	**195**

Chỉ có 1,5% trường hợp giảm LVEF >10%.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về biến đổi phân suất tống máu thất trái liên quan đến nhóm tuổi, tiền sử mắc bệnh tim mạch, đái tháo đường tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng.

Có 19% trường hợp dùng TCH và 50% trường hợp dùng AC - TH giảm LVEF tại thời điểm 3 tháng, điều này có ý nghĩa thống kê (p = 0). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về biến đổi phân suất tống máu thất trái liên quan đến phác đồ điều trị tại thời điểm 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng.

BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 49 tuổi, khoảng tuổi 40 - 60 tuổi chiếm 59,3%, tương tự kết quả các nghiên cứu trước đây có liên quan đến ung thư vú HER2 dương tính tại Việt Nam[3,4].

Khối bướu ở vị trí ¼ trên ngoài là thường gặp nhất (58,9%), theo sau đó là ¼ trên trong (19,8%). Tác giả Phùng Thị Huyền ghi nhận có 54% bướu ở ¼ trên ngoài[3]. Ung thư thường xảy ra ở vị trí ¼ trên ngoài do đây là vị trí có mô tuyến vú nhiều nhất.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước bướu chủ yếu là T2 (65%), bướu T1 25,9%, kích thước bướu vú trung bình là 1,84 ± 0,5cm, hầu hết bướu vú ở giai đoạn T1 - 2 (90,9%). So sánh với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Cung Thị Tuyết Anh[1] hồi cứu 508 trường hợp giai đoạn I - IIIA ghi nhận 25,2% bướu giai đoạn T1, 71,7% bướu giai đoạn T2 và 3% bướu giai đoạn T3. Hầu như các bệnh nhân ung thư vú ở Việt Nam khi phát hiện bệnh đều ở giai đoạn bướu T2, tỉ lệ bướu T1 thấp hơn nhiều so với các nước phát triển khác trên thế giới.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hạch âm tính sau mổ (N0) chiếm tỉ lệ cao (60,4%), chỉ 39,6% có hạch nách dương tính. Tác giả Phùng Thị Huyền nghiên cứu 63 trường hợp tại Hà Nội cũng ghi nhận kết quả tương tự với tỉ lệ hạch âm tính là 60,3% và hạch dương tính là 39,7%. Trong nghiên cứu BCIRG - 006[10] khảo sát 3222 trường hợp ghi nhận tỉ lệ N0 là 28,6%, N1 là 38,3%, N2 (di căn 4 - 9 hạch) là 23%, N3 (di căn ≥10 hạch) là 10%. Trong nghiên cứu NSABP B - 31 đối tượng nghiên cứu là các trường hợp có hạch nách dương tính, nghiên cứu NCCTG N9831 tỉ lệ di căn hạch nách chiếm 84,6% và 86,3% lần lượt ở nhóm chứng và nhóm điều trị với trastuzumab[8]. Nghiên cứu HERA, số trường hợp có hạch nách âm tính là 32%, dương tính là 57%, và có 11% không đánh giá tình trạng hạch do được hóa trị tân hỗ trợ[6]. Lý giải cho sự khác biệt này, có thể do các nghiên cứu trước

đây ở nước ngoài khi nghiên cứu tiền cứu đánh giá hiệu quả của trastuzumab thì tiêu chuẩn nhận bệnh của họ là những trường hợp hạch dương tính hoặc hạch âm tính có nguy cơ cao còn nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hồi cứu chỉ ghi nhận lại tất cả trường hợp có sử dụng trastuzumab trong điều trị hỗ trợ.

Các mô thức điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ 1% trường hợp được phẫu thuật bảo tồn, còn lại 99% là đoạn nhũ. Giải thích cho điều này có lẽ do việc khó khăn trong việc xác định bờ khối u cả trên lâm sàng, hình ảnh học, tâm lý bệnh nhân e ngại khi chỉ phẫu thuật bảo tồn, bệnh nhân không muốn xạ trị thêm sau phẫu thuật bảo tồn.

Trastuzumab được FDA chấp thuận trong điều trị ung thư vú di căn năm 1998, còn điều trị hỗ trợ ung thư vú năm 2006. Hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab đã trở thành điều trị chuẩn đối với ung thư vú giai đoạn sớm có HER2 dương tính. Phác đồ hóa trị kết hợp với trastuzumab dù có anthracycline hay không anthracycline đều được chấp thuận trong các hướng dẫn điều trị của quốc tế, nhưng độc tính tim mạch sẽ cao hơn đối với phác đồ có anthracycline.

Nghiên cứu	Sống còn toàn bộ 5 năm (%)
Seferina (N = 476)[84]	90,7
BCIRG - 006	92 (AC - TH)
(N = 3222)[88]	91 (TCH)
Conte (N = 627)[24]	95,2
Vici (N = 925)[104]	96
Phùng Thị Huyền (N = 63)[8]	98,4
Nghiên cứu này (N = 197)	98,2

Không nên điều trị đồng thời trastuzumab và anthracycline mà nên sử dụng tuần tự do độc tính tim mạch sẽ tăng cao khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này.

Theo tác giả Katherine nghiên cứu trên 1077 trường hợp tại Hoa Kỳ, ghi nhận hiện nay đang có khuynh hướng giảm dần sử dụng phác đồ AC - TH so với trước đây, chỉ còn 15% vào năm 2011 so với năm 2005 là 88%, đồng thời tăng sử dụng phác đồ TCH[9]. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độc tính liên quan hóa trị giữa 2 phác đồ này (AC - TH 34% so với TCH 36,5%; p = 0,46). Bệnh nhân điều trị phác đồ TCH thì có khả năng hoàn tất 1 năm liệu trình trastuzumab cao hơn AC-TH (89% so với 77%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê p = 0,001).

Kết quả điều trị

Tỉ lệ tái phát là 7/197 trường hợp (3,5%). Tái phát chủ yếu là di căn xa (xương, phổi, gan, não), chỉ có 1 trường hợp tái phát tại vùng (hạch trên đòn cùng bên). Điều này phù hợp với y văn khi tái phát trong ung thư vú khoảng 72,5% là di căn xa, chỉ 27,5% là tái phát tại chỗ tại vùng[11].

Bảng 16. *Sống còn không bệnh 5 năm so với các tác giả khác*

Nghiên cứu	Sống còn không bệnh 5 năm (%)
Seferina (N = 476)[84]	80,7
BCIRG - 006	84 (AC - TH)
(N = 3222)[88]	81 (TCH)
Conte (N = 627)[24]	88
Vici (N = 925)[104]	88,6
Adusumilli (N = 212)[10]	92
Phùng Thị Huyền (N = 63)[8]	92,1
Nghiên cứu này (N = 197)	92,5

Kết quả từ nghiên cứu BCIRG - 006[88] cho thấy DFS 5 năm ở nhóm AC-TH, TCH và AC-T lần lượt là 84% (HR 0,64; p <0,001), 81% (HR 0,75; p = 0,04),và 75%.

Xác suất sống còn không bệnh 5 năm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác, cao hơn cả nghiên cứu tương tự ở Hà Nội của tác giả Phùng Thị Huyền. Nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu:

Do quần thể nhóm nghiên cứu của chúng tôi không ngẫu nhiên nên có thể có các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng tốt hơn. Cụ thể là sự khác nhau về tỉ lệ kích thước bướu, di căn hạch, grad mô học, thụ thể nội tiết ở nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác. Trong đó di căn hạch là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với sống còn, tỉ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ 39,6% trong khi hầu hết các nghiên cứu khác dao động từ 60 - 70%.

Đặc điểm tái phát, di căn xa, nhất là di căn những cơ quan sinh tử (gan, phổi, não) và cách thức điều trị sau khi bệnh tái phát, di căn.

Cỡ mẫu và thời gian theo dõi.

Bảng 17. *Sống còn toàn bộ 5 năm so với các nghiên cứu khác*

Nghiên cứu	Sống còn toàn bộ 5 năm (%)
Seferina (N = 476)[84]	90,7

BCIRG-006	92 (AC - TH)
(N = 3222)[88]	91 (TCH)
Conte (N = 627)[24]	95,2
Vici (N = 925)[104]	96
Phùng Thị Huyền (N = 63)[8]	98,4
Nghiên cứu này (N = 197)	**98,2**

Kết quả từ nghiên cứu BCIRG - 006[88] cho thấy OS 5 năm ở nhóm AC-TH, TCH và AC-T lần lượt là 92% (HR 0,63; p <0,001), 91% (HR 0,77; p = 0,04) và 87%.

Xác suất sống còn toàn bộ 5 năm trong nghiên cứu của chúng tôi hơi cao hơn các nghiên cứu khác, có thể do không được phân bố ngẫu nhiên và các lý do như đã nêu trên.

Trong phân tích đơn biến, có di căn hạch nách là yếu tố có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cho sống còn không bệnh 5 năm (p = 0,01), điều này phù hợp với y văn[10].

Trong phân tích đa biến thì không có yếu tố nào là các yếu tố tiên lượng độc lập đến sống còn không bệnh 5 năm, có lẽ do số lượng biến cố trong nghiên cứu của chúng tôi quá ít.

Bảng 18. *Độc tính huyết học độ 3, 4 so với tác giả khác*

Độc tính	Nhóm có trastuzumab (%)		
	Slamon[88]	Phùng Thị Huyền[8]	Nghiên cứu này
Giảm BC	54,25	6,4	31
Giảm BCĐNTT	68,7	23,7	54,3
Giảm BCĐNTT có sốt	10,25	16	6,09
Giảm TC	4,45	0	2,5
Giảm Hb	4,1	4,8	2,5

Tỉ lệ giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 3, 4 trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương đồng với nghiên cứu của Slamon (BCIRG - 006) nhưng cao hơn nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền. Nguyên nhân do nhóm nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền có sử dụng thuốc kích thích tủy dự phòng nguyên phát ngay từ đầu còn nghiên cứu của chúng tôi và Slamon thì không. Chỉ định sử dụng kích thích tủy dự phòng nguyên phát được đưa vào hướng dẫn điều trị của NCCN từ năm 2017 đối với phác đồ TCH (nguy cơ sốt giảm bạch cầu hạt >20%) còn nghiên cứu của chúng tôi lấy nhóm nghiên cứu được điều trị năm 2014, 2015, 2016.

Bảng 19. *Độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3, 4 so với tác giả khác*

Độc tính	Nhóm có trastuzumab (%)		
	Slamon[88]	Phùng Thị Huyền[8]	Nghiên cứu này
Nôn, buồn nôn	5,1	0	0
Tiêu chảy	5,5	0	0
Đau cơ	3,5	1,6	0
Rối loạn thần kinh ngoại vi	25,4	0	0
Tăng men gan	Không ghi nhận	4,8	2
Độc tính thận	0,2	0	0

Kết quả độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3, 4 trong nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền nhưng ít hơn nghiên cứu của Slamon có thể do cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ và nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hồi cứu, độc tính ngoài hệ tạo huyết chỉ có thể ghi nhận dựa trên hồ sơ bệnh án.

Bảng 20. *Tỉ lệ suy tim trong các nghiên cứu*

Nghiên cứu	Suy tim có triệu chứng (%)
Nghiên cứu này	0
HERA (N = 5102)[31]	
Hóa trị	0
Hóa trị -> trastuzumab 1 năm	0,8
Hóa trị -> trastuzumab 2 năm	0,8
NSABP B-31 (N = 2101)[11]	
AC-T	0,9
AC-TH	2,6
BCIRG-006 (N = 3222)[88]	
AC-T	0,7
AC-TH	2
TCH	0,4

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào bị suy tim. Có thể do đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi vốn ít có những yếu tố nguy cơ tăng độc tính tim mạch của trastuzumab: chỉ có 3,6% >65 tuổi, 1,5% có BMI >30kg/m^2, 12,2% trường hợp có bệnh lý tim mạch trước đó (tăng huyết áp, thiếu máu cơ tim) nhưng tất cả những trường hợp này được khám và điều trị thuốc tim mạch đầy đủ, tỉ lệ dùng phác đồ có không anthracycline là 82,7% còn phác đồ có anthracycline (AC - TH) chỉ 17,3%. Trong nghiên cứu BCIRG - 006, tỉ lệ suy tim ở nhóm TCH là 0,4%,

thậm chí còn thấp hơn cả nhóm chứng AC - T (0,7%).

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng lớn nghiên cứu trastuzumab trong điều trị hỗ trợ cho thấy tỉ lệ suy tim khoảng 0,6 - 3,8%[5,6,7].

Biến đổi phân suất tống máu thất trái qua các thời điểm điều trị

Trong nghiên cứu HERA, giảm LVEF có ý nghĩa được định nghĩa là LVEF giảm ≥10% so với trước điều trị hoặc LVEF < 50% bất cứ thời điểm nào.

Bảng 21. *Tỉ lệ giảm phân suất tống máu thất trái so với các nghiên cứu khác*

Nghiên cứu	Giảm LVEF có ý nghĩa (%)
Nghiên cứu này	1,5
HERA (N = 5102)[31]	
Hóa trị	0,9
Hóa trị -> trastuzumab 1 năm	4,1
Hóa trị -> trastuzumab 2 năm	7,2
NSABP B - 31 (N = 2101)[11]	
AC - T	15,4
AC - TH	27,1
BCIRG - 006 (N = 3222)[88]	
AC - T	11,2
AC - TH	16,8
TCH	9,4

Tỉ lệ giảm LVEF có ý nghĩa trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với các thử nghiệm lâm sàng lớn trên thế giới có lẽ do cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ và do đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi ít có những yếu tố nguy cơ tăng độc tính tim mạch của trastuzumab như đã nói ở trên.

Liên quan biến đổi phân suất tống máu thất trái với một số yếu tố

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về biến đổi phân suất tống máu thất trái liên quan đến nhóm tuổi (< 50 tuổi, ≥50 tuổi), tiền sử mắc bệnh lý tim mạch, đái tháo đường. Còn với phác đồ điều trị (TCH, AC-TH), AC-TH gây giảm LVEF nhiều hơn TCH tại thời điểm 3 tháng (p = 0) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng. Lý giải kết quả này có lẽ do cỡ mẫu chúng tôi nhỏ, cần cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá mối liên quan giữa biến đổi phân suất tống máu thất trái với các yếu tố nguy cơ.

KẾT LUẬN

Qua hồi cứu theo dõi 197 trường hợp bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn I, II, III được điều trị tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2014 đến tháng 31/12/2016, sau khi phân tích chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

Xác suất sống còn không bệnh 5 năm là 92,5%, xác suất sống còn toàn bộ 5 năm là 98,2% ở nhóm hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống còn không bệnh 5 năm theo độ tuổi, tình trạng kinh nguyệt, kích thước bướu, grad mô học, giai đoạn sau mổ và phác đồ hóa trị.

Tình trạng di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập với sống còn không bệnh.

Yếu tố tiên lượng độc lập thì chưa được xác lập đối với sống còn toàn bộ.

Sử dụng hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab trong carcinôm vú tương đối an toàn cho bệnh nhân: các độc tính độ 3, 4 về huyết học (giảm BCĐNTT có sốt (6,09%), giảm Hb (2,5%), giảm TC (2,5%)) không đáng kể và có thể kiểm soát được. Độc tính tim mạch: không có trường hợp nào bị suy tim, chỉ có 1,5% giảm LVEF có ý nghĩa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cung Thị Tuyết Anh, Hồ Văn Trung, và cs (2012), "Xạ trị bổ túc sau phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch ung thư vú giai đoạn sớm". Tạp chí ung Thư Học Việt Nam, tập 4, tr. 350 - 355.
2. Bùi Diệu Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn và cộng sự, (2012), "Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020". Tạp Chí Ung Thư Học, tập 1, tr. 13 - 19.
3. Phùng Thị Huyền (2016), "Đánh giá kết quả hoá trị bổ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III", Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Trần Nguyên Hà (2013), "Bước đầu đánh giá điều trị tân hỗ trợ ung thư vú có thụ thể HER (+)". Tạp chí ung Thư Học Việt Nam, tập 4, tr. 400 - 408.
5. Advani P. P., Ballman K. V., Dockter T. J et al (2016), "Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial". Journal of Clinical Oncology, vol 34 (6), pp. 581.
6. David C., Martine J., Gelber Ri. D et al. (2017), "11 years' follow-up of trastuzumab after

adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial". The Lancet, vol 389 (10075), pp. 1195 - 1205.

7. DJ Slamon W., Robert NJ., Giermek J. et al. (2016), "Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer". Cancer Research, vol 76 (4 Supplement), pp. S5 - 04 - S5 - 04.
8. Perez E. A., Romond E. H., Suman V. J. et al. (2011), "Four - year follow - up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2 - positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B - 31". Journal of Clinical Oncology, vol 29 (25), pp. 3366.
9. Reeder - Hayes K. E., Meyer A. M., Hinton S. P. et al. (2017), "Comparative Toxicity and Effectiveness of Trastuzumab - Based Chemotherapy Regimens in Older Women With Early-Stage Breast Cancer". Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, vol 35 (29), pp. 3298 - 3305.
10. Slamon D., Eiermann W., Robert Ni. et al. (2011), "Adjuvant trastuzumab in HER2 - positive breast cancer". New England Journal of Medicine, vol 365 (14), pp. 1273 - 1283.
11. Wu X., Baig A., Kasymjanova G. et al. (2016), "Pattern of local recurrence and distant metastasis in breast cancer by molecular subtype". Cureus, vol 8 (12).

KỸ THUẬT SINH THIẾT LÕI KIM TRÊN LÂM SÀNG ĐỐI VỚI SANG THƯƠNG VÚ SỜ THẤY NGHI NGỜ ÁC TÍNH TẠI KHOA NGOẠI 4

NGUYỄN ANH LUÂN[1], PHẠM THIÊN HƯƠNG[2], TRẦN VIỆT THẾ PHƯƠNG[3], LÊ HOÀNG CHƯƠNG[2], VÕ THỊ THU HIỀN[2], BÙI ĐỨC TÙNG[2], TRẦN THỊ YẾN UYÊN[2], NGUYỄN ĐỖ THÙY GIANG[4], TRƯƠNG CÔNG GIA THUẬN[2], PHẠM HUỲNH ANH TUẤN[2], HỒ HOÀI NAM[2], PHẠM ANH TÚ[2], ĐỖ ANH TUẤN[2], TRẦN CAO HỒNG ÂN[2], NGUYỄN HOÀNG THÂN[2], PHẠM LÊ NAM[2], BÙI QUANG CHINH[2], TRỊNH HOÀNG VŨ[2], TRẦN THỊ MỸ TIÊN[5], LƯƠNG THANH VIÊN[6], NGUYỄN THỊ KIM CHI[6]

TÓM TẮT

Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá hiệu quả của sinh thiết lõi kim thực hiện trên lâm sàng đối với sang thương vú sờ thấy nghi ngờ ác tính. Trong khoảng thời gian từ 8/2018 đến 9/2019 tại Khoa Ngoại 4 đã thực hiện 225 trường hợp sinh thiết lõi kim trên lâm sàng đối với bướu có kích thước ≥ 3cm, sờ thấy và nghi ngờ ác tính. Kết quả là: Độ nhạy trong chẩn đoán carcinôm vú là 85,9 %, tỉ lệ chẩn đoán dưới mức đối với carcinôm vú là 4% và tỉ lệ âm tính giả là 6,6%.

Chúng tôi nhận thấy rằng, việc thực hiện sinh thiết lõi kim trên lâm sàng đối với sang thương vú nghi ngờ ác tính, sờ thấy trên lâm sàng, với kích thước ≥3cm có độ chính xác chấp nhận được; như vậy sẽ giúp giảm tải cho khoa Siêu âm.

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the efficacy of free-hand core biopsy for palpable suspicious breast lumps. Between August 2018 and September 2019 at Surgery Department N°4 of Oncology Hospital in HCM city, we had performed free - hand core biopsies for palpable suspicious breast lumps with size of 3cm or more in 225 patients. The sensitivity of free - hand core biopsy for diagnosing cancer was 85,9%, the underestimate accounted for 4% and the false-negative rate was 6,6%.

Our results show that the accuracy of free - hand core biopsy for palpable suspicious breast lumps with size of 3cm or more could be accepted and help reducing the workload at Ultrasound Department.

MỞ ĐẦU

Sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn hình ảnh (siêu âm, nhũ ảnh, MRI…) ngày càng được sử dụng rộng rãi trong việc chẩn đoán những bướu vú sờ thấy và không sờ thấy trên lâm sàng. Phương tiện chẩn đoán này có nhiều ưu điểm hơn so với sinh thiết mở như: nhanh hơn, rẻ tiền hơn (đối với nước ngoài), ít xâm lấn, sẹo nhỏ hơn, ít biến dạng vú hơn. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNAC) thực hiện trên lâm sàng hay dưới hướng dẫn hình ảnh được sử dụng để đánh giá bướu vú ban đầu. Sinh thiết lõi kim thường ít nhạy hơn FNAC do có thể lấy mẫu không đúng, nhưng đối với những tổn thương ung thư thì sinh thiết lõi kim có lợi hơn như: cung cấp mẫu mô lớn hơn để chẩn đoán mô học, cho biết thông tin về

[1] BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại 4 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] Bác sĩ Khoa Ngoại 4 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[5] CNĐD. Xử lý nhiệm vụ Điều dưỡng Trưởng Khoa Ngoại 4 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[6] Điều dưỡng Khoa Ngoại 4 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

tình trạng thụ thể, protein các gen sinh ung…; từ đó cho một cái nhìn tổng quát về bệnh học trước khi đưa ra phác đồ điều trị cụ thể. Thêm vào đó, sinh thiết lõi kim có thể phân biệt giữa carcinôm xâm lấn và tại chỗ, như vậy sẽ hướng dẫn điều trị thích hợp đối với hạch nách.

Xu hướng thế giới tăng sử dụng sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn hình ảnh trong việc chẩn đoán bướu vú ban đầu. Mặc dù điều này là cần thiết đối với các tổn thương không sờ thấy trên lâm sàng, tuy nhiên, thực hiện dưới hướng dẫn hình ảnh không phải luôn được thực hiện đối với một số tổn thương sờ thấy trên lâm sàng.

Mục tiêu của nghiên cứu này là tổng kết những ca sinh thiết lõi kim trên lâm sàng đối với bướu vú sờ thấy nghi ngờ ác tính thực hiện tại khoa Ngoại 4 từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 9 năm 2019.

MẪU NGHIÊN CỨU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mẫu nghiên cứu

Từ 8/2018 đến 9/2019 có 225 ca được làm sinh thiết lõi kim tại Khoa Ngoại 4.

Tiêu chuẩn chọn

Sang thương vú sờ rõ trên lâm sàng.

Kích thước ≥3cm (dựa vào siêu âm và lâm sàng).

Sang thương nằm nông.

Không hóa nang.

Trong các tình huống

Có hình ảnh hoặc tế bào học nghi ngờ ác tính.

Có sự bất tương hợp giữa lâm sàng, hình ảnh học, tế bào học

Tế bào học không phân định được để đưa ra chẩn đoán (tổn thương nhú, tăng sản không điển hình…).

Cần hóa trị tiền phẫu (ung thư vú tiến triển tại chỗ tại vùng; di căn xa; hóa trị giảm bậc cho phẫu thuật bảo tồn hoặc tái tạo…).

Cần thông tin về loại mô học, tình trạng thụ thể…

Nếu sinh thiết lõi kim lần 1 trên lâm sàng thất bại

Nếu mẫu mô nhỏ không đủ mô

→ Làm lại sinh thiết lõi kim lần 2 trên lâm sàng.

Nếu mẫu mô đủ nhưng không thể phân biệt chẩn đoán

→ Làm lại sinh thiết lõi kim lần 2 dưới SA hoặc sinh thiết mở.

Tiêu chuẩn loại trừ

Rối loạn đông máu, có nhiễm trùng da, bệnh nội khoa nặng kèm theo, bệnh nhân không hợp tác.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Người thực hiện sinh thiết lõi kim

Các bác sĩ khoa Ngoại 4 đã được huấn luyện thực hiện thủ thuật này.

Cách thực hiện sinh thiết lõi kim

Chọn vị trí thích hợp để thực hiện thủ thuật.

Sát trùng da, tê tại chỗ bằng lidocaine 2%, rạch một đường nhỏ để kim sinh thiết dễ dàng qua da.

Dùng súng sinh thiết lõi Magnum Bard với kim 14G tự động.

Đưa kim vào bướu song song hoặc hơi xiên so với thành ngực để tránh vào thành ngực.

Lấy khoảng 3 - 5 lõi cho mỗi bướu, tùy thuộc lõi dài hay ngắn trên đại thể.

Sau thủ thuật đè ép cầm máu 30 phút.

Đánh giá biến chứng nặng sau thủ thuật

Chảy máu phải cầm máu lại, chảy máu gây sốc phải xử trí, tràn khí màng phổi, đau nhiều, nhiễm trùng.

Đánh giá kết quả giải phẫu bệnh

Kết quả giải phẫu bệnh chia làm 4 nhóm: Bướu lành tính (bướu nhú, bướu sợi tuyến, bướu diệp thể…); không rõ ràng (mẫu mô nhỏ không đủ chẩn đoán, chỉ thấy mô sợi mỡ và đám tế bào biểu mô lành tính); chẩn đoán dưới mức (tăng sản không điển hình có kèm vài đám tế bào nghi ngờ ác tính, carcinôm tại chỗ trên mẫu sinh thiết lõi nhưng kết quả thật sự là carcinôm xâm lấn); và nhóm ác tính.

Đánh giá độ chính xác kết quả sinh thiết lõi kim

Kết quả âm tính giả: Kết quả sinh thiết lõi ra lành nhưng thật sự là ác tính.

Kết quả chẩn đoán dưới mức: Tăng sản không điển hình có kèm vài đám tế bào nghi ngờ ác tính, carcinôm tại chỗ trên mẫu sinh thiết lõi nhưng kết quả thật sự là carcinôm xâm lấn; hoặc nghi bướu diệp thể trên sinh thiết lõi và kết quả xác định bướu diệp thể lành, giáp biên, ác hay sarcôm.

Kết quả dương tính thật: Kết quả sinh thiết lõi phù hợp với kết quả cuối cùng.

Kết quả chẩn đoán không chính xác (không tính carcinôm vú): Sinh thiết lõi kim ra kết quả không trùng khớp với kết quả giải phẫu bệnh sau cùng và tất cả các kết quả này không bao gồm ác tính dạng biểu mô (ung thư vú).

Thất bại trong sinh thiết lõi: mẫu mô nhỏ không đủ chẩn đoán, chỉ thấy mô sợi mỡ và đám tế bào biểu mô lành tính.

Phân tích và xử lý dữ liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ

Tổng cộng có 225 BN thỏa điều kiện nghiên cứu.

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình: 47 tuổi ± 10,7; tuổi trung vị: 47 tuổi.

Tuổi nhỏ nhất: 14 tuổi, tuổi lớn nhất: 78 tuổi.

Còn kinh: 168 BN (74,7%), mãn kinh: 57 BN (25,3%).

Đặc điểm bệnh học

Kích thước bướu trung bình

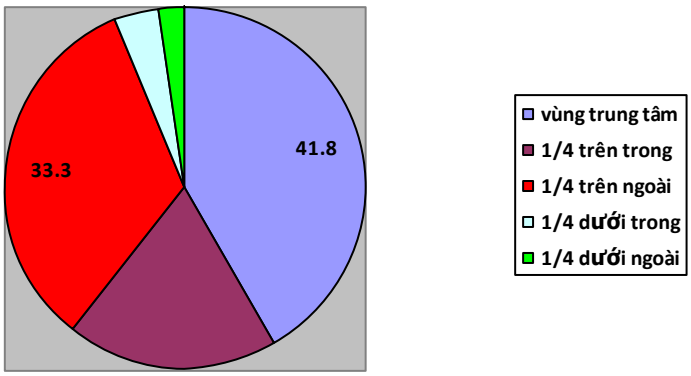
6cm ± 3,3, kích thước bướu nhỏ nhất: 3cm, lớn nhất: 20cm, trung vị: 5cm. Kích thước nhỏ nhất: 3cm, lớn nhất: 20cm.

Kích thước bướu (cm)	Số ca	Tỉ lệ (%)
3 - 5	122	54,2
>5 - 10	83	36,9
> 10	20	8,9
Tổng cộng	**225**	**100**

Có 45,8% các trường hợp bướu có kích thước lớn hơn 5cm.

Vị trí bướu

Vùng trung tâm: 94 BN (41,8%), 1/4 trên trong: 42 BN (18,7%), 1/4 trên ngoài: 75 BN (33,3%), 1/4 dưới trong: 9 BN (4%), 1/4 dưới ngoài: 5 BN (2,2%).



Đa số bướu nằm ở vùng trung tâm và ¼ trên ngoài.

Siêu âm

Kết quả	Số BN	Tỉ lệ (%)
BIRADS III	2	0,9
BIRADS IV	27	12,0
BIRADS V	65	28,9
Không điển hình lành	109	48,4
Bướu diệp thể	8	3,6
Áp xe	4	1,8
Bướu sợi tuyến	9	4,0
Bướu nhú	1	0,4
Tổng cộng	**225**	**100**

Đa số các trường hợp (89,3%) có hình ảnh nghi ngờ ác tính trên siêu âm.

Nhũ ảnh

Phân loại	Số BN	Tỉ lệ (%)
BIRADS I	1	0,7
BIRADS III	2	1,3
BIRADS IV	73	49,0
BIRADS V	73	49,0
Tổng số BN được chụp	149	100
Không chụp	76	
Tổng cộng	**225**	

Đa số các trường hợp (98%) có hình ảnh nghi ngờ ác tính trên nhũ ảnh.

FNA

Kết quả FNA	Số BN	Tỉ lệ (%)
Tổn thương dạng nhú	4	2
Tăng sản không điển hình	15	7,7
Nghĩ carcinôm	58	29,6
Carcinôm	84	42,9
Theo dõi bướu diệp thể	8	4,1
Bướu sợi tuyến	13	6,6
Tổn thương lành tính	8	4,0
Viêm vú dạng hạt	6	3,1
Tổng số BN được làm FNA	196	100
Không làm	29	
Tổng cộng	**225**	

Có 72,5% các trường hợp nghi ngờ ác tính khi chọc hút tế bào bằng kim nhỏ.

Kết quả sinh thiết lõi kim

Trung bình số lõi kim được lấy: 4,7 lõi,, trung vị: 4 lõi, ít nhất: 3 lõi, nhiều nhất: 6 lõi.

Kết quả		Số BN	Tỉ lệ (%)
Lành tính	Thay đổi sợi bọc	5	2,2
	Viêm hoại tử	7	3,1
	Bướu diệp thể lành	9	4,0
	Bướu nhú	1	0,4
	Bướu sợi tuyến	9	4,0
Không rõ ràng		8	3,6
Chẩn đoán dưới mức	DCIS	2	0,8
	Nghi carcinôm	7	3,1
	Nghi bướu diệp thể	7	3,1
Ác tính (Carcinôm xâm nhiễm)		170	75,6
Tổng cộng		**225**	**100**

(DCIS: ductal carcinoma in situ: carcinôm ống tuyến vú tại chỗ)

Đa số các trường hợp (75,6%) có kết quả sinh thiết lõi kim là ác tính.

Kết quả chẩn đoán sau cùng so với kết quả sinh thiết lõi kim thực hiện trên lâm sàng

Kết quả chẩn đoán sau cùng	Số BN	Tỉ lệ (%)	Kết quả sinh thiết lõi kim
Thay đổi sợi bọc	1	0,4	Nghi bướu diệp thể
Viêm hoại tử	1	0,4	Viêm hoại tử
Viêm áp xe	1	0,4	Nghi bướu diệp thể
Bướu diệp thể lành	13	5,8	8 ca: bướu diệp thể lành; 2 ca: bướu sợi tuyến; 2 ca: nghi bướu diệp thể; 1ca: kết quả không rõ ràng
Bướu diệp thể giáp biên ác	1	0,4	Nghi bướu diệp thể
Bướu diệp thể ác	2	0,8	Nghi bướu diệp thể
Bướu sợi tuyến	6	2,7	Bướu sợi tuyến
Sarcôm tế bào hình thoi grad cao	1	0,4	Nghi carcinôm
Sarcôm mô mềm grad 3	1	0,4	Bướu diệp thể
DCIS	3	1,3	2 ca: viêm hoại tử; 1ca: không rõ ràng
Carcinôm ống tuyến vú xâm nhiễm dạng NST grad 2	194	86,2	169 ca: Carcinôm ống tuyến vú xâm nhiễm; 2 ca DCIS; 5 ca: thay đổi sợi bọc; 4 ca: viêm hoại tử; 1 ca: bướu nhú; 1 ca bướu sợi tuyến; 6 ca: nghi carcinôm; 6 ca: không rõ ràng
Carcinôm tiểu thùy xâm nhiễm	1	0,4	Carcinôm tiểu thùy xâm nhiễm
Tổng cộng	**225**	**100**	

Đánh giá độ chính xác kết quả sinh thiết lõi kim

Tỉ lệ âm tính giả của sinh thiết lõi kim trên lâm sàng

Kết quả sinh thiết lõi kim là lành tính nhưng kết quả chẩn đoán cuối cùng là ung thư vú.

Có 13 ca có kết quả sinh thiết lõi kim là lành tính (2 ca viêm hoại tử có kết quả chẩn đoán sau cùng là DCIS; 5 ca thay đổi sợi bọc, 4 ca viêm hoại tử, 1 ca bướu nhú, 1 ca bướu sợi tuyến có kết quả chẩn đoán sau cùng là carcinôm vú xâm nhiễm) trong tổng số 198 ca DCIS và carcinôm vú xâm

nhiễm. Như vậy, tỉ lệ âm tính giả của sinh thiết lõi kim trên lâm sàng là: 13/198 hay 6,6%.

Đặc điểm của 13 BN này:

Tuổi trung bình là: 47 tuổi ± 13,3; tuổi trung vị là: 42 tuổi; nhỏ nhất: 31 tuổi, lớn nhất: 78 tuổi.

Tất cả 13 ca đều sờ thấy khối trên lâm sàng, 9 ca nghĩ ác tính, 1 ca nghĩ bướu diệp thể, 3 ca còn lại không phân định rõ.

Kích thước bướu trung bình là 4,8cm ± 2,7; kích thước trung vị là 4cm; kích thước lớn nhất là 11cm, nhỏ nhất là 3cm.

Siêu âm: 7 ca nhận định ác tính, 1 ca: Bướu diệp thể, 5 ca: không điển hình lành.

Nhũ ảnh: BIRADS I: 1 ca, BIRADS III: 1 ca, BIRADS IV: 1 ca, BIRADS V: 7 ca và 3 ca không chụp.

Kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ: 6 ca nghi ngờ là carcinôm, 4 ca là carcinôm, 1 ca tăng sản không điển hình, 2 ca không làm.

Trung bình số lõi kim được lấy: 4,5 lõi, trung vị: 4 lõi, ít nhất: 4 lõi, nhiều nhất: 6 lõi.

Tỉ lệ chẩn đoán dưới mức

Kết quả sinh thiết lõi kim là: tăng sản không điển hình có kèm vài đám tế bào nghi ngờ ác tính; carcinôm tại chỗ nhưng kết quả thật sự là carcinôm xâm lấn; hoặc nghi bướu diệp thể trên sinh thiết lõi và kết quả xác định là bướu diệp thể lành, giáp biên, ác hoặc sarcôm.

Có 15 ca:

Kết quả sinh thiết lõi kim	Kết quả chẩn đoán sau cùng	Số BN
Nghi bướu diệp thể	Bướu diệp thể lành	2
Nghi bướu diệp thể	Bướu diệp thể giáp biên ác	1
Nghi bướu diệp thể	Bướu diệp thể ác	2
Bướu diệp thể	Sarcôm mô mềm grad 3	1
Nghi carcinôm	Sarcôm tế bào hình thoi grad cao	1
Nghi carcinôm	Carcinôm ống tuyến vú xâm nhiễm	6
DCIS	Carcinôm ống tuyến vú xâm nhiễm	2
Tổng cộng		**15**

Tỉ lệ chẩn đoán dưới mức (tính chung) là: 15/225 hay 6,7%.

Tỉ lệ chẩn đoán dưới mức chỉ tính đối với carcinôm vú là: 8/198 hay 4,0%.

Tỉ lệ dương tính thật

Kết quả sinh thiết lõi phù hợp với kết quả cuối cùng.

Có tất cả 185/225 (82,2%) ca được chẩn đoán đúng, bao gồm: 1 ca viêm hoại tử, 8 ca bướu diệp thể lành, 6 ca bướu sợi tuyến và 170 ca carcinôm ống tuyến vú xâm nhiễm.

Nếu chỉ tính riêng những trường hợp carcinôm vú thì độ nhạy của sinh thiết lõi kim thực hiện trên lâm sàng là 170/198 hay 85,9%.

Kết quả chẩn đoán không chính xác (không tính carcinôm vú)

Sinh thiết lõi kim ra kết quả không trùng khớp với kết quả giải phẫu bệnh sau cùng và tất cả các kết quả này không bao gồm ác tính dạng biểu mô (ung thư vú).

Có 4/27 ca (14,8%) (không tính carcinôm vú) có kết quả sinh thiết lõi kim không đúng với kết quả chẩn đoán sau cùng:

Kết quả chẩn đoán sau cùng	Kết quả sinh thiết lõi kim	Số BN
Thay đổi sợi bọc	Nghi bướu diệp thể	1
Viêm áp xe vú	Nghi bướu diệp thể	1
Bướu diệp thể lành	Bướu sợi tuyến	2
Tổng cộng		**4**

Thất bại trong sinh thiết lõi

Mẫu mô nhỏ không đủ chẩn đoán, chỉ thấy mô sợi mỡ và đám tế bào biểu mô lành tính (kết quả không rõ ràng, không kết luận được).

Có 8/225 trường hợp (3,6%) sinh thiết lõi kim trên lâm sàng lấy không đủ mô hay không chính xác vào bướu, nên xem như là thất bại.

Kết quả chẩn đoán sau cùng	Kết quả sinh thiết lõi kim	Số BN
Bướu diệp thể lành	Không rõ ràng	1
DCIS		1
Carcinôm ống tuyến vú xâm nhiễm		6
Tổng cộng		**8**

BÀN LUẬN

Trong 10 năm trở về đây, việc chẩn đoán một sang thương ở vú có nhiều thay đổi lớn. Từ việc phải sử dụng nhiều sinh thiết mở đã được thay thế bởi các phương tiện chẩn đoán trước mổ khác như: chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNAC), và thường hơn là phương pháp sinh thiết lõi kim. Có nhiều cuộc

nghiên cứu với cỡ mẫu lớn để đánh giá độ chính xác của sinh thiết lõi kim, nhất là khi thực hiện dưới hướng dẫn của hình ảnh như siêu âm, nhũ ảnh, MRI. Tuy nhiên, việc thực hiện sinh thiết lõi kim trên lâm sàng (không sử dụng hướng dẫn của hình ảnh) vẫn còn ít nghiên cứu. Cuộc nghiên cứu của chúng tôi với cỡ mẫu 225 ca trong 13 tháng là tương đối lớn, cũng giúp cho có một cái nhìn khái quát về vấn đề này.

Tác giả Agarwal và cộng sự[1] nghiên cứu trên 151 trường hợp sinh thiết lõi kim trên lâm sàng đã nhận định rằng độ nhạy của sinh thiết lõi kim trên lâm sàng cũng cao như thực hiện dưới hướng dẫn hình ảnh đối với những bướu sờ thấy trên lâm sàng và có nhũ ảnh nghi ngờ ác tính. Độ nhạy trong nghiên cứu của tác giả là 98,7% với 94,8% có khối nghi ngờ ác tính trên nhũ ảnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy sinh thiết lõi kim trên lâm sàng có thấp hơn (85,9%) với tỉ lệ nhũ ảnh nghi ngờ là 98%. Có thể là do đây là lần đầu tiên chúng tôi triển khai thực hiện sinh thiết lõi kim trên lâm sàng nên kinh nghiệm không nhiều như tác giả. Theo một số nghiên cứu khác[1], độ nhạy thay đổi từ 42 - 90%.

Theo y văn[2,3,5-7], tỉ lệ âm tính giả của sinh thiết lõi kim trên lâm sàng thay đổi từ 0 - 36% và tỉ lệ không đủ mô là 2 - 10%. Tỉ lệ không đủ mô của tác giả Agarwal là 0%.Theo tác giả Mary F. Dillon và Shah[4], tỉ lệ âm tính giả là 13% và 12%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ âm tính giả là 6,6% và tỉ lệ không đủ mô là 3,6%, cũng tương đối thấp. Theo tác giả Mary F. Dillon[4], một số lý do có thể làm ảnh hưởng đến tỉ lệ âm tính giả khi thực hiện sinh thiết lõi kim trên lâm sàng là: vị trí bướu không thuận lợi, kích thước bướu nhỏ, bướu không rõ ràng là những nguyên nhân đầu tiên; nhũ ảnh không có hình ảnh nghi ngờ, hoặc nhũ ảnh dưới dạng vi vôi hóa nghi ngờ có thể khó thực hiện. Một số nghiên cứu đề nghị lấy tối thiểu 4 - 5 lõi mô để đủ lượng mô cần thiết cho chẩn đoán, và số lõi này có thể phải hơn nữa đối với các trường hợp bướu có dạng vi vôi hóa. Tác giả Mary F. Dillon cũng cho rằng, việc sinh thiết lõi kim có kết hợp với kết quả chọc hút bằng kim nhỏ sẽ làm tăng độ nhạy chẩn đoán.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 13 trường hợp âm tính giả đều có ít nhất một trong các yếu tố: lâm sàng, siêu âm, nhũ ảnh, kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có nghi ngờ ác tính. Theo nguyên tắc bộ 3 chẩn đoán, chỉ cần có 1 yếu tố nghi ngờ thì việc thực hiện lại sinh thiết lõi kim hay sinh thiết mở để có chẩn đoán xác định là bắt buộc. Đối với những trường hợp không đủ mô chẩn đoán thì cũng thực hiện tương tự.

Tỉ lệ chẩn đoán dưới mức đối với sang thương vú ác tính của chúng tôi là 4%, cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Mary F. Dillon là 5,0%[4].

Theo nghiên cứu của tác giả S.T.Ward[7], những BN trẻ hơn với kích thước bướu nhỏ sẽ được làm sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm. Tác giả nhận thấy rằng, với kích thước bướu trung bình là 24,0 ± 0,926mm thì kết quả sinh thiết lõi kim trên lâm sàng sẽ tốt hơn có ý nghĩa thống kê (p = 0,0138). Chính vì vậy, chúng tôi đã lựa chọn kích thước bướu ban đầu ≥30mm khi thực hiện nghiên cứu này. Tác giả cũng ghi nhận là độ sâu của bướu (đo trên siêu âm từ bề mặt da cho đến rìa nông của bướu) là một yếu tố quan trọng. Khi độ sâu chỉ ở mức 6,34 ± 0,261mm trở lên thì kết quả sinh thiết lõi kim trên lâm sàng sẽ tốt hơn có ý nghĩa thống kê (p = 0,000029). Khi phân tích đa biến với các yếu tố tuổi, kích thước bướu, thì độ sâu của bướu là một yếu tố quan trọng có ý nghĩa (p = 0,000038). Tuy nhiên, theo tác giả nhận định, dường như độ sâu của bướu vẫn chưa được sử dụng để quyết định phương pháp sinh thiết lõi kim nào được áp dụng ngay từ đầu (dưới lâm sàng hay dưới hướng dẫn siêu âm). Ngay cả ở nơi tác giả làm việc, vẫn chưa có tiêu chuẩn rõ ràng quy định trường hợp nào sẽ thực hiện sinh thiết lõi kim trên lâm sàng. Nếu quyết định không chính xác, việc sinh thiết lõi kim trên lâm sàng sẽ gây tốn kém hơn khi mà phải thực hiện lại dưới hướng dẫn siêu âm hay sinh thiết mở, và làm chậm trễ việc chẩn đoán. Còn nếu tất cả các trường hợp sinh thiết lõi kim đều thực hiện dưới hướng dẫn của hình ảnh thì sẽ gây quá tải cho khoa chẩn đoán hình ảnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa xét đến yếu tố này vì nghiên cứu của chúng tôi hồi cứu lại kết quả siêu âm và yếu tố này lại không được ghi nhận thường quy. Tác giả S.T.Ward cũng ghi nhận thêm rằng, tỉ lệ lành tính trong nhóm sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm là cao hơn; điều này cho thấy rằng, những sang thương nghi ngờ ác tính sẽ dễ làm hơn trên lâm sàng. Cũng tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Agarwal[1], những sang thương nghi ngờ ác tính trên nhũ ảnh khi sinh thiết lõi kim trên lâm sàng sẽ có độ nhạy cao và không cần thực hiện dưới hướng dẫn hình ảnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng vậy, phần lớn sang thương thực hiện sinh thiết lõi kim trên lâm sàng đều có yếu tố nghi ngờ ác tính.

KẾT LUẬN

Qua việc thực hiện sinh thiết lõi kim trên lâm sàng 225 trường hợp tại Khoa Ngoại 4, chúng tôi ghi nhận như sau:

Độ nhạy trong chẩn đoán carcinôm vú là 85,9%.

Tỉ lệ chẩn đoán dưới mức đối với carcinôm vú là 4%.

Tỉ lệ âm tính giả là 6,6%.

Chúng tôi nhận thấy rằng, việc thực hiện sinh thiết lõi kim trên lâm sàng đối với sang thương vú nghi ngờ ác tính, sờ thấy trên lâm sàng, với kích thước ≥ 3cm có độ chính xác chấp nhận được; như vậy sẽ giúp giảm tải cho khoa chẩn đoán hình ảnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agarwal T, Patel B, Rajan P, Cunningham DA, Darzi A, Hadjiminas DJ. Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? Eur J Cancer 2003; 39(1): 52 - 6.
2. Cusick JD, Dotan J, Jaecks RD, Boyle WT. The role of Tru-cut needle biopsy in the diagnosis of carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1990, 170, 407 - 410.
3. Florentine BD, Cobb CJ, Frankel K, Greaves T, Martin SE. Core needle biopsy: a useful adjunct to fine-needle aspiration in select patients with palpable breast lesions. Cancer 1997, 81, 33 - 39.
4. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, McDermott EW, O'Higgins N. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. Ann Surg 2005; 242: 701 - 7.
5. Scopa C, Koukouras D, Spiliotis J, et al. Comparison of fine needle aspiration and Tru-cut biopsy of palpable mammary lesions. Cancer Detect Prev 1996, 20, 620 - 624.
6. Vega A, Garijio F, Ortega E. Core needle aspiration biopsy of palpable breast masses. Acta Oncol 1995, 34, 31 - 34.
7. S.T. Ward, J.A. Shepherd, H. Khalil. Freehand versus ultrasound-guided core biopsies of the breast: reducing the burden of repeat biopsies in patients presenting to the breast clinic. The Breast 19 (2010) 105 – 108.

TÁI PHÁT TẠI CHỖ TẠI VÙNG SAU ĐOẠN NHŨ TÁI TẠO VÚ TỨC THÌ BẰNG VẠT CƠ LƯNG RỘNG

TRẦN VIỆT THẾ PHƯƠNG[1], TRƯƠNG CÔNG GIA THUẬN[2],
NGUYỄN ANH LUÂN[3], NGUYỄN ĐỖ THÙY GIANG[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng, tỉ lệ sống thêm toàn bộ và các yếu tố tiên lượng sau đoạn nhũ tái tạo vú tức thì bằng vạt cơ lưng rộng.*

Đối tượng nghiên cứu: *Gồm 52 bệnh nhân ung thư vú tái phát tại chỗ tại vùng sau phẫu thuật đoạn nhũ tái tạo vú tức thì bằng vạt cơ lưng rộng.*

Phương pháp nghiên cứu: *Hồi cứu mô tả loạt ca.*

Kết quả: *Tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng sau đoạn nhũ tái tạo vú tức thì bằng vạt cơ lưng rộng là 3,59%, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ sau tái phát tại chỗ tại vùng là 26,85 ± 15 tháng , trung vị sống thêm không bệnh sau tái phát 25,15 ± 18 tháng, tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 74,2% và sống thêm không bệnh 5 năm là 57,6%. Nhóm tuổi ≤ 35 tuổi (p = 0,003) và tình trạng di căn hạch (p = 0,023) liên quan có ý nghĩa đến STTB và STKB sau tái phát. Nhóm TTNT (+) sau tái phát có tỉ lệ STTB cao hơn nhóm TTNT (-) và không có sự khác biệt về STKB giữa 2 nhóm.*

Kết luận: *Tái phát tại chỗ tại vùng sau đoạn nhũ tái tạo vú tức thì có tỉ lệ tái phát thấp, thời gian sống thêm sau kiểm soát hoàn toàn tái phát cao. Vì vậy chọn lựa tái tạo vú tức thì bằng vạt cơ lưng rộng cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn là một lựa chọn tốt.*

ABSTRACT

Locoregional recurrence of breast cancer after immediate breast reconstruction with latissimus dorsi flap

Objective:

The aim of this study was to evaluate the locoregional recurrence rate (LRR), evaluate survival and prognosis after immediate breast reconstruction with latissimus dorsi flap.

Population and Methods: *Retrospective study 52 patients who have locoregional recurrence cancer after immediate breast reconstruction with latissimus dorsi flap in Ho Chi Minh Oncologic hospital.*

Results: *Locoregional recurrence cancer rate after immediate breast reconstruction with latissimus dorsi flap was 3.59% with a median time the overall survival after recurrence was 26.85 ± 15 months, median time disease – free survival after recurrence was 25.15 ± 18 months. The 5 - year survival rate of patients who developed locoregional recurrences was 74.2% and disease – free survival rate was 57.6%. Analysis of the prognostic factors demonstrated that women under 35 years, metastasis lymph node status, positive hormone receptors groups had higher OS than negative hormone receptors groups, however there was no significant difference of DFS.*

Conclusions: *Immediate breast reconstruction with LD flap is a good option for breast cancer patients with low rate of locoregional recurrence cancer and good OS.*

[1] TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[2] BSCKII. Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[3] BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
[4] ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm, phẫu thuật đóng vai trò quan trọng và thường được chọn lựa đầu tiên. Vai trò phẫu thuật bệnh ung thư vú giai đoạn sớm hiện nay là ưu tiên bảo tồn và giữ tuyến vú gồm có: Phẫu thuật bảo tồn vú (có xạ trị), tái tạo tuyến vú bằng vạt tự thân (vạt có cuống hay vạt tự do) hoặc tái tạo tuyến vú bằng vật liệu (túi độn).

Điều trị ung thư vú hiện nay là sự phối hợp đa mô thức điều trị gồm: Phẫu trị, xạ trị, hóa trị và nội tiết. Mặc dù bệnh nhân được điều trị đầy đủ ngay từ đầu, nhưng có một số bệnh nhân sau một thời gian xuất hiện tái phát hoặc di căn. Khi bệnh tái phát mục tiêu điều trị giai đoạn này là kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 1/2003, phương pháp ĐN - TTVTT đã được triển khai áp dụng trong điều trị carcinôm vú giai đoạn sớm. Nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thiệp và cộng sự trên bệnh nhân ĐN - TTVTT cho thấy tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng, sống thêm toàn bộ (STTB) và sống thêm không bệnh (STKB) tương đương với đoạn nhũ nạo hạch[4]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu đánh giá tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng sau ĐN - TTVTT bằng vạt cơ lưng rộng, kết quả sống thêm toàn bộ (STTB), sống thêm không bệnh (STKB) và các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng sống thêm sau tái phát.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng đưa vào nghiên cứu là tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú tái phát tại chỗ - tại vùng sau ĐN-TTVTT bằng vạt cơ lưng rộng được điều trị tại khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ năm tháng 1/2009 đến tháng 12/2018.

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca.

Số liệu được xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20. Khảo sát thời gian sống không bệnh sau tái phát và thời gian sống toàn bộ sau tái phát 5 năm bằng phương pháp Kaplan - Meier. Dùng phép kiểm Log – rank, hồi qui Cox để so sánh các kiểu phân bố thời gian sống còn theo từng biến số, với độ tin cậy 95% và $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ

Qua hồi cứu dữ liệu 1446 trường hợp tái tạo vú tức thì bằng vạt cơ lưng rộng trong thời gian từ năm 2009 đến năm 2018 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh, với trung vị thời gian theo dõi là 71,8 ± 33,9 tháng (11 - 125 tháng). Chúng tôi khảo sát được 52 trường hợp ung thư vú tái phát tại chỗ tại vùng sau tái tạo vú bằng vạt cơ lưng rộng (chiếm tỉ lệ 3,59%). Thời điểm chấm dứt theo dõi là ngày 30/6/2019.

Đặc điểm trước tái phát

Bảng 1. *Đặc điểm lâm sàng trước tái phát*

Đặc điểm	Số ca (n = 52)	Tỉ lệ (%)
Tuổi		
≤ 35	16	30,8
> 35	36	69,2
Kích thước (cm)		
≤ 2	12	23
> 2	40	77
Giai đoạn lâm sàng		
0	7	13,4
I	5	9,6
IIA	23	44,2
IIB	17	32,8
Nhóm sinh học		
Luminal A	1	2
Luminal B	12	23
HER-2 dương	23	44,2
Tam âm/dạng đáy	16	30,8
Tình trạng xâm lấn		
Tại chỗ	7	13,5
Xâm lấn	45	86,5
Dạng mô học		
NST	41	91
Dạng tủy	2	4,5
Tiểu thùy	2	4,5
Grad mô học		
1	2	3,8
2	37	71,2
3	13	25
	Trung bình	**Khoảng**

Đặc điểm điều trị trước tái phát

Bảng 2. *Đặc điểm về điều trị*

Đặc điểm	Số ca (n = 52)	Tỉ lệ (%)
Loại phẫu thuật		
Đoạn nhũ chừa núm vú	33	63,5

Đoạn nhũ bỏ núm vú	19	36,5
Nạo hạch nách		
Có nạo hạch	42	86,5
Không nạo hạch	10	13,5
Hạch di căn		
0	26	50
1 - 3	20	38,5
≥ 4	6	11,5
Diện cắt thường		
Âm	51	98,1
Dương	1	1,9
Hóa trị		
Có	41	78,8
Không	11	21,2
Xạ trị		
Có	38	73
Không	14	27
Nội tiết		
Có	18	34,6
Không	34	65,4
Trastuzumab		
Có	2	3,8
Không	50	96,2
	Trung bình	**Khoảng**
Số hạch được lấy ra	12 ± 4,9	2 - 22
Số hạch di căn	2,8 ± 1,6	1 - 12

Đặc điểm tái phát

Bảng 3. *Đặc điểm tái phát*

Đặc điểm	Số ca (n = 52)	Tỉ lệ (%)
Vị trí tái phát		
Da/ Mô dưới da	34	65,4
Thành ngực	10	19,2
Tại vùng	4	7,7
Tại chỗ và tại vùng	4	7,7
Số lần tái phát		
Một lần	50	96,2
Hơn 1 lần	2	3,8
Vị trí tái phát so với bướu nguyên phát		
Cùng góc tư với bướu	38	73
Không cùng góc tư bướu	14	27
Dạng tái phát tại chỗ		
Đơn nốt	27	56,3
Đa nốt	19	39,5
Thâm nhiễm	2	4,2
Mô học sau tái phát		
Tại chỗ	1	2
Xâm nhiễm	51	98
Nhóm Sinh học sau tái phát		
Luminal A	1	1,9
Luminal B	9	17,3
Her-2	22	42,3
Tam âm	20	38,5
Thụ thể nội tiết		
ER(+) và /PR (+)	9	17,3
ER (-) và PR (-)	43	82,7
Tình trạng Her-2		
Her-2 (+)	23	44,3
Her-2 (-)	29	55,7
Grad mô học		
Grad 1	2	4
Grad 2	25	48
Grad 3	25	48
Chuyển Grad mô học sau tái phát		
Có	12	23
Không	40	77
Phương tiện phát hiện tái phát		
Khám lâm sàng	48	92,3
Siêu âm	49	94,2
FNA	48	92,3
	Trung vị	**Khoảng**
Thời gian sống không tái phát (tháng)	30 ± 18	11-84
Kích thước bướu tái phát (cm)	1,7 ± 0,6	0,5 - 4

Tính đến thời điểm chấm dứt theo dõi, có 34 trường hợp tái phát da/ mô dưới da (65,4%), thành ngực 14 trường hợp (27%), và 4 trường hợp tại vùng (7,6%). Đa số tái phát cùng góc tư bướu nguyên phát có 38 trường hợp (73%). Mô học của bướu đa số là dạng xâm nhiễm (98%), có 12 trường hợp chuyển Grad mô học cao hơn (23%). Kích thước trung bình bướu tái phát là 1,7 ± 0,6cm. Sinh học sau tái phát đa số nhóm Her-2 và tam âm với tỉ lệ 42,3% và 38,5%.

Đặc điểm điều trị tái phát

Bảng 4. *Đặc điểm điều trị sau tái phát*

Đặc điểm	Số ca (n = 52)	Tỉ lệ (%)
Điều trị phẫu thuật khi tái phát		
Cắt rộng bướu/ hạch	28	53,8
Cắt rộng/ định vị kim siêu âm	4	7,7
Đoạn nhũ	18	34,6
Sinh thiết	2	3,9
Hóa trị sau tái phát		
Có	38	73
Không	14	27
Xạ trị sau tái phát		
Có	40	80,7
Không	12	19,3
Nội tiết sau tái phát		
Có	18	15,4
Không	44	84,6
	Trung vị	**Khoảng**
Thời gian STKB sau tái phát (tháng)	25,15 ±18	6 - 72

Điều trị phẫu thuật sau tái phát đa số là cắt rộng bướu hoặc hạch tái phát 28 trường hợp (53,8%), đoạn nhũ có 18 trường hợp (34,6%), có 4 trường hợp (7,7%) cần phải cắt rộng qua định vị kim dưới hướng dẫn của siêu âm, sinh thiết 2 trường hợp (3,9%).

Xử trí sau tái phát có 38 trường hợp phải hóa trị hỗ trợ (73%) và 40 trường hợp xạ trị bổ túc sau phẫu thuật (80,7%), 18 trường hợp điều trị nội tiết hỗ trợ (15,4%), tỉ lệ dùng Trastuzumab hỗ trợ là 12 trường hợp (23%). Có 10 trường hợp di căn xa (19,2%), trong đó có 2 trường hợp tái phát lần 2 kèm theo di căn xa, trung vị thời gian sống thêm không bệnh sau khi tái phát là 25,15 ± 18 tháng.

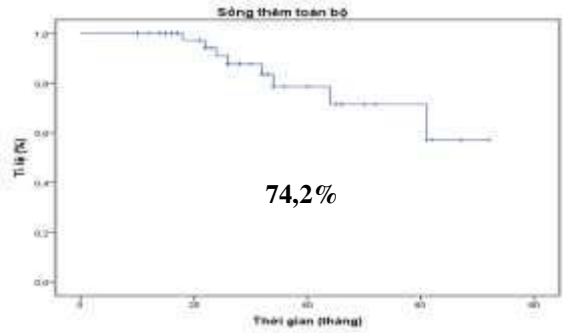
Đặc điểm sống thêm sau tái phát

Thời gian theo dõi trung bình tính đến thời điểm chấm dứt nghiên cứu (ngày 30/6/2019) là 67,8 ± 33,6 tháng, trong đó trường hợp được theo dõi trong thời gian ngắn nhất là 11 tháng, và dài nhất là 98 tháng.

Thời gian sống không tái phát tại chỗ - tại vùng sau điều trị trung bình là 30 ± 18 tháng, trường hợp tái phát sớm nhất sau điều trị là 11 tháng, và muộn nhất là 84 tháng.

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (STTB) và sống thêm không bệnh (STKB) hay thời gian kiểm soát bệnh hoàn toàn sau tái phát lần lượt là 26,85 ± 15 tháng và 25,15 ± 18 tháng, ngắn nhất là 6 tháng và dài nhất là 72 tháng.

Thời gian sống thêm sau di căn xa trung vị là 8,5 ± 5,2 tháng, thời gian di căn sớm nhất sau điều trị là 6 tháng, muộn nhất là 32 tháng. Trung bình sống thêm sau di căn xa là 9,5 tháng. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ (STTB) sau tái phát tại chỗ - tại vùng sau 3 năm và 5 năm lần lượt là 92,4% và 74,2%. Tỉ lệ sống thêm không bệnh (STKB) sau tái phát tại chỗ - tại vùng sau 3 năm và 5 năm là 91,5% và 57,6%.



Biểu đồ. *STTB 5 năm sau tái phát*

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tái phát

Bảng 5. *Tương quan giữa tỉ lệ sống thêm 5 năm với các yếu tố ảnh hưởng*

Đặc điểm	Số ca	STTB 5 năm		STKB 5 năm	
		Tỉ lệ (%)	p	Tỉ lệ (%)	p
Tuổi					
≤ 35	16	41%	0,003	43%	**0,011**
>35	36	100%		94%	
Tình trạng di căn hạch					
Không di căn	26	98%	**0,023**	91%	**0,014**
Có di căn	26	68%		56%	

Nhóm thụ thể nội tiết					
ER(+) và/PR(+)	13	86%	**0,012**	81%	0,064
ER(-), PR(-)	39	56%		67%	

Qua phân tích đa biến bằng phương pháp hồi qui Cox, ghi nhận các yếu tố liên quan độc lập có ý nghĩa đến SCTB 5 năm như tuổi (p = 0,003), tình trạng di căn hạch (p = 0,023), và nhóm thụ thể nội tiết dương tính (p = 0,012).

Các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến SCKB 5 năm gồm tuổi (p = 0,011) và tình trạng di căn hạch (p = 0,014).

BÀN LUẬN

Đặc điểm dịch tễ nhóm tái phát

Qua hồi cứu 1446 trường hợp ĐN-TTVTT bằng vạt cơ lưng rộng từ năm 2009 đến 2018 chúng tôi ghi nhận có 52 trường hợp carcinôm vú tái phát tại chỗ tại vùng sau ĐN - TTVTT bằng vạt cơ lưng rộng chiếm tỉ lệ 3,59%, tuổi trung bình tái phát ung thư vú là 38,5 tuổi, tương đối trẻ hơn so với tuổi trung bình là 50 tuổi ở phụ nữ bị UTV nói chung[16,17].

Đặc điểm về lâm sàng của bướu trước khi tái phát

Theo tiêu chuẩn chọn vào để phẫu thuật ĐN - TTVTT bằng vạt cơ lưng rộng, kích thước bướu nhỏ hơn hay bằng 4cm tính theo đường kính lớn nhất. Trong nghiên cứu này, kích thước trung bình của bướu là 3cm (1 - 3,5cm), phần lớn nằm trong nhóm >2cm (77%). Nghiên cứu trước đây của tác giả Trần Văn Thiệp và cộng sự, kích thước bướu trung bình cũng là 2,1cm, do tiêu chuẩn chọn vào là T ≤ 3cm và đa số bướu < 2cm (64,8%)[4]. Vì trong nghiên cứu chúng tôi tiêu chuẩn chọn để phẫu thuật ĐN - TTVTT bằng vạt cơ lưng rộng có kích thước bướu hơi lớn hơn của tác giả Trần Văn Thiệp.

Trung vị thời gian sống không tái phát tại chỗ - tại vùng trong nghiên cứu này là 30 ± 18 tháng kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Minh Quang và Cung Thị Tuyết Anh[1,3], nhận thấy đa số tái phát thường gặp sau 2 hoặc 3 năm đầu sau điều trị bướu nguyên phát.

Đặc điểm bệnh học của bướu trước tái phát

Trong tổng số các trường hợp ung thư vú tái phát sau TTVTT bằng vạt cơ lưng rộng, có 7 trường hợp là carcinôm tại chỗ (13,5%), còn lại là carcinôm xâm lấn (86,5%). Trong đó, hầu hết là carcinôm ống tuyến vú (OTV) (95,5%), chỉ có 2 trường hợp là carcinôm tiểu thùy xâm lấn. Trong carcinôm xâm lấn, thường gặp nhất là dạng không đặc hiệu - NST (91%), dạng tủy 4,5% và tiểu thùy xâm lấn là 4,5%. Các tỉ lệ này cũng phù hợp với những nghiên cứu trước đây tại BV. Ung Bướu đối với UTV giai đoạn sớm.

Xét về grad mô học trong các trường hợp tái phát ghi nhận được của chúng tôi, có 71,2% trường hợp là grad 2, grad 3 và grad 1 chiếm tỉ lệ ít hơn, lần lượt là 25% và 3,8%. Tỉ lệ này tương tự trong nghiên cứu trước đây tại BV. Ung Bướu TP. HCM vào năm 2015, với số trường hợp grad 2 là 76,5%, cũng không khác biệt nhiều so với các nghiên cứu năm 2003, 2011 và 2012 với tỉ lệ lần lượt là 85,7%, 84% và 83,9%[2].

Đặc điểm bệnh học bướu tái phát: Tái phát tại chỗ sau ĐN - TTVTT chiếm tỉ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 48 trường hợp (92,4%) đa số tái phát ở da và mô dưới da 52%, thành ngực 40,4%, tại vùng 7,6%. Một số nghiên cứu ghi nhận tái phát ở da và mô dưới da thường dễ phát hiện trên lâm sàng so với tái phát thành ngực[9,18]. Mặc khác, tái phát ở da và mô dưới da có tiên lượng sống còn tốt hơn, nguy cơ di căn xa thấp hơn và đáp ứng với điều trị tốt hơn so với tái phát thành ngực[10].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng gần tương tự với nghiên cứu của tác giả Cung Thị Tuyết Anh tái phát thành ngực 18 trường hợp (47,3%), tại vùng là 10 trường hợp (26,4%)[1]. Tác giả Langstein H.N và cộng sự ghi nhận tái phát da và mô dưới da 72%, thành ngực 28%[10].

Vị trí tái phát tại chỗ so với bướu nguyên phát trong nghiên cứu này đa số là cùng bên góc tư với bướu (73%) kết quả này cũng tương tự với tác giả Trần Văn Thiệp và cộng sự. Nghiên cứu của tác giả Vaughan .A nhận thấy có 82% sang thương tái phát nằm cùng phía với bướu nguyên phát trước đó. Một số giả thuyết cho rằng có sự xâm lấn vi thể của tế bào ung thư gần với bướu nguyên phát nên sau một thời gian các tế bào này tiến triển và gây tái phát về cùng phía với bướu nguyên phát.

Dạng tái phát tại chỗ trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 27 (62,8%) trường hợp tái phát dạng đơn nốt, tái phát dạng đa nốt 19 trường hợp (39,5%) và 2 trường hợp ghi nhận tái phát có dạng thâm nhiễm. So với nghiên cứu của tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh ghi nhận tái phát tại chỗ đơn nốt 25%, đa nốt 38,2% và thâm nhiễm 36,8%[5]. Sự khác

biệt này có thể do hai phương pháp phẫu thuật khác nhau, kỹ thuật mổ đoạn nhũ trong TTVTT có chừa lại bọc da nhiều hơn so với kỹ thuật mổ đoạn nhũ thông thường. Về ý nghĩa tiên lượng của dạng sang thương tái phát dạng nốt đơn độc thường có tiên lượng tốt, dễ điều trị bằng cắt rộng và có thể bổ túc thêm xạ trị sau cắt rộng. Còn dạng thâm nhiễm và đa nốt thường cho tiên lượng xấu vì dễ cho di căn xa và ít đáp ứng với các phương thức điều trị.

Mô học các bướu tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là dạng xâm nhiễm, có 6 trường hợp mô học bướu trước khi tái phát là dạng DCIS khi tái phát đều chuyển dạng xâm nhiễm chiếm tỉ lệ 85,7% (có 1 trường hợp không chuyển dạng xâm nhiễm vẫn là DCIS). Theo tác giả Carlson (2007) ghi nhận thấy 223 trường hợp ung thư vú tại chỗ được phẫu thuật ĐN-TTVTT có tỉ lệ tái phát 3,3% và grad mô học là yếu tố liên quan đến tái phát[7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 10 trường hợp thụ thể chuyển âm tính sau khi tái phát chiếm tỉ lệ 19,2% cũng không có sự khác biệt nhiều khi so với nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thiệp tỉ lệ thụ thể chuyển âm tính là 14,2%[4]. Thụ thể ER chuyển từ dương tính sang âm tính chiếm tỉ lệ 18,75% và từ âm tính sang dương tính là 12,5%. Thụ thể PR chuyển từ dương tính sang âm tính là 43,75% và từ âm tính sang dương tính là 6,25%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự của tác giả Lower và cộng sự tìm thấy sự bất tương hợp của thụ thể nội tiết của bướu nguyên phát và sang thương di căn trong đó thụ thể ER chuyển âm tính là 19,5% và chuyển dương tính là 10,5%[12].

Về phương tiện phát hiện tái phát trong nghiên cứu này 92,3% phát hiện tái phát qua khám lâm sàng, 100% trường hợp đều thấy được sang thương qua siêu âm vú, và 92,3% trường hợp FNA cho kết quả ung thư vú tái phát tại chỗ hoặc tại vùng, cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thiệp là tất cả các trường hợp tái phát đều qua khám lâm sàng và siêu âm[4]. Nghiên cứu của tác giả Vaughan.A có 73% trường hợp tái phát được phát hiện qua khám lâm sàng hay bệnh nhân tự sờ thấy.

Qua kết quả ghi nhận trên chúng tôi nhận thấy sang thương tái phát trên vú tái tạo tức thì bằng vạt cơ lưng rộng, đa số có thể phát hiện sớm qua khám lâm sàng và siêu âm trong những lần bệnh nhân tái khám định kỳ và kỹ năng chọc hút sang thương tái phát bằng kim nhỏ cho độ chính xác khá cao 92,3%. Từ kết quả trên chúng tôi đưa ra nhận định, xác định tái phát trên vú tái tạo tức thì bằng vạt cơ lưng rộng qua khám lâm sàng, siêu âm tuyến vú và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ tại BV. Ung Bướu TP. HCM có độ chính xác cao.

Kích thước bướu tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 1,7 ± 0,6cm, kích thước này >1cm thường bệnh nhân dễ sờ thấy rõ nên đến khám trong giai đoạn này. So với nghiên cứu của tác giả Mirzabeigi.M ghi nhận tái phát tại chỗ - tại vùng sau tái tạo bằng túi độn có kích thước 1,5cm so với vạt TRAM 2,9cm[13].

Kết quả trên cho thấy nghiên cứu của chúng tôi phát hiện bướu tái phát khá sớm do bệnh nhân tuân thủ tái khám định kỳ cũng như được thăm khám và siêu âm đầy đủ để đánh giá và phát hiện tái phát sớm.

Đặc điểm điều trị sau tái phát tại chỗ - tại vùng: Trong nghiên cứu của chúng tôi xử trí khối tái phát tại chỗ bằng cắt rộng chiếm đa số 28 trường hợp (53,8%), cắt rộng sang thương qua định vị kim dưới hướng dẫn của siêu âm là 4 trường hợp (7,7%) do các sang thương này nhỏ < 1cm nên không thể sờ được qua khám lâm sàng mà chỉ thấy bằng hình ảnh siêu âm.

Có 18 trường hợp đoạn nhũ vú tái tạo (34,6%) do sang thương đa nốt không thể cắt rộng hết hoặc không đảm bảo an toàn về ung bướu học. Có 5 trường hợp bệnh nhân yêu cầu đoạn nhũ bỏ vú tái tạo vì lo lắng tái phát lần hai. Có 38 trường hợp phải hóa trị hỗ trợ sau điều trị tái phát (73%). Do chuyển nhóm sinh học (Tam âm hoặc Her-2), bướu chuyển dạng grad cao, hoặc có di căn hạch đi kèm và các trường hợp trước đó chưa hóa trị như các bướu DCIS.

Thời gian sống thêm không bệnh sau khi tái phát (thời gian kiểm soát tại chỗ tại vùng sau tái phát) trong nghiên cứu của chúng tôi là 25,15 ± 18 (6 – 72) tháng. So với nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thiệp thì thời gian sống sau tái phát của nghiên cứu chúng tôi ngắn hơn có thể do số lượng bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được lựa chọn đa số có bướu nguyên phát có kích thước to trung bình 3cm và đa số các ca tái phát ghi nhận trong thời gian gần kết thúc nghiên cứu nên tiên lượng thời gian sống sau tái phát ngắn hơn[4].

Đặc điểm tái phát tại chỗ - tại vùng và các yếu tố tiên lượng

Tại BV. Ung Bướu TP. HCM, kỹ thuật ĐN - TTVTT bằng vạt cơ lưng rộng trong điều trị carcinôm vú giai đoạn sớm được bắt đầu áp dụng từ tháng 1/2003, và đã có tổng kết bước đầu về tình trạng tái phát tại chỗ - tại vùng vào năm 2008. Trong đó, tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng là 3,6%, với trung vị thời gian theo dõi là 40 tháng[2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với trung vị thời gian theo dõi 71,8 tháng, có tỉ lệ tái phát là 3,59%. So với tác giả Cung Thị

Tuyết Anh và cộng sự tỉ lệ tái phát sau 5 năm theo dõi sau đoạn nhũ nạo hạch truyền thống là 7,8%[1].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ĐN - TTVTT bằng vạt cơ lưng rộng không cho tỉ lệ tái phát cao hơn so với đoạn nhũ nạo hạch truyền thống. Nghiên cứu của tác giả Missana và cộng sự năm 2013 thực hiện trên 400 trường hợp ung thư vú giai đoạn 0 - I - II với phẫu thuật ĐNCD ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng trong nhóm này là 3,5%[14]. Nghiên cứu khác của tác giả Vaughan cũng ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau ĐN - TTVTT là 5,3%.

Tỉ lệ tái phát trong nghiên cứu này cũng nằm trong khoảng 3 - 8% các trường hợp tái phát sau đoạn nhũ nạo hạch truyền thống được ghi nhận trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên[6].

Bảng. *Tỉ lệ tái phát tại chỗ (hoặc tại chỗ - tại vùng) theo các nghiên cứu trước đây*

Nghiên cứu	Năm	Số ca	Trung vị theo dõi (năm)	Giai đoạn	Tái phát tại chỗ - tại vùng (%)
Langstein H.N	2003	1694	10	0 - I - II - IV	2,3
Vaughan A	2007	206	4,8	0 - I - II - III	5,3
Sharma R[15]	2011	495	7,5	I - II	3,2
Trần Việt Thế Phương[2]	2012	59	3,6	0 - I - II	5,1*
Missana[14]	2013	400	7,3	0 - I - II	3,5*
Freyvogel M[8]	2014	541	7	I - II	5,0
Trần Văn Thiệp[14]	2015	169	7,6	0 - I - II	7,1
Wu S	2016	397	3,6	I - II	2,8
Li ZJ	2018	118	4,4	I - IIA	3,4
Nghiên cứu này	2019	1228	6	0 - I - II	3,59*

*(Chú thích: * Tái phát tại chỗ - tại vùng)*

Đặc điểm sống thêm sau tái phát

Bảng. *Tỉ lệ sống thêm toàn bộ sau tái phát so với các nghiên cứu trước đây*

Nghiên cứu	Số ca tái phát	Loại phẫu thuật	Giai đoạn	STTB 5 năm
Van der Pol C	77*	ĐNNH	I - II - III - IV	25%
Harris EE	39	ĐNNH	I - II	44%
Langstein H.N	39	ĐN - TT	0 - I - II - IV	43%
Mirzabeigi	41	ĐN - TT	I - II	39%
Nghiên cứu này	52	ĐN - TTVTT bằng lưng rộng	0 - I - II	74,2%

(: Tái phát thành ngực)*

Qua phân tích đơn biến chúng tôi xác định các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến STTB 5 năm gồm tuổi ≤ 35 tuổi (p = 0,012), kích thước bướu lớn (p=0,04), tình trạng di căn hạch (p=0,019) và nhóm TTNT(-) (p=0,017). Đối với STKB 5 năm, chúng tôi ghi nhận các yếu tố có liên quan có ý nghĩa gồm tuổi ≤ 35 (p=0,036), và kích thước bướu lớn (p=0,031), Grad mô học cao (p=0,000), tình trạng di căn hạch (p=0,038), và nhóm TTNT (-) (p=0,037).

Khi phân tích đa biến chỉ ghi nhận các yếu tố tiên lượng độc lập đến STTB 5 năm gồm tuổi ≤ 35 tuổi (p=0,003), tình trạng di căn hạch (p=0,023) và nhóm thụ thể nội tiết âm tính (p=0,012). Tương tự, các yếu tố tiên lượng độc lập đến STKB 5 năm gồm tuổi ≤ 35 tuổi (p=0,011) và tình trạng di căn hạch (p=0,014).

Yếu tố tuổi trẻ ≤ 35 tuổi tuy được xem là tiên lượng không tốt lên khả năng tái phát và sống còn, nhưng không là chống chỉ định của phương pháp ĐN - TTVTT.

Nghiên cứu của tác giả Lee SB và cộng sự thực hiện trên 2 nhóm bệnh nhân dưới 35 tuổi gồm 118 bệnh nhân được ĐNTTVTT và 141 bệnh nhân được ĐNNH truyền thống, kết quả ghi nhận không có sự tăng nguy cơ tái phát tại chỗ tại vùng và di căn xa giữa 2 nhóm bệnh nhân trẻ trên. Kết quả của phẫu thuật ĐN-TTVTT được ghi nhận an toàn về ung

bướu học và thẩm mỹ. Và là phẫu thuật được lựa chọn cho những bệnh nhân < 35 tuổi[11].

So với nghiên cứu của tác giả Cung Thị Tuyết Anh, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có vài điểm tương đồng như yếu tố hạch nách di căn và thụ thể nội tiết âm tính là 2 yếu tố độc lập ảnh hưởng xấu đến tiên lượng bệnh[1].

KẾT LUẬN

Nhìn chung, bệnh nhân ung thư vú được phẫu thuật ĐN - TTVT bằng vạt cơ lưng rộng tại BV. Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh có tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng khá thấp. Khả năng phát hiện tái phát cao qua khám lâm sàng định kỳ và siêu âm vú.

Mặc dù có tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng thấp, nhưng sau khi điều trị tái phát bệnh nhân có thời gian sống thêm sau tái phát khá cao.

Do đó tái tạo vú bằng vạt cơ lưng rộng cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm là một chọn lựa tốt cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Cung Thị Tuyết Anh, Lê Thanh Vũ, (2012), "Kết quả điều trị đa mô thức ung thư vú giai đoạn sớm", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 2 pp. 362 - 368.
2. Trần Việt Thế Phương, cs., (2012), "Tái tạo vú tức thì bằng vạt da cơ lưng rộng trong điều trị ung thư vú - Kỹ thuật và kết quả ung bướu học", Y học TP Hồ Chí Minh, 12 (4), pp. 422.
3. Lê Minh Quang, Nguyễn Lam Hòa, (2005), "Điều trị ung thư vú giai đoạn I, II, III tại khoa Ung Bướu Bệnh Việt Tiệp Hải Phòng giai đoạn 1996 - 2005", Y học TP Hồ Chí Minh, 9 (4), pp. 399 - 403.
4. Trần Văn Thiệp, (2015), "Kết quả 10 năm sau đoạn nhũ tiết kiệm da - tái tạo vú tức thì điều trị ung thư vú giai đoạn sớm tại Bệnh viện ung bướu TPHCM", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 5 pp. 38 - 45.
5. Đặng Huy Quốc Thịnh, CS., (2003), "Ung thư vú: Tái phát tại chỗ và tại vùng", Y học TP Hồ Chí Minh, 7 (2), pp. 290 - 302.

Tiếng Anh

1. Abe O, Abe R, Enomoto K, et al, (2005), "Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials", Lancet 2005, 366 pp. 2087 - 2106.
2. Carlson G W, Page A, Johnson E, Nicholson K, et al, (2007), "Local recurrence of ductal carcinoma in situ after skin-sparing mastectomy", J Am Coll Surg, 204 (5), pp. 1074-1078; discussion 1078-1080.
3. Freyvogel M, Padia S, Larson K, Dietz J, et al, (2014), "Screening mammography following autologous breast reconstruction: an unnecessary effort", Ann Surg Oncol, 21 (10), pp. 3256-3260.
4. Howard MA, Polo K, Pusic A. L, (2006), "Breast cancer local rucurrence after mastectomy and TRAM flap reconstruction: incidence and treatment options.", Plast Reconstr Surg, 117 pp. 1381-1386.
5. Langstein H.N., Cheng M.H., Singletary S.E., Robb G.L., et al, (2003), "Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance", Plast Reconstr Surg, 111 pp. 712-720.
6. Lee S B, Lee J W, Son B H, Eom J S, et al, (2019), "Oncologic safety of skin-sparing mastectomy followed by immediate reconstruction in young patients with breast cancer", Asian J Surg, 42 (1), pp. 274 - 282.
7. Lower E E, Glass E L, Bradley D A, Blau R, et al, (2005), "Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival", Breast Cancer Res Treat, 90 (1), pp. 65 - 70.
8. Mirzabeigi M N, Rhemtulla I A, McDonald E S, Sataloff D M, et al, (2019), "Locoregional Cancer Recurrence after Breast Reconstruction: Detection, Management, and Secondary Reconstructive Strategies", Plast Reconstr Surg, 143 (5), pp. 1322 - 1330.
9. Missana M C, Laurent I, Germain M, Lucas S, et al, (2013), "Long-term oncological results after 400 skin-sparing mastectomies", J Visc Surg, 150 (5), pp. 313 - 320.
10. Sharma R, Rourke L L, Kronowitz S J, Oh J L, et al, (2011), "Management of local-regional recurrence following immediate breast reconstruction in patients with early breast cancer treated without postmastectomy radiotherapy", Plast Reconstr Surg, 127 (5), pp. 1763 - 1772.
11. Sripan P, Sriplung H, Pongnikorn D, Virani S, et al, (2017), "Trends in Female Breast Cancer by Age Group in the Chiang Mai Population", Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP, 18 (5), pp. 1411 - 1416.

12. Trieu P D, Mello-Thoms C, Brennan P C, (2015), "Female breast cancer in Vietnam: a comparison across Asian specific regions", Cancer Biology & Medicine, 12 (3), pp. 238 - 245.

13. Vaughan A, Dietz JR, Aft R, (2007), "Scientific Presetation Award. Patterns of local breast cancer recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction", Am J Surg, 194 pp. 438 - 443.

ĐIỀU TRỊ ÁP XE VÚ BẰNG CHỌC HÚT MỦ KẾT HỢP KHÁNG SINH KHÁNG VIÊM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP HỒ CHÍ MINH

PHẠM HUỲNH ANH TUẤN[1], HỒ HOÀI NAM[1], PHẠM THIÊN HƯƠNG[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của chọc hút mủ kết hợp kháng sinh kháng viêm trong điều trị áp xe vú.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Chúng tôi hồi cứu lại 62 trường hợp áp xe vú được điều trị bằng chọc hút mủ kết hợp kháng sinh kháng viêm tại khoa Ngoại 4, Bệnh viện Ung Bướu từ 1/1/2017 đến 31/12/2018. Chọc hút mủ được thực hiện bằng kim 18G, dưới hướng dẫn siêu âm hoặc không. Chúng tôi lặp lại sau 2 - 4 ngày đến khi hút được <1ml. Kháng sinh ban đầu được sử dụng là Amoxicillin/Clavulanic acid, có thể kết hợp với Quinolone hoặc Metronidazole.*

Kết quả: *Tỉ lệ điều trị thành công là 80%. Kích thước khối tổn thương là yếu tố có liên quan đến thất bại điều trị. 20% trường hợp tái phát.*

Kết luận: *Chọc hút mủ kết hợp kháng sinh kháng viêm là phương tiện điều trị áp xe vú hiệu quả.*

ABSTRACT

Purpose: *Evaluate the effect of aspiration combined antibiotic and anti - inflamtory drugs in treament of breast abscess.*

Material and Methods: *This was the retrospective review of 62 breast abscess patients treated by aspiration combined antibiotic and anti-inflamtory drugs in Breast Surgical Department from 1/1/2017 to 31/12/2018. Aspirations were pereformed by 18G needle under ultrasound guide or not. It was repeated after 2-4 days until the volume of pus less than 1ml. First line antibiotic was Amoxicillin/Clavulanic acid ± Quinolones/Metronidazole.*

Results: *The successful rate was 80%. Abscess size was related to failure treatment. There was 20% recurences.*

Conclusion: *Aspiration combined antibiotic and anti-inflamtory drugs was the effective treament of breast abscess.*

Key words: *Aspiration, breast abscess.*

MỞ ĐẦU

Điều trị áp xe vú kinh điển là rạch thoát lưu, phá các hang hốc, rửa ổ mủ và nhét mèche dẫn lưu. Tuy nhiên phương pháp này thường cần gây mê, để lại sẹo xấu, phải thay mèche mỗi ngày cũng như tốn nhiều chi phí. Ngoài ra 10 - 53% áp xe vú tái phát cần phẫu thuật dẫn lưu lại[1,2].

Chọc hút mủ, có thể dưới siêu âm hướng dẫn, kết hợp kháng sinh kháng viêm đã được báo cáo là phương pháp điều trị áp xe vú hiệu quả tương đương với phẫu thuật. Phương pháp này không cần gây mê, không để lại sẹo, và ít tốn kém.

Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá hiệu quả của chọc hút mủ kết hợp kháng sinh kháng viêm trong điều trị áp xe vú.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi hồi cứu lại các trường hợp áp xe vú được điều trị bằng chọc hút mủ kết hợp kháng sinh kháng viêm tại khoa Ngoại 4, Bệnh viện Ung Bướu từ 1/1/2017 đến 31/12/2018. Áp xe vú được chẩn đoán dựa trên lâm sàng, siêu âm và có bằng chứng tế bào học hoặc phải phẫu bệnh. Chúng tôi loại trừ các trường hợp đã phẫu thuật rạch thoát lưu trước khi nhập viện, áp xe vú khi đang cho con bú hay đang mang thai, có kết quả giải phẫu bệnh là lao

[1] Bác sĩ điều trị Khoa Ngoại 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

vú, và các trường hợp hồ sơ không mô tả đầy đủ thông tin.

Chọc hút mủ được thực hiện bằng kim 18G, dưới hướng dẫn siêu âm hoặc không, lặp lại sau 2 - 4 ngày đến khi hút được <1ml. Kháng sinh ban đầu được sử dụng là Amoxicillin/Clavulanic acid 1g 2 lần/ngày, có thể kết hợp với Quinolone hoặc Metronidazole. Sau đó tùy vào kháng sinh đồ để chọn kháng sinh phù hợp. Kháng viêm là Methyl-prednisolone 16mg/ngày hoặc NSAIDs tùy vào mức độ viêm.

Điều trị được xem là thành công khi không còn sờ thấy sang thương và hết triệu chứng lâm sàng như đau, đỏ da.

Bệnh nhân được xem là tái phát nếu bị áp xe trở lại ở cùng góc tư vú.

Xử lý dữ liệu bằng phần mềm SPSS 22.0

KẾT QUẢ

Chúng tôi ghi nhận có 62 trường hợp thỏa điều kiện chọn mẫu, được đưa vào nghiên cứu.

Đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Bảng 1.

Đặc điểm	Trung bình	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Tuổi	37,6	37	16	65
Thời gian phát bệnh (tuần)	5,7	3	1	32
Kích thước lâm sàng (cm)	4	4	1	10
Kích thước siêu âm (mm)	38,9	32	8	140
Vị trí	¼ trên trong	19 (30,6%)		
	¼ trên ngoài	16 (25,8%)		
	¼ dưới ngoài	6 (9,7%)		
	¼ dưới trong	6 (9,7%)		
	Trung tâm	15 (24,2%)		
Sử dụng kháng sinh trước nhập viện	Có	4369,4%)		
	Không	19 (30,6%)		
Đau	Có	59 (95,2%)		
	Không	3 (4,8%)		
Đỏ da	Có	18 (29%)		
	Không	44 (71%)		
Số ổ	Đơn ổ	30(48,4%)		
	Đa ổ	32(51,6%)		

Tỉ lệ điều thành công là 80%.

Thời gian điều trị: trung bình 44,6 ngày, trung vị: 42 ngày.

Thời gian đến khi hết triệu chứng lâm sàng: trung bình 34,3 ngày, trung vị: 28 ngày.

Bảng 2. *Các yếu tố liên quan thất bại điều trị*

	Điều trị thành công		p
	Có	Không	
Kích thước			0,029
≤ 5cm	86,3%	13,7%	
>5cm	54,5%	15,5%	
Thời gian đến khi nhập viện			0,427
≤ 2 tuần	85,2%	14,8%	
>2 tuần	77,1%	22,9%	
Số tổn thương			
Đơn ổ	83,3%	16,7%	0,609
Đa ổ	78,1%	21,9%	

Trung vị thời gian theo dõi: 19 tháng.

Tỉ lệ tái phát: 20%.

Trung vị thời gian đến khi tái phát: 1,5 tháng (0,5 - 9 tháng).

BÀN LUẬN

Điều trị áp xe vú bằng chọc hút mủ kết hợp kháng sinh kháng viêm có tỷ lệ thành công cao. Trong nghiên cứu này 80% điều trị thành công, kích thước tổn thương từ 1 - 10cm. Kết quả này tương tự kết quả của Elagili với 83,3% điều trị thành công cho các tổn thương từ 1-15cm[3]. Christensen nghiên cứu trên 62 ca áp xe vú không liên quan tiết sữa, tỉ lệ thành công là 81%[4]. Naeem chọn lọc tổn thương không quá 5cm, tỉ lệ điều trị thành công cao hơn là 93,3%, cao hơn nhóm phẫu thuật rạch thoát lưu là 76,7% (p = 0,033)[5]. Phân tích gộp của Bing cho thấy chọc hút có tỉ lệ thành công cao hơn so với phương pháp kinh điển (RR = 1.20, 95%, CI = 1.01 - 1.44; P = 0.042)[6].

Áp xe vú đa ổ và kích thước lớn thường có tỉ lệ thất bại cao. Trong nghiên cứu này, chỉ thấy kích thước tổn thương lớn có liên quan đến thất bại điều trị. Kích thước trên 5cm có tỷ lệ thất bại cao hơn

(p = 0,029). Thời gian phát bệnh kéo dài có thể có liên quan đến thất bại điều trị. Tuy nhiên, điều này có thể ảnh hưởng bởi thời phát bệnh kéo dài có liên quan đến kích thước ổ áp xe lớn. Quả thật, một nghiên cứu lớn trên 151 bệnh nhân, không thấy thời gian phát bệnh có sự liên quan đến thất bại điều trị[4]. Nghiên cứu này những trường hợp điều trị thành công có kích thước ổ áp xe nhỏ hơn so với các trường hợp điều trị thất bại. Áp xe vú vùng trung tâm có tỉ lệ điều trị thành công chỉ 50%[2].

Số lần chọc hút mủ tùy vào kích thước ổ áp xe, trung bình 1 - 2 lần. Trong nghiên cứu Impetiale, trung vị số lần hút mủ là 2 lần (1-5 lần) đối với các ổ áp xe < 3cm và 3,5 lần khi ổ áp xe lớn > 3cm[7]. Elagili điều trị 31 trường hợp áp xe vú, 50% chỉ cần 1 lần hút mủ, 23% 2 lần và 10% 3 lần[3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lần hút mủ trung bình là 1,7 lần (1 - 6 lần).

Thời gian điều trị đến khi kết triệu chứng trung bình từ 3 - 5 tuần. Trong nghiên cứu này là 34,3 ngày. Kết quả của chúng tôi gần giống với tác giả Ozseker, trung bình là 30 ngày[8]. Trong nghiên cứu của Naeem và Chandika với ổ áp xe nhỏ hơn, thời gian trung bình đến khi hết triệu chứng lần lượt là 19,1 và 24 ngày[5,9].

Khoảng 65 - 80% các trường hợp có thể xác định tác nhân gây bệnh bằng cấy mủ. 20 - 30% cấy vi trùng không mọc[5,10,11]. Tác nhân gây bệnh trên bệnh nhân áp xe vú không liên quan đến tiết sữa phần lớn là Staphylococus Aureus. Theo Ramakrishnan và cộng sự, Staphylococus Aureus chiếm 58%, kế đến là Streptococi nhóm B 24%, Proteus 11% và Acinetobater spp 7%[12]. Nghiên cứu của Singh cũng có kết quả tương tự với Staphylococus Aureus chiếm 64%. Tụ cầu thường chiếm tỉ lệ cao hơn ở các trường hợp áp xe vú liên quan đến tiết sữa[10], có thể lên đến 84%[12]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Trung trên 21 bệnh nhân, trong đó có 18 bệnh nhân đang cho con bú, tỉ lệ tụ cầu vàng là 76,2%[13]. Ngoài ra các tác nhân khác như vi khuẩn gram âm như E.Coli, Klebsiella, Pseudomonas và vi khuẩn kỵ khí cũng là các tác nhân hay gặp. Theo Dabbas, vi khuẩn kỵ khí chiếm 20% các các trường hợp[10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 28/62 trường hợp có cấy mủ. Chỉ 6/28 trường hợp (21,4%) phân lập được vi khuẩn gây bệnh. 4 trường hợp do tụ cầu, 1 trường hợp do E.coli và 1 trường hợp do Klebsiella. Do phần lớn các trường hợp áp xe vú trong nghiên cứu này đều nhập viện muộn và đã có sử dụng kháng sinh trước đó nên tỉ lệ mọc vi khuẩn không cao. Kháng sinh ban đầu nên sử dụng kháng sinh diệt được tụ cầu như Amoxicillin/Clavulanic acid có thể kết hợp kháng sinh diệt gram âm và kỵ khí.

Áp xe vú nói chung có tỉ lệ tái phát cao từ 10 - 53%[1,2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 20% tái phát. Brahat thấy rằng ở BN áp xe vú không liên quan tiết sữa, 57% bị tái phát[14]. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ duy nhất tăng nguy cơ tái phát. Golllapalli nghiên cứu 68 bệnh nhân áp xe vú nguyên phát, nguy cơ tái phát tăng ở bệnh nhân lớn tuổi, hút thuốc lá, điều trị bằng phẫu thuật. Nhiễm tụ cầu kháng methicillin ít khả năng tái phát hơn. Áp xe vú có thể tái phát muộn. Theo Bharat, trung vị thời gian tái phát là 97 ngày (10 - 146 ngày). Trong nghiên cứu này, tái phát có khuynh hướng sớm hơn. Trung vị thời gian đến khi tái phát là 1,5 tháng (0,5 - 9 tháng).

KẾT LUẬN

Điều trị áp xe vú bằng chọc hút mủ kết hợp kháng sinh kháng viêm là phương tiện điều trị hiệu quả. 80% các trường hợp có thể điều trị thành công, không cần phẫu thuật. Các ổ áp xe lớn hơn 5cm tỉ lệ điều trị thành công thấp hơn. 1/5 trường hợp tái phát, không cao hơn tỉ lệ tái phát của áp xe vú nói chung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gollapalli V, Liao J, Dudakovic A, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. (2010), Risk factors for development and recurrence of primary breast abscesses, J Am Coll Surg; 211, pp: 41 – 48.
2. Trop I, Dugas A, David J, et al. (2011), Breast abscesses: evidence-based algorithms for diagnosis, management, and follow-up, Radiographics, 31, pp:1683 – 1699.
3. Elagili F, Abdullah N, Fong L, Pei T. (2007), Aspiration of breast abscess under ultrasound guidance: outcome obtained and factors affecting success, Asian J Surg, 30(1), pp: 40 – 44.
4. Christensen AF, Al-Suliman N, Nielsen KR, et al (2005), Ultrasound-guided drainage of breast abscesses: results in 151 patients, Br J Radiol,78, pp: 186 – 188.
5. Naeem M, Rahimnajjad MK, Rahimnajjad NA, Ahmed QJ, Fazel PA and Owais M. (2012), Comparison of incision and drainage against needle aspiration for the treatment of breast abscess, Am Surg, 78, pp: 1224 – 1227.
6. Bing F., Jie L. (2017), Ultrasound guided needle aspiration and cavity washing versus incision and drainage to treat breast abscesses: a meta-analysis, Int J Clin Exp Med;10(6), pp: 8656 – 8665.

7. Imperiale A, Zandrino F, et al. (2001), Abscesses of the breast: US-guided serial percutaneous aspiration and local antibiotic therapy after unsuccessful systemic antibiotic therapy, Acta Radiol, 42(2), pp:161 – 165.
8. Ozseker B, Ozcan UA, Rasa K, Cizmeli OM. (2008), Treatment of breast abscesses with ultrasound-guided aspiration and irrigation in the emergency setting, Emerg Radiol, 15(2), pp:105 – 108.
9. Chandika AB, Gakwaya AM, Kiguli-Malwadde E and Chalya PL. (2012), Ultrasound guided needle aspiration versus surgical drainage in the management of breast abscesses: a ugandan experience, BMC Res Notes, 5, pp: 12.
10. Dabbas N, Chand M, Pallett A, Royle GT, Sainsbury R. (2010), Have the organisms that cause breast abscess changed with time?– Implications for appropriate antibiotic usage in primary and secondary care. Breast J, 16, pp:412 – 415.
11. Singh G, et al (2012) Management of breast abscess by repeated aspiration and antibiotics, Journal of Medical Society, 26(3), pp:189 – 191.
12. Ramakrishnan R et al. (2017), Analysis of the microbial flora in breast abscess: a retrospective cohort study conducted in the emergency department, Int Surg J, Jul;4(7): 2143 – 2147.
13. Nguyễn Ngọc Trung, Nguyễn Trường Giang (2014), Nhận xét đặc điểm tổn thương và căn nguyên vi khuẩn áp xe vú điều trị tại bệnh viện quân y 103, Tạp chí y - dược học quân sự, số 9, tr 180 – 184.
14. Bharat A, Liao J, Dudakovic A, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. (2009), Predictors of primary breast abscesses and recurrence, World J Surg,33, pp: 2582 – 2586.

ÁP DỤNG THANG ĐIỂM IHC4 ĐỂ PHÂN TẦNG NGUY CƠ UNG THƯ VÚ CÓ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH GIAI ĐOẠN I - II

NGUYỄN VĂN CHỦ[1], CHU THỊ TRANG[2]

TÓM TẮT

Thang điểm IHC4 (Immunohistochemistry 4) được tính toán dựa trên 4 dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) là ER, PR, HER-2 và Ki67 của Cuzick và cs 2011 giúp phân tầng nguy cơ ung thư vú ở những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính nhằm tiên lượng và cá thể hóa trong kế hoạch điều trị bổ trợ.

***Mục tiêu:** Nhận xét một số mối liên quan giữa các mức nguy cơ và một số đặc điểm giải phẫu bệnh-lâm sàng (GPB - LS).Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 164 bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính giai đoạn I - II được nghiên cứu để phân nhóm nguy cơ, đánh giá một số đặc điểm GPB - LS.*

***Kết quả nghiên cứu:** Nhóm nguy cơ cao chiếm tỉ lệ 51.2%, nhóm nguy cơ thấp chiếm 9.8%. Trong các bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao theo thang điểm IHC4, bệnh nhân ở giai đoạn II chiếm tỉ lệ cao nhất (38.1%), đa số mô u có độ mô học cao, có xâm nhập mạch, số lượng hạch di căn nhiều, chỉ số tiên lượng Nottingham đa số là trung bình và xấu (29.3% và 12.8%); ngược lại ở những bệnh nhân ung thư vú nguy cơ thấp, các tỉ lệ này đều thấp hơn; sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p >0.05. Tỉ lệ sống thêm của bệnh nhân nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao lần lượt là 100%, 100%, 87.5% (p = 0.352>0.05).*

***Kết luận:** Ung thư vú nguy cơ thấp thường kết hợp với các yếu tố tiên lượng thấp, và ung thư vú nguy cơ cao thường kết hợp với các yếu tố tiên lượng tồi. Bệnh nhân có giá trị IHC4 cao có xu hướng có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn.*

***Từ khóa:** Ung thư vú, thang điểm IHC4, phân tầng nguy cơ, thụ thể nội tiết dương tính, giai đoạn I - II.*

SUMMARY

Application of IHC4 score for risk stratification of hormone receptor-positive breast cancer stage I - II.

The IHC4 score (Immunohistochemistry 4) was calculated based on four common biomarkers: ER, PR, HER-2 and Ki67, established by Cuzick et al in 2011, stratified personalized risk to direct appropriate therapy. Purpose: To evaluate risk categories and relation to some clinicopathlogical features in breast cancer. Methods: One hundred sixty-four hormone receptor-positive breast cancer patients stage I - II were divided into risk categories and evaluatex of some clinicopathological features. Results: The high - risk group accounts for 51.2%, the low-risk group accounts for 9.8%. The age group 50 - 59 is a common age among groups. In high-risk breast cancer patients, the proportion of patients in stage II is high (38.1%), most tumors have high rate in histological grade, lymphovascular invasion, metastatic lymph node status, and the Nottingham prognosis index mostly are average and bad values (29.3% and 12.8%); in contrast, in low - risk breast cancer patients, these were lower; this difference is not statistically significant with p > 0.05. The overall survival rate of patients at low - medium - and high - risk IHC4 were 100%, 100%, 87.5% (p = 0.352>0.05).

***Conclusion:** Low-risk breast cancer is often associated with low prognostic factors, and high-risk breast cancer is often associated with poor prognostic factors. Patients with IHC4 high risk tend to have a shorter overall survival time.*

***Key words:** Breast cancer, Imunohistochemistry 4 score, risk stratification, hormone receptor possitive, stage I - II.*

[1] TS.BS. Bệnh viện K

[2] BS. Đại học Y Hà Nội

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư thường gặp nhất, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nữ giới ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới.Theo GLOBOCAN năm 2018, trên toàn thế giới có khoảng 2.088.849 trường hợp UTV mới mắc và 626679 trường hợp tử vong do UTV; tại Việt Nam tỉ lệ này lần lượt là 15229 và 6103 trường hợp[1,2]. Các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng. Theo Ủy ban phòng chống ung thư Hoa Kỳ (AJCC) lần thứ 8, phân loại giai đoạn dựa vào TNM, giai đoạn u, HER-2, ER, PR, các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tiên lượng ở bệnh nhân giai đoạn I, II có thời gian sống không tái phát xa, thời gian sống không bệnh khá cao, so với giai đoạn III trở đi.

Gần đây, vấn đề tiên lượng các bệnh nhân UTV ngày càng được quan tâm và nghiên cứu nhiều hơn nhằm giúp các nhà lâm sàng và giải phẫu bệnh có nhiều phương tiện để có thể tiên lượng chính xác hơn các bệnh nhân UTV. Các yếu tố như kích thước u, độ mô học (ĐMH), tình trạng di căn hạch là những yếu tố kinh điển để tiên lượng UTV. Nhờ sự phát triển của nhiều kỹ thuật mới đặc biệt là HMMD được áp dụng rộng rãi, các dấu ấn HMMD như ER, PR, HER-2, Ki67 được ứng dụng trong việc phân loại, điều trị UTV hiệu quả hơn.Với sự tiến bộ trong sàng lọc, một số lượng lớn u kích thước nhỏ có thụ thể estrogen dương tính (ER dương tính) với tiên lượng tốt được chẩn đoán.Tuy nhiên, các dấu ấn hiện tại không cho phép dự đoán chính xác về khả năng tái phát. Do đó, cần cải tiến và nghiên cứu để xác định rõ những người có nguy cơ thấp để đảm bảo không cần sử dụng hóa trị và tránh các tác dụng phụ đi kèm của chúng. Việc phân tầng nguy cơ cá thể hóa với liệu pháp điều trị thích hợp ngày càng quan trọng.Nhiều xét nghiệm đa gen đã được phát triển với mục đích phân biệt những bệnh nhân sẽ tái phát sớm bằng liệu pháp nội tiết bổ trợ, bao gồm cả Prosigna®, Oncotype DX®, EndoPredict® và Index Cancer Cancer Index™, tuy nhiên đòi hỏi kĩ thuật, chi phí cao. Năm 2011, Cuzick và cộng sự đã thiết lập thang điểm IHC4 (Immuno-histochemistry 4)được tính toán dựa trên 4 dấu ấn HMMD là ER, PR, HER-2 và Ki67, với cách tính toán đơn giản và chi phí thấp, nhằm tiên lượng thời gian tái phát của bệnh nhân[3]. Mối quan hệ giữa các tín hiệu đa gen khác liên quan đến tiên lượng trong ung thư vú ER + và đáp ứng với hóa trị liệu bổ trợ mới cũng đã được kiểm tra bởi các nghiên cứu khác, nhiều nghiên cứu đã cho thấy thang điểm IHC4 cao hơn có liên quan đến tỉ lệ bệnh nhân khỏi đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh (pCR) cao hơn do đó phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác rằng bệnh nhân có nguy cơ cao hơn, theo ước tính từ xét nghiệm gen, đáp ứng tốt hơn với hóa trị. Tuy nhiên, các nghiên cứu về thang đểm IHC4 chưa nhiều, ở Việt Nam hầu như chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: **"Áp dụng điểm IHC4 để phân tầng nguy cơ ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính giai đoạn I-II"**, với mục tiêu:

Nhận xét một số mối liên quan giữa các mức nguy cơ và một số đặc điểm GPB - LS.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên khối nến và hồ sơ bệnh án của 164 bệnh nhân ung thư vú xâm nhập có thụ thể nội tiết dương tính giai đoạn I, II phẫu thuật tại Bệnh viện K, từ 01/2017 đến tháng 12/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Có ghi nhận đầy đủ các dữ kiện: họ tên, tuổi, ngày vào viện, kinh nguyệt, vị trí khối u, chẩn đoán lâm sàng và giai đoạn lâm sàng I - II.

Được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch.

Khối u vú nguyên phát và chưa được điều trị hóa chất trước mổ cắt u.

Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.

Có khối nến đủ mẫu để nhuộm HMMD và thụ thể nội tiết dương tính.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không đáp ứng được các tiêu chuẩn chọn trên.

Ung thư biểu mô tuyến vú tại chỗ.

Ung thư vú tái phát hoặc ung thư cơ quan khác di căn tới vú.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hồi cứu.

Cỡ mẫu: Chúng tôi tiến hành chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ các bệnh nhân ung thư vú thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, được mổ tại bệnh viện K cơ sở Quán Sứ từ tháng 1/2017 đến 12/2018.

Biến số, chỉ số

Đánh giá kết quả nhuộm HMMD: ER, PR, Her2/neu, Ki67 theo hướng dẫn.

Kết quả định lượng các dấu ấn HMMD sau đó sử dụng thuật toán để tính điểm IHC4 dựa vào công thức:

IHC4 = 94.7 x [- 0.1 ER10 – 0.079 PR10 + 0.586 HER2 + 0.240 x ln (1 + 10 x Ki67)]

ER10 và PR10 tính điểm dựa vào phương pháp H-score cải biên = Tỉ lệ (%) x cường độ (từ 0 đến 300 điểm) chia cho 10. HER2 được coi là dương tính nếu nhuộm IHC là 3+, các trường hợp Her2 (2+) được xét nghiệm FISH. Điểm Ki67 tính bằng tỉ lệ nhân tế bào bắt màu với Ki67nhân với 0.4. Điểm IHC4 được phân loại:

+ Nguy cơ thấp: ≤ -30

+ Nguy cơ trung bình: -30 ->30

+ Nguy cơ cao: ≥30

- Các thông số GPB-LS:

+ Tuổi bệnh nhân: Nhóm tuổi <40, 40 - 49, 50 - 59, 60 - 69 và ≥70 tuổi. Tính tuổi trung bình.

+ Tình trạng kinh nguyệt: tiền mãn kinh ≤ 51 và sau mãn kinh >51 (theo định nghĩa của Dratva và cs).

+ Giai đoạn bệnh: Từ I - II theo phân loại của AJCC 8.

+ Bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính khi dương tính với ER và, hoặc PR.

+ Độ mô học: I, II, III.

+ Chỉ số Nottingham được phân loại

Nhóm tiên lượng tốt ≤ 3.4

Nhóm tiên lượng trung bình 3.4 -> 5.4

Nhóm tiên lượng xấu: >5.4

+ Tình trạng hạch: có hoặc không di căn hạch, nhóm hạch (0, ≤3 và >3 hạch).

+ Xâm nhập mạch.

+ Số đợt điều trị hóa chất.

Phân tích số liệu

Các trường hợp nghiên cứu được ghi nhận đầy đủ thông tin và mã hóa dữ liệu.

Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0.

Áp dụng test khi bình phương để so sánh hai hoặc nhiều tỉ lệ, tính giá trị p. Các phép so sánh có p < 0.05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

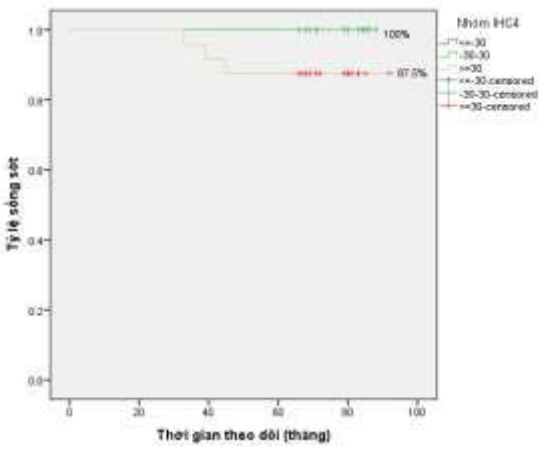
KẾT QUẢ

Bảng *1.* *Mối liên quan giữa các mức nguy cơ và một số đặc điểm GPB - LS.*

	n (%)	Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
		16 (9.8)	**64 (39.0)**	**84 (51.2)**	
Nhóm tuổi					
< 40	17 (10.4)	2 (12.5)	4 (6.2)	11 (13.1)	**0.144**
40 - 49	42 (25.6)	3 (18.8)	12 (18.8)	27 (32.1)	
50 - 59	58 (35.4)	4 (25.0)	25(39.1)	29 (34.5)	
60 - 69	32 (19.5)	6 (37.5)	14 (21.9)	12 (14.3)	
≥70	15 (9.1)	1 (6.2)	9 (14.1)	5 (6.0)	
Kinh nguyệt					
TMK	73 (44.5)	6 (37.5)	21 (32.8)	46 (54.8)	**0.024***
MK	91 (55.5)	10 (62.5)	43 (67.2)	38 (45.2)	
Giai đoạn					
I	33 (22.4)	4 (26.7)	14 (23.0)	15 (21.1)	**0.882**
II	114 (77.6)	11 (73.3)	47 (77.0)	56 (78.9)	
Hạch					
0	109 (66.5)	13 (81.2)	47 (73.4)	49 (58.3)	
1-3	39 (23.8)	2 (12.5)	14 (21.9)	23 (27.4)	**0.156**
>3	16 (9.8)	1 (6.2)	3 (4.7)	12 (14.3)	
Độ mô học					
I	19 (11.6)	4 (25.0)	10 (15.6)	5 (6.0)	**0.087**

II	70 (42.7)	5 (31.2)	23 (35.9)	42 (50.0)	
III	75 (45.7)	7 (43.8)	31 (48.4)	37 (44.0)	
NPI					
Tốt	38 (23.2)	7 (43.8)	16 (25.0)	15 (17.9)	
TB	96 (58.5)	7 (43.8)	41 (64.1)	48 (57.1)	**0.061**
Xấu	30 (18.3)	2 (12.5)	7 (10.9)	21 (25.0)	
Xâm nhập mạch					
(-)	135 (82.3)	14 (87.5)	55 (85.9)	66 (78.6)	**0.456**
(+)	29 (17.7)	2 (12.5)	9 (14.1)	18 (21.4)	

Nhận xét: Trong 164 bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, chủ yếu gặp nhóm có nguy cơ cao chiếm tỉ lệ 51.2%, nhóm nguy cơ trung bình chiếm 39.0%, nhóm nguy cơ thấp ít gặp nhất chiếm 9.8%. Độ tuổi 50 - 59 là độ tuổi phổ biến ở tất cả các nhóm nguy cơ. Trong các bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao, tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn II cao (78.9%), có di căn trên 3 hạch lớn (14.3%), đa số mô u có độ mô học cao (ĐMH II chiếm 50%, ĐMH III chiếm 44.0%), chỉ số tiên lượng Nottingham đa số là trung bình và xấu (lần lượt chiếm 57.1% và 25.0%), tỉ lệ mô u có xâm nhập mạch cao (21.4%); ngược lại ở những bệnh nhân ung thư vú nguy cơ thấp, các tỉ lệ này đều thấp hơn; sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p > 0.05. Tình trạng kinh nguyệt của nhóm đối tượng nghiên cứu có sự khác nhau giữa các nhóm nguy cơ, ở nhóm nguy cơ thấp và trung bình có tỉ lệ bệnh nhân giai đoạn tiền mãn kinh thấp hơn so với giai đoạn mãn kinh, trong khi ở nhóm nguy cơ cao thì ngược lại, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0.05.



Biểu đồ 1. *Biểu đồ Kaplan- Meier biểu hiện mối liên quan giữa nhóm IHC4 với thời gian sống thêm toàn bộ (n = 40)*

Logrank test p = 0.352 >0.05

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 40 trường hợp theo dõi được thời gian sống thêm, tỉ lệ sống thêm của bệnh nhân nhóm nguy cơ thấp, trung bình là 100%, trong khi nhóm nguy cơ cao là 87.5%, giá trị thang điểm IHC4 cao thì bệnh nhân có thời gian sống ngắn hơn, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p = 0.352 >0.05.

BÀN LUẬN

Ung thư vú biểu hiện trên lâm sàng rất phức tạp, là u không đồng nhất, không chỉ đa dạng trong hình thái và đặc điểm sinh học mà còn đa dạng trong đáp ứng với điều trị. Các liệu pháp điều trị được quyết định dựa trên các thông tin lâm sàng, giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng khác nhau. Các bệnh nhân được phân loại thành các nhóm nguy cơ dựa trên các biến số lâm sàng, giải phẫu bệnh như kích thước u, hạch di căn, độ mô học, các dấu ấn hóa mô miễn dịch như ER, PR, HER2, Ki67, nhằm đưa ra kế hoạch điều trị phù hợp với mỗi cá thể. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng thang điểm IHC4 dựa trên các dấu ấn hóa mô miễn dịch phổ biến, chi phí thấp để phân tầng nguy cơ ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập ở những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính.

Kết quả chỉ ra rằng ung thư vú có nguy cơ cao chiếm tỉ lệ cao nhất là 51.2%, tiếp đến là nhóm nguy cơ trung bình (39.0%), thấp nhất là nhóm nguy cơ thấp (9.8%). Việc xác định nhóm nguy cơ trong ung thư vú có vai trò rất quan trọng trong điều trị và tiên lượng, đặc biệt xác định chiến lược điều trị. Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Viện NICE (National Institute for Health and Care Excellence) năm 2018, để xác định chiến lược điều trị ung thư vú trên mỗi cá thể cần sử dụng các công cụ tiên lượng, ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp sau khi phẫu thuật có thể điều trị đơn thuần bằng nội tiết, không cần điều trị bổ trợ bằng hóa chất. Nhóm nguy cơ trung bình có thể điều trị nội tiết đơn thuần hoặc kết hợp hóa trị. Trái lại, nhóm nguy cơ cao cần phải điều trị nội tiết, hóa trị kết hợp[4].

Mối liên quan giữa nhóm nguy cơ với đặc điểm GPB - LS

Kinh nguyệt

Tuổi mãn kinh trung bình là 51 tuổi, đây được coi là mốc tuổi để xác định tình trạng tiền mãn kinh và sau mãn kinh và để đánh giá sự khác nhau về ung thư vú của 2 nhóm phụ nữ này. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở hai nhóm nguy cơ thấp và trung bình thì tỉ lệ bệnh nhân mãn kinh nhiều hơn tiền mãn kinh, trong khi ở nhóm nguy cơ cao tỉ lệ tiền mãn kinh cao hơn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0.024 < 0.05. Nhiều chiến lược điều trị nội tiết ở phụ nữ tiền mãn kinh có ER dương tính đã được đánh giá trong nhiều năm qua. Điều rõ ràng từ tất cả các nghiên cứu này là điều trị nội tiết bổ trợ là một phần rất quan trọng trong các phác đồ bổ trợ nếu bệnh nhân đáp ứng với nội tiết. Lựa chọn điều trị cho bệnh nhân sau mãn kinh bao gồm hoặc Tamoxifen (Tam) hoặc một chất ức chế Aromatase (AI), viện NICE khuyến cáo nên dùng AI nối tiếp sau 5 năm dùng Tamoxifen sẽ làm giảm khả năng tái phátở những bệnh nhân mãn kinh[5].

Giai đoạn TNM

Giai đoạn của ung thư vú là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến tỉ lệ sống thêm và phương pháp điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh nhân giai đoạn II có xu hướng tăng dần theo các mức độ nguy cơ, tỉ lệ nhóm II ở nhóm nguy cơ cao là cao nhất chiếm 78.9%. Elsamany và cộng sự (2015) lấy giá trị IHC4 trung gian là điểm cut-off cho thấy nhóm bệnh nhân IHC4 thấp hơn có xu hướng có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học cao hơn (p = 0.015), và giai đoạn mô bệnh học thấp hơn so với nhóm bệnh nhân IHC4 cao (p = 0.01)[6].

Tình trạng hạch

Hạch nách là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư vú giai đoạn sớm có thể phẫu thuật và liên quan chặt chẽ đến cả thời gian sống không bệnh cũng như thời gian sống tổng thể.Các hình thái mô bệnh học, độ mô học, kích thước u là yếu tố quan trọng xác định hạch di căn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trường hợp bệnh nhân di căn từ 3 hạch trở lên có xu hướng tăng dần theo mức nguy cơ, với 1 trường hợp ở nhóm nguy cơ thấp và 12 trường hợp ở nhóm nguy cơ cao (p = 0.156), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Nghiên cứu của Prakash và cộng sự trên 401 bệnh nhân, cho thấy những bệnh nhân không có di căn hạch có thời gian sống không tái phát bệnh (95.8%) cao hơn so với bệnh nhân di căn 1 - 3 hạch (90.37%) (p = 0.0239)[7].

Độ mô học

Độ mô học là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng và đây cũng là một trong các thông số để xác định nhóm nguy cơ. Dựa trên độ mô học, các nhà ung thư học còn đưa ra một phác đồ điều trị bổ trợ chuẩn mực hơn nhằm giảm các biến chứng và nâng cao tỉ lệ sống thêm cho người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ độ mô học II cao nhất (50%), tỉ lệ độ mô học III ở 3 nhóm nguy cơ đều cao lần lượt là 43.8%, 48.4% và 44.0% (p = 0.087 > 0.05).

Chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI)

Dựa vào kích thước u, tình trạng hạch di căn, độ mô học được tính toán đơn giản, Galea và cộng sự đã thiết lập nên công thức tính chỉ số tiên lượng cho bệnh nhân ung thư vú và được chia thành 3 mức độ tiên lượng tốt, trung bình và xấu[8]. Sự phân nhóm tiên lượng sẽ giúp bệnh nhân được điều trị ở giai đoạn sớm hơn, đồng thời tránh cho họ các nguy cơ phải nhận điều trị bổ trợ không cần thiết. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm ung thư vú nguy cơ cao có tỉ lệ chỉ số tiên lượng NPI xấu cao nhất (25.0%), những bệnh nhân có chỉ số tiên lượng NPI tốt gặp nhiều nhất ở nhóm có nguy cơ thấp (43.8%). Nghiên cứu của Weige Tan và cộng sự (2016) cho thấy tỉ lệ bệnh nhân pCR ở nhóm NPI tốt chiếm 20.2%, trong khi tỉ lệ này chỉ chiếm 10.2% ở nhóm NPI xấu, đồng thời những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao và có chỉ số tiên lượng NPI xấu chỉ có 3.4% bệnh nhân pCR, trong khi tỉ lệ này lên tới 88.9% ở những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp và NPI tốt[9].

Xâm nhập mạch

Xâm nhập mạch máu được định nghĩa là sự có mặt tế bào u trong mạch máu (mao mạch hoặc mạch bạch huyết) được xác định trên tiêu bản nhuộm HE hoặc nhuộm HMMD trong trường hợp không rõ ràng. Xâm nhập mạch có liên quan với tăng nguy cơ di căn hạch và di căn xa. Bảng 1 cho thấy tình trạng xâm nhập mạch có xu hướng tăng dần theo phân tầng nguy cơ thấp tới cao lần lượt chiếm 12.5%, 14.1% và 21.4%. Các nghiên cứu khác chỉ ra rằng xâm nhập mạch là một yếu tố tiên lượng độc lập về thời gian sống không tiến triển bệnh và thời gian sống tổng thể ở bệnh nhân điều trị hóa chất tân bổ trợ[10].

Nhóm nguy cơ và thời gian sống thêm của bệnh nhân UTV có thụ thể nội tiết dương tính

Khi theo dõi 40/164 bệnh nhân UTV có thụ thể nội tiết dương tính, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 74 tháng, chúng tôi thu được kết quả nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ sống sót là 87.5%, với 3 trường hợp tử vong, trong khi ở hai nhóm còn lại chưa ghi nhận trường hợp nào tử vong, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p >0.05 (Biểu đồ 3.1). Tuy vậy, ta nhận thấy bệnh nhân có giá trị thang điểm IHC4 cao có xu hướng thời gian sống thêm ngắn hơn so với nhóm có giá trị IHC4 thấp, trung bình.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng thang điểm IHC4 có giá trị trong tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh.Cheang và cộng sự (2018) cũng cho thấy thang điểm IHC4 rất hữu ích trong việc dự đoán tái phát lâu dài ở những bệnh nhân ung thư vú không bệnh sau 2 - 3 năm. Nghiên cứu của các tác giả là thử nghiệm đầu tiên cho thấy việc sử sụng rộng rãi thang điểm IHC4+C để chỉ định tiên lượng cho những bệnh nhân đã được trị liệu nội tiết 2-3 năm và vẫn sống không bệnh sau 2 - 3 năm[11]. Cũng trong năm này, nghiên cứu của Prakash và cộng sự đã chứng tỏ IHC4 là một yếu tố dự báo tiên lượng có ý nghĩa trong bốn phương pháp được xét nghiệm (Ki67, phân típ phân tử, PREDICT). Trong trường hợp không có công cụ nào tiên lượng chính xác, giá cả hợp lí, thì có thể áp dụng thay thế thang điểm để phân tầng nguy cơ bệnh nhân UTV có thụ thể nội tiết dương tính giai đoạn sớm. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỉ lệ sống không tái phát xa ở nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao lần lượt là 96.88%, 95%, 89.96% (p = 0.028). Tuy nhiên, cũng như các xét nghiệm khác tác giả cũng nhận thấy các hạn chế của công cụ IHC4 về xác nhận việc xét nghiệm HMMD thiếu chuẩn hóa ở các phòng xét nghiệm khác nhau[7].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 164 trường hợp được chẩn đoán ung thư vú xâm nhập có thụ thể nội tiết dương tính được mổ tại bệnh viện K cơ sở Quán sứ từ 1/2017 đến 12/2018, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Nhóm nguy cơ cao chiếm tỉ lệ cao nhất là 51.2%, nhóm nguy cơ thấp ít gặp nhất chiếm 9.8%.

- Trong các bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao, tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn II cao, đa số mô u có độ mô học, tỉ lệ xâm nhập mạch, di căn hạch cao, chỉ số tiên lượng Nottingham đa số là trung bình và xấu; ngược lại ở những bệnh nhân ung thư vú nguy cơ thấp, các tỉ lệ này đều thấp hơn; sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p >0.05.

- Bệnh nhân có giá trị IHC4 cao có xu hướng có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn so với nhóm có giá trị IHC4 thấp, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0.05).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. và cộng sự. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians,
2. Cheng Y., Yan Y., Gong J. và cộng sự. (2018). Trends in incidence and mortality of female breast cancer during transition in Central China. Cancer Manag Res, 10, 6247 - 6255.
3. Cuzick J., Dowsett M., Pineda S. và cộng sự. (2011). Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 29(32), 4273 - 4278.
4. Overview | Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management | | NICE.
5. Smith S.G., Foy R., McGowan J.A. và cộng sự. (2017). Prescribing tamoxifen in primary care for the prevention of breast cancer: a national online survey of GPs' attitudes. Br J Gen Pract, 67(659), e414 - e427.
6. Elsamany S., Elmorsy S., Alzahrani A. và cộng sự. (2015). Predictive Value of IHC4 Score for Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. Asian Pac J Cancer Prev APJCP, 16(17), 7975 - 7979.
7. Prakash C., Gunda A., Attuluri A.K. và cộng sự. (2018). Risk stratification in early-stage estrogen receptor+/HER2-breast cancer patients: Comparative analysis of cost-effective methods. J Curr Oncol, 1(1), 5.
8. Galea M.H., Blamey R.W., Elston C.E. và cộng sự. (1992). The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 22(3), 207 - 219.
9. Tan W., Luo W., Jia W. và cộng sự. (2016). A combination of Nottingham prognostic index and IHC4 score predicts pathological complete response of neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor positive breast cancer. Oncotarget, 7(52), 87312 - 87322.
10. Liu Y.L., Saraf A., Lee S.M. và cộng sự. (2016). Lymphovascular Invasion is an Independent Predictor of Survival in Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. Breast Cancer Res Treat, 157(3), 555 - 564.
11. Cheang M.C.U., Bliss J.M., Viale G. và cộng sự. (2018). Evaluation of applying IHC4 as a prognostic model in the translational study of Intergroup Exemestane Study (IES): PathIES. Breast Cancer Res Treat, 168(1), 169 - 178.

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. BSCK2. Đặng Thế Căn
2. BSCK2. Lê Quốc Chánh
3. PGS.TS. Nguyễn Trung Chính
4. TS.BS. Phạm Xuân Dũng
5. GS.TS. Lê Trung Hải
6. GS.TS. Phạm Như Hiệp
7. BSCK2. Quách Văn Hiển
8. PGS.TS. Nguyễn Lam Hòa
9. TS.BS. Trần Quốc Hùng
10. TS.BS. Võ Văn Kha
11. BSCK2. Phó Đức Mẫn
12. PGS.TS. Đoàn Hữu Nghị
13. TS.BS. Tô Minh Nghị
14. PGS.TS. Lê Minh Quang
15. PGS.TS.Lê Văn Thảo
16. TS.BS. Đặng Huy Quốc Thịnh
17. PGS.TS. Ngô Thu Thoa
18. GS.TS. Trần Văn Thuấn

Ban Chấp hành

19. BSCK2. Nguyễn Ngọc Anh
20. PGS.TS. Cung Thị Tuyết Anh
21. BSCK1. Nguyễn Văn Bích
22. PGS.TS. Nguyễn Đại Bình
23. BSCK1. Lê Thanh Châu
24. TS.BS. Trần Anh Cường
25. ThS.BS. Võ Kim Điền
26. Ông Cao Tiến Dũng
27. GS.TS. Trần Bình Giang
28. BSCK2. Nguyễn Trường Giang
29. BSCK2. Trần Nguyên Hà
30. BSCK2. Trịnh Ngọc Hiệp
31. PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu
32. TS.BS. Nguyễn Đức Hiếu
33. PGS.TS. Phan Quốc Hoàn
34. BSCK2. Đặng Văn Hoàng
35. GS.TS. Nguyễn Công Khẩn
36. GS.TS. Mai Trọng Khoa
37. PGS.TS. Nguyễn Văn Khôi
38. TS.BS. Bùi Ngọc Lan
39. TS.BS. Trần Đặng Ngọc Linh
40. BSCK2. Phạm Xuân Lượng
41. TS.BS. Lưu Văn Minh
42. BSCK2. Đoàn Hữu Nam
43. BSCK2. Huỳnh Trung Nguyên
44. PGS.TS. Vũ Thị Nhung
45. GS.TSKH. Phan Thị Phi Phi
46. BSCK2. Nguyễn Huy Phương
47. BS. Bùi Chân Phương
48. TS.BS. Bùi Vinh Quang
49. PGS.TS. Lê Văn Quảng
50. BSCK2. Trần Tứ Quý
51. TS.BS. Lê Sỹ Sâm
52. PGS.TS. Đinh Ngọc Sỹ
53. BSCK2. Trần Đình Thanh
54. ThS.BS. Nguyễn Văn Thành
55. BSCK2. Lê Phúc Thịnh
56. BSCK2. Ngô Thị Thanh Thủy
57. GS.TS. Nguyễn Viết Tiến
58. TS.BS. Ngô Thị Tính
59. PGS.TS. Bùi Công Toàn
60. BSCK2. Nguyễn Minh Trí
61. BSCK2. Nguyễn Quốc Trực
62. GS.TS. Nguyễn Sào Trung
63. TS.BS. Nguyễn Quang Trung
64. BSCK2. Lê Cao Trung
65. TS.BS. Đỗ Quang Trường
66. PGS.TS. Nguyễn Đình Tùng
67. TS.BS. Phạm Nguyên Tường
68. BSCK2. Nguyễn Út
69. TS.BS. Trần Đình Vinh
70. TS.BS. Vũ Văn Vũ
71. BSCK2. Trương Vương Vũ