

ISSN 1859-400

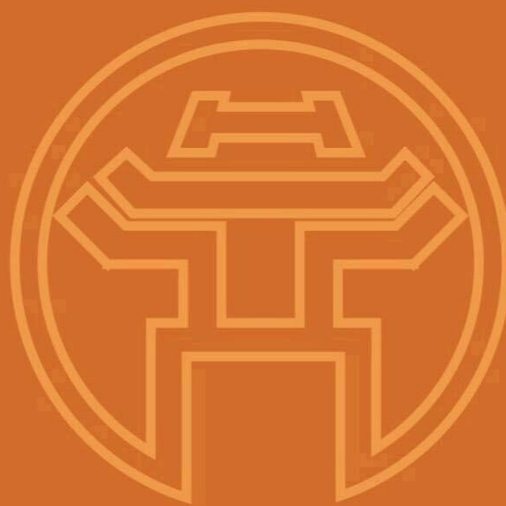


Tạp chí

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 V - 2019

PHÁT HÀNH TRÊN TOÀN QUỐC



Tạp chí

UNG

THƯ

HỌC

VIỆT NAM

SỐ V
2019



Hội
Ung thư
Việt Nam



Hội Ung thư Việt Nam



Số V - 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 BÌNH

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 MÃN

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 THUẬN

GS.TS. NGUYỄN VIỆT TIỀN

TS.BS. VŨ VĂN VŨ

Trình bày, sửa bản in

NGUYỄN HỒNG DIỄM

LÊ THANH MỸ

Thư ký tòa soạn

PGS.TS. NGÔ THU THOẠI

TS.BS. ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH

TS.BS. VŨ VĂN VŨ

Tòa soạn

HỘI UNG THƯ VIỆT NAM

43 Quán sứ - Hoàn Kiếm - Hà Nội

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

Giấy phép hoạt động báo chí số 258/GP-BTTTT, do Bộ Thông tin và Truyền thông cấp ngày 26/08/2014. In tại Xí Nghiệp In Lê Quang Lộc, địa chỉ: 161 Lý Chính Thắng, Q. 3, TP. Hồ Chí Minh. In xong và nộp lưu chiểu tháng 12/2019.

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 MÃN
BSCK2. LÊ HOÀNG MINH
TS.BS. PHẠM XUÂN DŨNG
TS.BS. ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH
TS.BS. VŨ VĂN VŨ

Ban biên tập

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

Trình bày

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

Lời giới thiệu

Thưa quý đồng nghiệp và quý 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	
<i>Nguyễn Chấn Hùng, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Trần Đặng Ngọc Linh, Phan Thị Hồng Đức</i>	i
Viral hepatitis and liver cancer	

NHI - PHỤ KHOA - NIỆU

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn III tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2015 - 2018	
<i>Vũ Kiên, Nguyễn Hoàng Long, Nguyễn Đức Long, Lê Thành Chung, Ngô Minh Phúc</i>	14
Review the clinical and para - clinical characteristics and treatment result of staged III ovarian cancer cases in Ha Noi Oncology Hospital from 2015 - 2018	
2. Bước đầu đánh giá hiệu quả và tính an toàn phương pháp cấy hạt phóng xạ điều trị ung thư tuyến tiền liệt tại Bệnh viện Bạch Mai	
<i>Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương, Phạm Văn Thái, Nguyễn Duy Anh, Phạm Thị Len</i>	18
Preliminary evaluation of efficacy and safety for permanent radioactive seed implant method in prostate cancer treatment at Bach Mai Hospital	
3. Kết quả điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bẹn tại Bệnh viện K	
<i>Lê Trí Chinh, Trương Văn Hợp, Nguyễn Văn Tuyên</i>	24
Treatment outcomes for patients with vulvar cancer with positive inguinal lymph nodes at National Cancer Hospital	
4. Điều trị ung thư phụ khoa tái phát tại chỗ đơn thuần bằng kỹ thuật xạ trị xuyên mô sử dụng bộ dụng cụ MUPIT	
<i>Nguyễn Hồng Long, Nguyễn Thế Hiển, Nguyễn Thị Hằng, Trần Thị Thanh, Nguyễn Lê Thanh Hải, Nguyễn Thị Mai Hương, Trần Thị Thương</i>	30
5. Xạ trị đáp ứng ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa dưới hướng dẫn MRI bằng kỹ thuật xạ trị áp sát suất liều cao trong hốc phổi hợp xuyên mô	
<i>Nguyễn Hồng Long, Nguyễn Thế Hiển, Nguyễn Thị Hằng, Trần Thị Thanh, Nguyễn Thị Mai Hương</i>	36
6. Điều trị duy trì ung thư biểu mô buồng trứng: Từ sinh học phân tử đến thực hành lâm sàng	

	<i>Võ Thị Ngọc Diệp, Nguyễn Hoàng Quý</i>	42
	Maintenance treatment of ovarian cancer: From molecular biology to clinical practice	
7.	Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn IA, IB tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An <i>Vũ Đình Giáp, Trần Bá Kiên, Đoàn Thị Hồng Nhật</i>	45
8.	Cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng bảo tồn chức năng sinh sản trong ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm: Báo cáo 04 trường hợp và tổng quan Y văn <i>Nguyễn Văn Tiến, Tạ Thanh Liâu, Phạm Quốc Cường, Võ Tiến Tân Nhi, Nguyễn Duy Thu, Lương Chấn Lập, Đoàn Trọng Nghĩa, Phan Xuân Minh Thịnh, Nguyễn Hoàng Duy Thanh</i>	49
	Fertility - sparing abdominal radical trachelectomy for early stage cervical cancer: A case series and literature review	
9.	Phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu 2 bên trong ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm <i>Nguyễn Văn Tiến, Tạ Thanh Liâu, Võ Tiến Tân Nhi, Nguyễn Duy Thu, Lương Chấn Lập, Đoàn Trọng Nghĩa, Phan Xuân Minh Thịnh, Nguyễn Hoàng Duy Thanh</i>	57
10.	Tỷ lệ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới sau phẫu thuật ung thư phụ khoa tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM <i>Diệp Bảo Tuấn, Quách Thanh Khánh, Nguyễn Văn Tiến, Tạ Thanh Liâu, Võ Tiến Tân Nhi, Phạm Quốc Cường, Nguyễn Duy Thu, Lương Chấn Lập, Đoàn Trọng Nghĩa, Phan Xuân Minh Thịnh, Nguyễn Hoàng Duy Thanh</i>	65
	The incidence of postoperative deep vein thrombosis in gynecologic surgery patients at the Oncology Hospital of Ho Chi Minh city	
11.	Hóa trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn với phác đồ Platinum - Paclitaxel <i>Trần Đặng Ngọc Linh, Vũ Hải Hằng, Võ Đăng Hùng</i>	72
	Chemotherapy with Platinum - Paclitaxel regimen in treatment of recurrent, metastatic cervical cancer	
12.	Điều trị carcinôm thần kinh nội tiết ở cổ tử cung <i>Trần Đặng Ngọc Linh, Kim Sóc Khone, Giang Bửu Toàn, Phan Thị Hồng Đáng</i>	79
	Treatment result of neuroendocrine carcinoma of the cervix	

HUYẾT HỌC - TỔNG QUÁT

13.	Bệnh sợi: Cập nhật chẩn đoán và điều trị <i>Phạm Hùng Cường, Đoàn Văn Lâm</i>	86
-----	--	----

14. Báo cáo về hiệu quả và tính an toàn khi sử dụng Pembrolizumab trong điều trị ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu
Võ Đức Hiếu, Phạm Xuân Dũng, Nguyễn Văn Vĩnh, Diệp Bảo Tuấn, Lê Anh Tuấn..... 91
Preliminary evaluation of efficiency and safety of pembrolizumab among cancer patients in Ho Chi Minh City Oncology Hospital
15. Đặt buồng tiêm dưới da dưới hướng dẫn siêu âm
Phạm Đức Nhật Minh, Diệp Bảo Tuấn, Phạm Hùng Cường, Nguyễn Tuấn Hưng..... 95
16. Kết quả phẫu thuật u màng não vòm sọ tại Bệnh viện K
Nguyễn Minh Thuận, Nguyễn Đức Liên, Lê Văn Quảng 101
Results of surgery treatment convexity meningiomas at K Hospital
17. Đánh giá đáp ứng điều trị Lymphôm Không Hodgkin amidan giai đoạn sớm với phác đồ có Rituximab
Nguyễn Thị Trang Dung, Phan Minh Châu, Nguyễn Hồng Hải, Lưu Hùng Vũ..... 105
Evaluation to responsive treatment of primary Non Hodgkin Lymphoma amidan with Rituximab at HCM City Oncology Hospital
18. Kết quả ghi nhận đa ung thư nguyên phát tại Hải Phòng 2017 - 2019
Lê Minh Quang, Nguyễn Thanh Tùng, Trần Đức Linh, Trần Quang Hưng 122
19. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ u màng não nền sọ điều trị bằng dao gamma quay
Nguyễn Thanh Hùng, Phạm Cẩm Phương, Nguyễn Huyền Trang, Lê Thị Luyến..... 128
The magnetic resonance imaging characterization of skull base meningioma treated by rotating gamma knife
20. Liệu pháp tế bào tua miễn dịch trong điều trị ung thư
Nguyễn Phạm Thanh Nhân 133
Dendritic cells immunotherapy against cancer
21. Đánh giá kết quả điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa kèm đột biến gen MYC bằng phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện TP. HCM
Lưu Hùng Vũ 141
Evaluating the outcome of diffuse large B-CELL lymphoma accompanied by MYC gene mutation treated with R- CHOP regimen at HCM City Oncology Hospital
22. Tái tạo khuyết hổng sau cắt rộng bướu ác xương đầu trên xương đùi bằng phẫu thuật thay khớp nhân tạo kết hợp ghép xương đồng loại: Nhân 1 trường hợp
Lê Văn Thọ, Ngô Viết Nhuận & Cs 147
Allograft - prosthesis composite for reconstruction of bone defect after wide

- resection of malignant bone tumor in the proximal femur: A case report
23. Ung thư thứ phát sau điều trị
Nguyễn Thị Hoài Nga, Trần Văn Thuấn, Bùi Diệu và CS 154
24. Giá trị tiên lượng của phân nhóm tế bào lymphô T CD4+ trong ung thư:
Tổng quan y văn
Nguyễn Hoàng Quý..... 160
- Prognostic value of CD4 + T-Lymphocyte subsets in cancer: A review
25. Rối loạn nhịp trong điều trị ung bướu nội khoa
Nguyễn Hoàng Phú, Võ Thị Ngọc Diệp, Nguyễn Hoàng Quý 166
- Cancer treatment - induced arrhythmias in medical oncology

GIẢI PHẪU BỆNH - SINH HỌC PHÂN TỬ

26. Ung thư biểu mô nang dạng tuyến nguyên phát phổi: Báo cáo 09 trường hợp
bệnh tại Bệnh viện Phổi Trung Ương và đối chiếu y văn
Trần Thị Tuấn Anh, Đặng Thị Thúy Quỳnh, Lê Trung Thọ, Trần Thị Yến 170
- Primary adenoid cystic carcinoma of lung: Report 09 cases at National Lung
Hospital and review literature pathology Department - National Lung Hospital
27. Đánh giá tần suất đột biến NRAS trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng âm tính
với đột biến KRAS và BRAF
Vương Diệu Linh, Nguyễn Ngọc Quang, Trương Văn Long, Tạ Văn Tờ..... 175
- Evaluation of NRAS gene mutation in wildtype KRAS and BRAF colorectal cancers
28. Nghiên cứu tình trạng methyl hóa một số gen liên quan đến ung thư ở bệnh
nhân ung thư vú tại Bệnh viện K
Nguyễn Ngọc Quang, Vương Diệu Linh, Trương Văn Long, Tạ Văn Tờ..... 180
- Promoter methylation of cancer related genes in K Hospital's patients with breast
cancer
29. Tình hình nhiễm HPV nguy cơ cao và bất thường tế bào học cổ tử cung tại
Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh
Nguyễn Văn Thành, Thái Anh Tú, Âu Nguyệt Diệu, Phạm Hiếu..... 185
- High risk HPV infection and cervical cytological abnormalities

XẠ TRỊ - KỸ THUẬT PHÒNG XẠ

30. Khảo sát mức độ sai số do đặt bệnh cho bệnh nhân ung thư đầu cổ xạ trị bằng
kỹ thuật IMRT/VMAT dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) máy Truebeam tại
Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
Lâm Đức Hoàng, Nguyễn Thị Bích Hiền, Trần Thị Ngọc Thuận, Đỗ Thanh Hưng,

	<i>Tô Thanh Tông</i>	190
31.	Báo cáo ca lâm sàng: Ứng dụng hệ thống quang học giám sát bề mặt (OSMS) trong xạ trị ung thư vùng đầu cổ <i>Lâm Đức Hoàng, Nguyễn Thị Minh Linh, Nguyễn Kỳ Cường, Lê Khưu Duy Anh</i>	196
32.	Ứng dụng kỹ thuật PET/CT mô phỏng lập kế hoạch xạ trị ung thư tại Bệnh viện Bạch Mai <i>Mai Trọng Khoa, Vũ Hữu Khiêm, Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương, Trần Hải Bình, Phạm Văn Thái, Nguyễn Quang Hùng, Lê Chính Đại</i>	200
	Application of PET/CT simulation for radiotherapy planning at the Bach Mai Hospital	
33.	Khảo sát độ nhạy bức xạ năng lượng cao của Cassette CR, ứng dụng kiểm tra bộ chuẩn trực đa lá <i>Nguyễn Thị Minh, Nguyễn Tiến Quân</i>	208
	Survey of cassette CR response with high energy, applying check multi - leaf collimator	
34.	Kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng bằng xạ trị điều biến liều phối hợp hóa trị đồng thời <i>Phạm Nguyên Tường và cộng sự</i>	214
	Intensity - modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma	
35.	Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Xạ phẫu dao gamma quay trong điều trị đau dây V nguyên phát tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai <i>Đoàn Xuân Trường, Mai Trọng Khoa, Lê Văn Thịnh, Phạm Cẩm Phương, Nguyễn Quang Hùng, Phạm Văn Thái, Vương Ngọc Dương</i>	220
	Long-term safety and efficacy of rotating gamma knife surgery in 60 idiopathic trigeminal neuralgia patients study	
36.	Ứng dụng in 3D miếng bù mô trong xạ trị ung thư âm hộ <i>Nguyễn Thế Hiển, Phạm Thị Hồng Nga, Trần Đặng Ngọc Linh, Đặng Minh Tâm, Phan Thị Phương Minh</i>	228
	Custom 3D printed bolus for radiation therapy in vulvar cancer	
37.	Đánh giá ảnh hưởng của sự thay đổi thể tích bàng quang đến sai số cài đặt ở các bệnh nhân xạ trị ung thư vùng tiểu khung tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City <i>Nguyễn Văn Nam, Nguyễn Văn Hân, Trần Bá Bách, Đoàn Trung Hiệp</i>	235
	Evaluation of setup errors - induced variation of bladder volume in pelvis tumors radiotherapy at Vinmec times City International Hospital	

38.	Đánh giá sai số cài đặt bệnh nhân xạ trị VMAT các vùng giải phẫu khác nhau bằng hệ thống OBI tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City <i>Phạm Tuấn Anh, Nguyễn Văn Hân, Hà Ngọc Sơn, Nguyễn Trung Hiếu, Nguyễn Văn Nam, Chu Văn Dũng, Đoàn Trung Hiệp, Trần Bá Bách, Nguyễn Đình Long</i>	243
	Evaluation of setup errors in VMAT radiotherapy in different anatomical areas by the obi system at Vinmec times city International Hospital	
39.	Giới thiệu phương pháp xác định vị trí dừng của nguồn Ir ¹⁹² trong ống dẫn nguồn nhựa 6F trong lập kế hoạch xạ trị áp sát dưới hướng dẫn của ảnh MRI <i>Nguyễn Văn Pháp, Nguyễn Thị Mai Hương</i>	249
40.	Đánh giá đáp ứng sớm của ung thư vòm hầu với xạ trị bằng hình ảnh CONE-BEAM CT trong lúc xạ <i>Nguyễn Thị Bích Hiền, Lâm Đức Hoàng, Huỳnh Chí Long, Nguyễn Minh Linh, Nguyễn Kỳ Cương, Trần Lan Phương</i>	254
41.	Đánh giá hiệu quả của việc kết hợp lập kế hoạch xạ trị ngoài với xạ trị áp sát trong việc điều trị bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh <i>Ngô Trung Nghĩa, Nguyễn Hải Đăng</i>	259
42.	Đánh giá việc sử dụng nêm vật lý và nêm động trong việc lập kế hoạch xạ trị ung thư đầu cổ tại Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh <i>Ngô Trung Nghĩa, Đặng Văn Long</i>	262
	Evaluate using physical wedge and dynamic wedge on treatment planning for cancer of the head and the neck at Ho Chi Minh City Oncology Hospital	
43.	Tính toán che chắn đảm bảo an toàn bức xạ cho phòng máy gia tốc xạ trị năng lượng cao tại Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh <i>Nguyễn Trung Hiếu, Đặng Thị Minh Tâm, Nguyễn Thị Vân</i>	267
44.	So sánh kỹ thuật xạ trị 3DCRT và IMRT trong xạ trị ung thư cổ tử cung <i>Nguyễn Trung Hiếu, Hồ Hoàng Thân</i>	272
45.	Xạ hóa đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ <i>Cao Khả Châu, Phạm Nguyên Tường, Phan Cảnh Duy, Võ Thế Thọ, Nguyễn Tựu</i>	277
	Concurrent chemoradiotherapy in non - small cell lung cancer	
46.	Xạ trị 3D - CRT ba trường photon cho bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ <i>Lý Thế Hiển, Nguyễn Thị Cẩm Thu, Phan Hữu Thoại</i>	282
	Radiotherapy 3D - CRT with three photon fields for head and neck cancer patients	

DINH DƯỠNG - ĐIỀU DƯỠNG - CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

47. Những hiểu biết cần thiết cho điều dưỡng trước khi thực hiện Rituximab tiêm dưới da ở bệnh nhân u Lymphô không Hodgkin điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh
Mai Thanh Loan, Huỳnh Thị Hoàng Dung, Lưu Hùng Vũ, Phạm Xuân Dũng 289
Essential knowledge for nurses before performing rituximab by subcutaneous injection route in the patients with Non - Hodgkin's Lymphomas treated at HCM City Oncology Hospital
48. Đánh giá thực trạng chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư phế quản phổi điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên
Lê Thị Hoa, Trần Bảo Ngọc, Ngô Thị Tính 293
49. Kết quả điều trị cho bệnh nhân ung thư tại đơn vị Chăm sóc Giảm nhẹ Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam trong một năm (7/2017 - 8/2018)
Phan Vương Khắc Thái, Võ Thị Hồng Nhung, Nguyễn Hữu Lân và cộng sự 298
Treatment outcomes for patients at the palliative care unit, Pham Ngoc Thach hospital, Ho Chi Minh city, Viet Nam from 7/2017 to 8/2018
50. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú sau phẫu thuật
Nguyễn Phương Minh, Nguyễn Đức Thành, Ngô Thị Tính, Trần Bảo Ngọc 303
Evaluation quality of life breast cancer patients post - operative
51. Đánh giá hiệu quả của bài tập nuốt sau tái tạo toàn bộ lưỡi
Nguyễn Thị Phương Dung, Huỳnh Bích Thảo, Nguyễn Thị Thanh Tuyền, Trần Thị Như Ý 308
Evaluating the effectiveness of swallowing exercises following total tongue reconstruction
52. Khảo sát thực trạng kiến thức thực hành về tầm soát ung thư cổ tử cung người bệnh đến khám bệnh Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên
Nguyễn Đức Thành, Ngô Thị Tính, Trần Bảo Ngọc, Nguyễn Quang Hưng 311
53. Đánh giá chăm sóc điều dưỡng người bệnh xạ trị ung thư đầu - cổ tại Khoa Xạ trị Bệnh viện Vinmec Times City
Bồ Thị Minh Châm, Phạm Thị Quỳnh, Đoàn Trung Hiệp, Đậu Thị Cúc 316
Evaluation of nursing care for radiotherapy of head and neck cancer patients at radiotherapy department - Vinmec times City International Hospital
54. Nghiên cứu nhu cầu tư vấn của bệnh nhân ung thư tại Khoa Xạ trị Bệnh viện Đa Khoa Quốc Tế Vinmec Times City
Đậu Thị Cúc, Đoàn Trung Hiệp, Nguyễn Văn Đăng, Bồ Thị Minh Châm 322

Study of cancer patients' needs for consultation at radiotherapy department - Vinmec Times City international hospital	
55. Ứng dụng thang điểm báo động sớm NEWS trong đánh giá bệnh nhân nội trú <i>Dương Thị Ngọc Nhung, Nguyễn Kỳ Cương, Trần Nữ Hoàng Yến, Lê Thị Thu Oanh</i>	329
56. Khảo sát các triệu chứng, kiểm soát triệu chứng và hiệu quả kiểm soát triệu chứng trên bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển tại Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM <i>Nguyễn Thị Yến Linh, Busaba Somjaivong, Quách Thanh Khánh, Đặng Quỳnh Giao Vũ, Vũ Thái Hồng Khang, Hoàng Thị Mộng Huyền, Nguyễn Thị Hồng Yến, Phạm Thanh Huyền</i>	335
57. Ứng dụng phương pháp phân tích trở kháng điện sinh học (BIA) trong đánh giá tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư tại Khoa Dinh dưỡng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM <i>Lê Thị Thùy Trang, Nguyễn Thị Phương Trâm, Nguyễn Thị Duy Khang, Trần Thị Anh Tường</i>	343
58. Hoạt động dinh dưỡng tiết chế cho người bệnh nội trú và sự hài lòng của người bệnh về dịch vụ dinh dưỡng tiết chế tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh năm 2019 <i>Hoàng Thị Quý, Trần Thị Thùy Trang, Trần Thị Anh Tường, Nguyễn Thị Duy Khang, Trương Xuân Diễm Diễm</i>	354
A research was done to describe all activities of the nutrition and dietetic department in a cancer hospital and to evaluate the patient's satisfaction on these activities during 2019	

NGĂN ĐẠI DỊCH VIÊM GAN NGỪA ĐẠI HỌA UNG THƯ GAN

NGUYỄN CHẤN HÙNG¹, PHẠM XUÂN DŨNG², ĐẶNG HUY QUỐC THỊNH³,
TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH⁴ & PHAN THỊ HỒNG ĐỨC⁵

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 chậm chạp 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

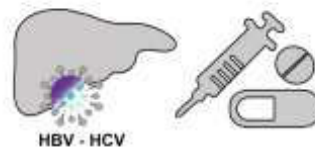
For 80% of all HCCs, infections with the viruses HCV, HBV are considered the root cause. New WHO data (2017) reveal that in 2015 an estimated 325 million people worldwide are living with chronic hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection. As a result, millions of people are at risk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

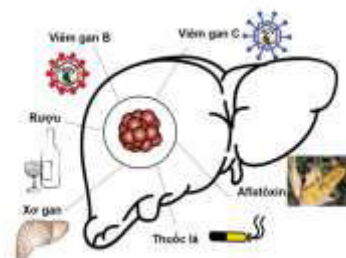
Gánh nặng toàn cầu

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



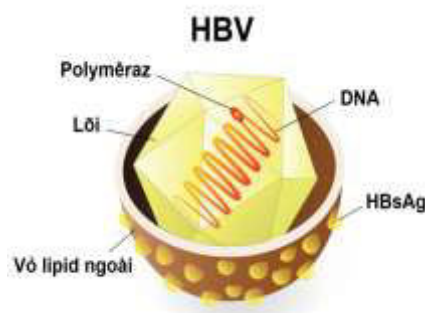
carcinôm đường mật trong gan 10-15% số ca và vài loại hiếm khác.

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 aflatoxin, nghiện rượu nặng, béo phì, hút thuốc lá và tiểu đường tít 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 aflatoxin, 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 lấp 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.

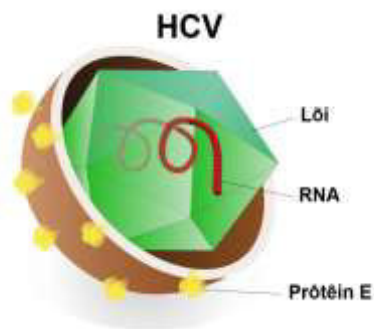
Các yếu tố làm tăng nguy cơ HCC ở những người nhiễm HBV

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

Aflatoxin, HBV và HCC. Việc tiêu thụ thức ăn nhiễm aflatoxin 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 aflatoxin. Aflatoxin B1 (AFB1) được xếp vào nhóm carcinôgen 1 liên hệ ung thư gan. Có sự trùng lấp 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 Aflatoxin cao thì nguy cơ HCC tăng gấp 30 - 60 lần.

Genotyp của HBV: 8 týp từ A đến H, thay đổi theo địa lý. Genotyp A và D vượt trội của Châu Âu, genotyp B và C nổi trội ở Châu Á... Người bệnh có genotyp 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, genotyp 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 Aflatoxin và HCV trên HCC còn phải cần nhiều nghiên cứu làm rõ.

Nhiễm cặp HBV - HCV

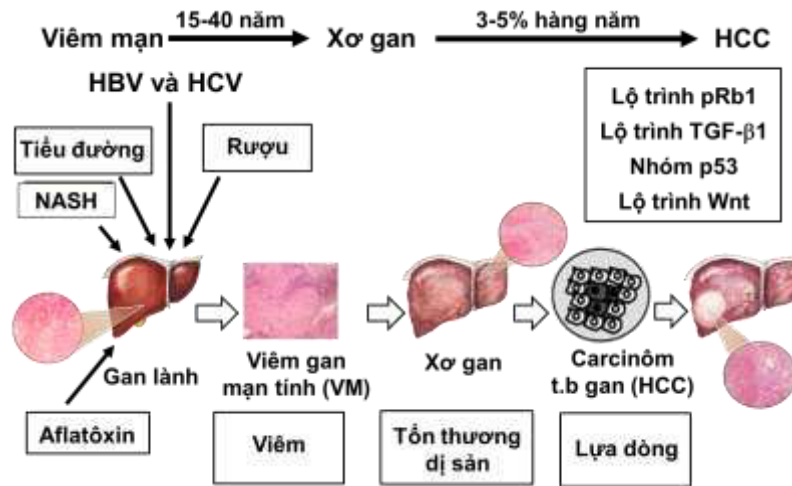
Nhiễm cặp HBV - HCV là tình huống lâm sàng phức tạp. Phỏng định toàn cầu có 1,13%. Nhiễm cặp tiến triển nhanh hơn nhiễm riêng HBV hoặc HCV; HCC cũng phát triển nhanh hơn. Trong tế bào bị nhiễm cặp, virút HCV sinh sôi lấn áp HBV. Hiện nhiễm cặp HBV, HCV chưa có hướng dẫn điều trị chuẩn. Có ghi nhận là 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 đáp ứng 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 vắc xin 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.

Vắc xin 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 vắc xin hiệu quả và an toàn.

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



Vắc xin là phương cách ngừa HBV hiệu quả nhất. WHO khuyến tất cả trẻ em nên được viêm vắc xin càng sớm càng tốt sau khi sinh, hay nhất trong vòng 24 giờ. Tiêm ngừa vắc xin 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 vắc xin ngừa viêm gan.

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

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

Vào năm 2016, 80% đủ liều vắc xin 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. Vắc xin 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 vắc xin 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 liên 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, nhưng vẫn còn những lỗ hổng.

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 khuyến 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 khuyến 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 phòng 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 cấp 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 khuyến 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 vắc xin 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. Ngày 7 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 vắc xin 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, et al: 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.

NHI - PHỤ KHOA - NIỆU

NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN III TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI TỪ 2015 - 2018

VŨ KIÊN¹, NGUYỄN HOÀNG LONG², NGUYỄN ĐỨC LONG², LÊ THÀNH CHUNG³, NGÔ MINH PHÚC³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn III tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2015 - 2018.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng: 42 bệnh nhân được chẩn đoán UTBT giai đoạn III tại khoa Ngoại Vú - Phụ khoa và được điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2015 - 2018.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Kết quả: Với 42 bệnh nhân UTBT giai đoạn III điều trị tại BV UBHN từ 2015 - 2018 có nhóm tuổi từ 60 - 69 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 50%, triệu chứng thường gặp là đau bụng và chướng bụng chiếm 76,2%. Nồng độ CA12.5 tăng cao ở hầu hết các trường hợp chiếm 85,7%. UTBM tuyến thanh dịch chiếm tỷ lệ cao nhất với 57,1%. Có tới 19,1% bệnh nhân chỉ phẫu thuật sinh thiết chẩn đoán. Sau 3 năm theo dõi có 26,2% số bệnh nhân có tái phát tại chỗ sau khi điều trị ổn định.

Kết luận: UTBT thường phát hiện ở giai đoạn muộn do đó hiệu quả điều trị còn thấp, do đó cần tích cực tuyên truyền, khám sàng lọc phát hiện sớm ung thư để nâng cao hiệu quả điều trị.

ABSTRACT

Review the clinical and para - clinical characteristics and treatment result of staged III ovarian cancer cases in Ha Noi Oncology Hospital from 2015 - 2018

Objective: Review the clinical and para - clinical characteristics and treatment result of staged III ovarian cancer cases in Ha Noi Oncology Hospital from 2015 - 2018

Research subject and method

Subject: 42 staged III ovarian cancer patients who were diagnosed and treated in Breast and Gynecologic Surgery Department, Ha Noi Oncology Hospital from year 2015 - 2018.

Method: Retrospective, descriptive study.

Result: In 42 staged III ovarian cancer patients of Ha Noi Oncology Hospital from year 2015 - 2018, the age group of 60 - 69 has the largest proportion with 50%. The frequent clinical symptoms are stomachache and distention, appeared in 76,2% of patients. Increasing of CA125 occurred in most of the cases - 85,7%. The epithelial adenocarcinoma has highest rate, with 57,1%. There was 19,1% of patients who received the

¹ TS. Khoa Ngoại Vú - Phụ Khoa - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

² ThS.BS. Khoa Ngoại Vú - Phụ Khoa - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

³ BS. Khoa Ngoại Vú - Phụ Khoa - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

surgery for diagnostic biopsy only. After 3 years of following-up, the local recurring rate is 26,2% in stable post-treatment patients.

Conclusion: Ovarian cancer is usually detected in advanced stages so the treatment outcome is not encouraging. Therefore, propaganda on ovarian cancer and screening must be performed more often in order to improve the treatment outcome.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là một trong những loại ung thư phụ khoa hay gặp ở phụ nữ Việt Nam cũng như ở nhiều nước khác trên thế giới, chỉ sau UT vú và UT cổ tử cung. UTBT thường phát hiện muộn, do vậy hiệu quả điều trị còn thấp. Ngay tại Mỹ thì hầu hết các trường hợp UTBT lúc được chẩn đoán đã ở giai đoạn muộn (70 - 75% ở giai đoạn III). Tỷ lệ sống 5 năm đối với UTBT giai đoạn I và giai đoạn II khoảng 60 - 70%, còn ở giai đoạn III tùy thuộc vào sự thành công của phẫu thuật và hóa chất. Nhìn chung khoảng 20 - 50% ở giai đoạn III và 5% ở giai đoạn IV.

Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội nhiều năm tiếp nhận, điều trị bệnh nhân UTBT, trong đó giai đoạn thường gặp là giai đoạn III. Tuy vậy chưa có một nghiên cứu đầy đủ nào về bệnh lý UTBT trên phương diện lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị. Trước tình hình đó chúng tôi thực hiện đề tài: "Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn III tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2015 - 2018" với các mục tiêu:

1- Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong ung thư buồng trứng giai đoạn III tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2015 - 2018.

2- Đánh giá kết quả điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn III.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán UTBT giai đoạn III tại khoa Ngoại Vú - phụ khoa và được điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2015 - 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được phẫu thuật tại khoa ngoại Vú Phụ Khoa, được chẩn đoán UTBT giai đoạn III. Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật: Ung thư biểu mô buồng trứng. Sau khi phẫu thuật bệnh nhân được điều trị hỗ trợ đầy đủ tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Được phẫu thuật chẩn đoán UTBT ở bệnh viện khác. Bệnh nhân sau khi phẫu thuật tại khoa Ngoại

Vú Phụ khoa, không điều trị hỗ trợ hoặc điều trị hỗ trợ tại cơ sở khác. Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật không phải Ung thư biểu mô buồng trứng. Mắc các bệnh nội khoa nguy hiểm hoặc bệnh ung thư kèm theo. Kế hoạch điều trị: Bệnh nhân được chẩn đoán K buồng trứng với giải phẫu bệnh ung thư biểu mô buồng trứng qua đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung toàn bộ + 2 phần phụ + mạc nối lớn + lấy tổ chức di căn ổ bụng tối đa trong điều kiện thuận lợi hoặc phẫu thuật công phá u tối đa. Bệnh nhân được điều trị hóa chất hỗ trợ đầy đủ sau phẫu thuật, một số phác đồ hóa chất thường dùng là: palitaxel + cisplatin, Gemcitabin, PAC - I.

Mẫu và phương pháp chọn mẫu.

Tính cỡ mẫu theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện. Trên thực tế chúng tôi thu được 42 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn từ năm 2015 - 2018.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 02/ 2018 - 10/2018, tại khoa Ngoại Vú - Phụ khoa bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu và được xử lý bằng các thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 16.0. Mức ý nghĩa thống kê được xác lập khi $p \leq 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $57,6 \pm 6$. Tuổi nhỏ nhất trong nghiên cứu là 41 tuổi, tuổi lớn nhất là 73 tuổi. Bệnh nhân trong nhóm tuổi 60 - 69 chiếm tỉ lệ cao nhất, lên đến 50%. Không có bệnh nhân nào dưới 40 tuổi và chỉ có một bệnh nhân trên 70 tuổi chiếm 2,4%.

Tuổi	Số BN	Tỉ lệ %
< 40	0	0
40 - 49	5	11,9
50 - 59	15	35,7
60 - 69	21	50
>70	1	2,4
Tổng	42	100

Các triệu chứng thường gặp

Triệu chứng	Số BN	Tỉ lệ %
Đau bụng- chướng bụng	32	76,2
Mệt mỏi, sụt cân	6	14,3
Tức ngực- khó thở	3	7,1
Không triệu chứng	1	2,4
Tổng	42	100

Triệu chứng hay gặp nhất để bệnh nhân đi khám bệnh là đau bụng - chướng bụng chiếm 76,2%. Chỉ có 1 bệnh nhân tình cờ phát hiện bệnh khi đi khám sức khỏe định kỳ chiếm 2,4%.

Nồng độ CA - 12.5 trước điều trị

Nồng độ CA 125	Số BN	Tỷ lệ %
≤ 35 U/ml	6	14,3
>35 U/ml	36	85,7
Tổng	42	100

Hầu hết các trường hợp đều có nồng độ CA - 12.5 tăng tại thời điểm chẩn đoán bệnh, chiếm 85,7%.

Kích thước khối u

Kích thước u	Số BN	Tỷ lệ %
< 10cm	11	26,2
>10cm	31	73,8
Tổng	42	100

Khối u có kích thước lớn >10cm chiếm tỷ lệ cao với 73,8%.

Giải phẫu bệnh

Mô bệnh học	Số BN	Tỉ lệ %
UTBM tuyến thanh dịch	24	57,1
UTBM tuyến nang nhày	9	21,4
UTBM dạng nội mạc	4	9,5
Thể khác	5	12
Tổng	42	100

UTBM tuyến thanh dịch chiếm tỷ lệ cao nhất với 57,1%, UTBM tuyến nang nhày chiếm 21,4%. Các thể ít gặp chỉ chiếm 12% số các trường hợp.

Đánh giá kết quả điều trị

Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật	Số BN	Tỷ lệ %
Cắt tử cung toàn bộ + 2 phần phụ + mạc nối lớn	20	47,6
Cắt u hay 1 phần u	14	33,3
Sinh thiết chẩn đoán	8	19,1
Tổng	42	100

80,9% bệnh nhân được phẫu thuật cắt được ít nhất 1 phần u, trong đó có 47,6% các bệnh nhân được phẫu thuật triệt để. 19,1% bệnh nhân chỉ phẫu thuật sinh thiết chẩn đoán.

Tỷ lệ tái phát, di căn

Tình trạng hiện tại	Số BN	Tỷ lệ %
Không tái phát, di căn	22	52,3
Tái phát	11	26,2
Di căn	4	9,5
Cả tái phát và di căn	5	12
Tổng	42	100

52,3% số bệnh nhân được theo dõi sau điều trị chưa phát hiện tái phát, di căn. 26,2% số bệnh nhân có tái phát tại chỗ sau khi điều trị ổn định.

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 57,6 ± 6. Theo David G. Mutch và cộng sự năm 2007 khi nghiên cứu trên 99 bệnh nhân UTBM buồng trứng thì độ tuổi trung bình 59 tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 38 tuổi, tuổi lớn nhất là 85 tuổi. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự với các tác giả trên. Về tỷ lệ nhóm tuổi: chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm nghiên cứu là nhóm từ 60 - 69 tuổi chiếm 50%. Nhóm tuổi 50 - 59 chiếm 35,7%. Theo nghiên cứu của Vũ Văn Vũ (2012) khi phân tích đặc điểm độ tuổi của những bệnh nhân UTBMBT tái phát di căn, nhóm tuổi 51 - 60 là phổ biến nhất, chiếm tỷ lệ 45,5%^[8]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Sang và cộng sự (2012) tại bệnh viện K, nhóm tuổi 46 - 50 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất (33%).

Các triệu chứng thường gặp

Triệu chứng nổi trội để bệnh nhân đi khám là đau bụng và thấy bụng chướng lên, chỉ có 1 trường hợp

bệnh được phát hiện khi đi khám sức khỏe định kỳ. Theo tác giả La Chí Hải ghi nhận sờ thấy khối u ổ bụng là 13/22 trường hợp và tràn dịch ổ bụng là 1/22 trường hợp. Tác giả Trần Thị Vân Anh ghi nhận khối u hạ vị có tỷ lệ 92%, đau tức vùng hạ vị là 44%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trong nước về các triệu chứng thường gặp của UTBT.

Nồng độ CA 12.5 trước điều trị

Theo ghi nhận của chúng tôi, nồng độ CA 125 cao ở ung thư buồng trứng chiếm tỷ lệ 85,7%. So với các tác giả trong nước: Nguyễn Văn Định, Trịnh Tiến Đạt thì chỉ số CA 125 >35 UI/ml xấp xỉ 80% ở số bệnh nhân có ung thư biểu mô buồng trứng^[11]. Theo tác giả Olt và cs thì CA 125 có thể hỗ trợ trong việc đánh giá, tuy nhiên cần hiểu biết về sự giới hạn của những chất đánh dấu này. Nồng độ cao duy trì của CA 125 xảy ra ở hơn 80% các trường hợp ung thư biểu mô buồng trứng không tiết dịch nhầy nhưng chỉ xảy ra ở 1% dân số chung. Ở những phụ nữ sau mãn kinh với khối u vùng chậu, nồng độ CA 125 trong huyết thanh >35UI/ml tiên đoán ác tính trong 75% các trường hợp.

Kích thước khối u

Theo La Chí Hải nghiên cứu trên 22 trường hợp UTBT, u có đường kính >10cm có 12 trường hợp và u có đường kính < 10cm có 10 trường hợp. Chúng tôi ghi nhận u có đường kính >10cm chiếm tỷ lệ cao là 73,8%^[10].

Giải phẫu bệnh

Chúng tôi ghi nhận UTBT tuyến thanh dịch có nhiều nhất trong nhóm này (57,1%), sau đó là UTBT tuyến nang nhày (21,4%) và UTBT dạng nội mạc tử cung (9,5%), các loại mô học khác chỉ có 12%. Tác giả Trần Quang Thuận ghi nhận các tỷ lệ của các loại u biểu mô ác tính là UT tuyến thanh dịch (20%), UTBT tuyến nang nhày (19,8%), UT dạng nội mạc tử cung ác (20%). Các tác giả Scully R.E., Young R.H., Russel P., Berek J.S. đều ghi nhận UT tuyến thanh dịch chiếm đa số với tỷ lệ từ 40 - 75% ung thư biểu mô buồng trứng^[12]. Số liệu của nhiều tác giả đều thống nhất là trong nhóm u biểu mô ác tính thì UT tuyến thanh dịch nhiều nhất, kế đến là UT tuyến nang nhày, đứng thứ ba là u dạng nội mạc tử cung ác tính.

Đánh giá kết quả điều trị

Phương pháp phẫu thuật

Trong nghiên cứu, 20 trường hợp UTBT được phẫu thuật triệt để là cắt TCTP + 2 phần phụ + mạc nối lớn có hoặc không lấy hạch chiếm tỷ lệ 47,6%, cắt u hay một phần u chiếm tỷ lệ 33,3%, chỉ đánh giá và sinh thiết chiếm tỷ lệ 19,1%. Tác giả Gungor M. và cs trong một nghiên cứu nhằm đánh giá lợi ích về thời gian sống của phẫu thuật cắt bỏ triệt căn ở các bệnh nhân UTBT tái phát và so sánh kết quả phẫu thuật với

riêng điều trị hoá chất cho thấy rằng phẫu thuật cắt triệt căn cải thiện hơn nữa thời gian sống của bệnh nhân UTBT.

Tỷ lệ tái phát, di căn

Theo tác giả Nguyễn Thị Ngọc Phượng, tái phát sau điều trị sớm nhất là 8 tháng, muộn nhất là 21 tháng, loại mô học chủ yếu là carcinôm tuyến thanh dịch, carcinôm tuyến nang nhày. Theo nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tái phát sau điều trị là 47,7%, tái phát sớm nhất là 6 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tái phát thấp hơn 1 số nghiên cứu khác có thể do thời gian nghiên cứu chưa đủ dài, có bệnh nhân mới theo dõi được 6 tháng.

KẾT LUẬN

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 57,6 ± 6. Triệu chứng thường gặp của bệnh nhân UTBT giai đoạn III là đau bụng, chướng bụng chiếm 76,2%. 85,7% các bệnh nhân có nồng độ CA 12.5 tăng hơn so với giá trị bình thường. UTBT tuyến thanh dịch và UTBT tuyến nang nhày chiếm tỷ lệ lớn lần lượt 57,1% và 21,4%. Phẫu thuật triệt để: cắt tử cung toàn bộ, 2 phần phụ, mạc nối lớn chỉ chiếm 47,6%. 47,7% số bệnh nhân được tái phát, di căn ở bệnh nhân UTBT giai đoạn III.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đào Tiến Lục, Nguyễn Văn Hiếu (2010), Ung thư buồng trứng. Điều trị phẫu thuật bệnh Ung thư, Nhà xuất bản Y học, tr.346 - 355.
2. Nguyễn Đức Phúc (2010), Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn III bằng phẫu thuật kết hợp với hóa trị liệu, Luận án tiến sỹ. Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Hippisley - Cox J. and Coupland C. (2012). Identifying women with suspected ovarian cancer in primary care: derivation and validation of algorithm. Bmj, 344, d8009.
4. Atlanta G. (2014). American Cancer Society. Cancer Facts Fig 2014.
5. Jelovac D. and Armstrong D.K. (2011). Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin, 61(3), 183 - 203.
6. Nguyễn Văn Tuyên, Lê Thị Vân (2012). Hình ảnh lâm sàng và kết quả điều trị ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn FIGO IIIC bằng phẫu thuật kết hợp với hóa trị tại bệnh viện K. Tạp chí Ung thư học Việt Nam số 2-2012, tr 239 - 250.
7. Vũ Văn Vũ, (2012). Hóa trị bước sau ung thư buồng trứng tiến xa bằng Doxorubicin bọc Lipoxom Pegynat hóa. Tạp chí ung thư học Việt Nam số 4 - 2012, tr 405 - 413.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN PHƯƠNG PHÁP CẮY HẠT PHÓNG XẠ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

MAI TRỌNG KHOA¹, PHẠM CẨM PHƯƠNG¹, PHẠM VĂN THÁI¹, NGUYỄN DUY ANH¹, PHẠM THỊ LEN¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng và tính an toàn phương pháp cấy hạt phóng xạ điều trị ung thư tuyến tiền liệt tại Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định là ung thư tuyến tiền liệt bằng mô bệnh học, giai đoạn T1-2N0M0 được điều trị bằng phương pháp cấy hạt phóng xạ tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5/2015 đến tháng 5/2019.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Kết quả nghiên cứu: Kết quả nghiên cứu 08 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được điều trị cấy hạt phóng xạ I-125. Bệnh giai đoạn T2a chiếm 50%, giai đoạn T2b chiếm 37,5%, giai đoạn T2c chiếm 12,5%. Liều I-125 điều trị là 145Gy. Kết quả theo dõi sau 03 tháng cho thấy giá trị PSA toàn phần trung bình giảm từ $25,1 \pm 8,9$ ng/ml xuống còn $1,6 \pm 1,2$ ng/ml; 100% các khối u đáp ứng hoàn toàn sau điều trị. Không có BN nào có biến chứng trầm trọng.

Kết luận: Phương pháp cấy hạt phóng xạ I-125 là kỹ thuật mới, có hiệu quả điều trị cao, rất ít biến chứng, là một trong những lựa chọn tốt cho các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn khu trú.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt, cấy hạt phóng xạ, iodine - 125.

ABSTRACT

Preliminary evaluation of efficacy and safety for permanent radioactive seed implant method in prostate cancer treatment at Bach Mai Hospital

Aims: To evaluate the response rate and safety of permanent radioactive seed implant method for prostate cancer treatment at Bach Mai hospital.

Subjects: Prostate cancer patients stage T1 - 0002N0M0, who had been confirmed by histopathology were treated with permanent radioactive seed implant method at the Nuclear medicine and Oncology center, Bach Mai Hospital from May 2015 to May 2019.

Methods: Descriptive, cross-sectional, retrospective study.

Results: Total of 08 prostate cancer patients were treated with I-125 radioactive seed implant. Stage T2a disease accounted for 50%, interval T2b accounted for 37.5%, stage T2c accounted for 12.5%. The dose of I - 125 is 145Gy. Follow-up results after 3 months showed that the average PSA index decreased from 25.1 ± 8.9 ng/ml to 1.6 ± 1.2 ng/ml; 100% of tumors shrunked completely. No serious complications were reported.

Conclusion: I-125 radioactive seed implant method is a new technique, highly effective treatment with mild and rare side effects. This is one of the good options for patients with localized stage prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, radioactive seed implant, iodine - 125.

¹ Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt là một dạng của ung thư phát triển trong tuyến tiền liệt, một tuyến trong hệ sinh dục nam. Ung thư tuyến tiền liệt thường phát triển chậm, tuy nhiên, có những trường hợp ung thư di căn sang các bộ phận khác của cơ thể, đặc biệt là vào xương và các hạch bạch huyết. Ung thư tuyến tiền liệt có thể gây đau và khó khăn trong việc đi tiểu, quan hệ tình dục, hoặc rối loạn chức năng cương dương. Tỷ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt khác nhau đối với các vùng trên toàn thế giới. Theo GLOBOCAN 2018 ước tính có tới 1,3 triệu trường hợp mới mắc ung thư tuyến tiền liệt và 359.000 bệnh nhân tử vong vì căn bệnh này. Xếp hạng thứ 2 trong các bệnh ung thư thường gặp và hàng thứ 5 gây tử vong vì ung thư ở nam giới. Tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt cao nhất ở Châu Mỹ, Bắc và Tây Âu, Úc và New Zealand.

Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt ngày càng tăng và tỷ lệ tử vong cũng rất cao. Theo dữ liệu GLOBOCAN 2018, hàng năm ước tính có khoảng 3959 ca mới mắc, nhưng có tới 1873 ca tử vong. Tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới là 8,4/100.000 dân, tỷ lệ chết là 3,7/100.000 dân. Ung thư tuyến tiền liệt đứng thứ 6 về tỉ lệ mắc.

Việc lựa chọn phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, thang điểm Gleason, thời gian kỳ vọng sống. Các biện pháp điều trị bao gồm: Phẫu thuật, xạ trị chiếu ngoài, cấy hạt phóng xạ, nội tiết, hóa chất. Với các bệnh nhân giai đoạn còn sớm (T1,2N0M0), biện pháp điều trị kinh điển là phẫu thuật. Tuy nhiên nhược điểm của phương pháp này là có thể gây ra biến chứng rối loạn chức năng tình dục, làm ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh. Phương pháp cấy hạt phóng xạ bằng I - 125 là một kỹ thuật cao, đưa nguồn phóng xạ vào trực tiếp tổn thương, liều xạ trị sẽ tập trung chủ yếu ở đích điều trị nên sẽ hạn chế ảnh hưởng tổ chức lành xung quanh, giảm được tác dụng phụ so với xạ trị chiếu ngoài, trong khi bảo tồn được tuyến tiền liệt và có thể giúp tránh được biến chứng tổn thương thần kinh cương dương. Hiện nay, kỹ thuật này đã được ứng dụng tại các nước phát triển trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt nguy cơ thấp và trung bình ở giai đoạn chưa di căn hạch, chưa di căn xa. Tại Việt Nam, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai là nơi đầu tiên triển khai ứng dụng kỹ thuật này từ năm 2015. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có báo cáo đầy đủ về hiệu quả và các tác dụng phụ của phương pháp điều trị của tất cả các bệnh nhân đã thực hiện kỹ thuật này. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu:

Đánh giá đáp ứng và tính an toàn phương pháp cấy hạt phóng xạ điều trị ung thư tuyến tiền liệt tại bệnh viện Bạch Mai.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

08 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư tuyến tiền liệt bằng mô bệnh học, giai đoạn T1-2N0M0 được điều trị bằng phương pháp cấy hạt phóng xạ tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5/2015 đến tháng 5/2019.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt → Đánh giá bệnh ở giai đoạn T1-T2 theo bảng phân loại TNM theo UICC (Union for International Cancer Control), đánh giá độ mô học theo thang điểm Gleason ≤ 6 , đánh giá toàn trạng theo thang ECOG ở mức 0 - 1 → Chỉ định cấy hạt phóng xạ I-125 với kế hoạch xạ trị thỏa mãn khối u chịu liều điều trị tối thiểu là 145Gy → theo dõi và đánh giá sau 01, 03, 06 tháng đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST (xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, đông máu cơ bản, chỉ điểm khối u PSA toàn phần/tự do, chụp MRI tiểu khung).

Quy trình cấy hạt phóng xạ I-125

- Chuẩn bị bệnh nhân trước điều trị:

Bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm đánh giá tình trạng khối u cũng như đánh giá tình trạng toàn thân.

Bác sỹ y học hạt nhân, bác sỹ xạ trị ung thư, bác sỹ gây mê khám bệnh nhân và kết luận: bệnh nhân có chỉ định điều trị bằng phương pháp cấy hạt phóng xạ.

Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân được giải thích kỹ về tình trạng bệnh, quy trình điều trị và thời gian điều trị, tiên lượng.

Tối trước ngày làm thủ thuật ăn nhẹ và sử dụng thuốc thụt tháo theo hướng dẫn.

Không ăn hay uống bất kỳ thứ gì sau 12 giờ đêm trước ngày thực hiện thủ thuật.

Sáng hôm làm thủ thuật: không ăn sáng.

BN có thể uống thuốc nhưng chỉ dùng một vài ngụm nước.

- Tính liều phóng xạ I-125 điều trị:

Liều xạ đối với thể tích lập kế hoạch PTV: 108 - 110Gy.

- Mục tiêu kế hoạch xạ trị:

Thể tích đích lâm sàng (Clinical Target Volume, CTV):

+ $V100_{CTV}$ (tỷ lệ phần trăm thể tích CTV nhận được liều điều trị) $\geq 95\%$.

+ $V150_{CTV}$ (tỷ lệ phần trăm thể tích CTV nhận được 150% liều điều trị) $\leq 50\%$.

+ $D90_{CTV}$ (liều bao phủ trên 90% thể tích CTV) > liều chỉ định

- Trực tràng:

+ $D2cc_{rectum}$ (liều tối thiểu trong $2mm^3$ thể tích trực tràng bị chiếu xạ) < liều chỉ định.

+ $D0.1cc_{rectum}$ (liều tối thiểu trong $0,1mm^3$ thể tích trực tràng bị chiếu xạ) < 200Gy.

- Niệu đạo:

+ $D10\%_{urethra}$ (liều tối thiểu trong 10% niệu đạo đoạn tiền liệt) < 150% liều chỉ định.

+ $D30\%_{urethra}$ (liều tối thiểu trong 10% niệu đạo đoạn tiền liệt) < 130% liều chỉ định.

- Tiến hành điều trị:

Cấy hạt I-125 được thực hiện trong phòng mổ đảm bảo yêu cầu nghiêm ngặt về chống nhiễm khuẩn.

Vệ sinh sạch sẽ da vùng tầng sinh môn.

Kiểm tra lại ống hậu môn, thắt tháo sạch đại trực tràng lần nữa (nếu cần).

Bác sỹ gây tê/ gây mê thăm khám trước thủ thuật.

Đo rà ô nhiễm phóng xạ trước cấy hạt.

Gây mê (hoặc gây tê tùy từng bệnh nhân cụ thể).

Cấy hạt phóng xạ dưới hướng dẫn của siêu âm đầu dò đặt tại trực tràng: Xác định vị trí, ranh giới, hình dạng, thể tích u. Sau đó cấy hạt I-125 theo đúng vị trí đã lập kế hoạch trước đó.



Hình 1. Giường điều trị và máy siêu âm chuyên dụng



Hình 2. hệ thống giá đỡ và ma trận



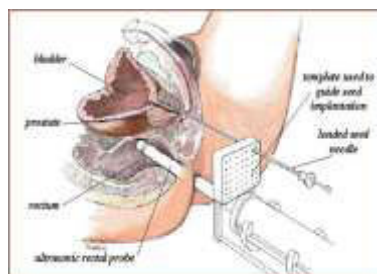
Hình 3. Kim cấy hạt phóng xạ



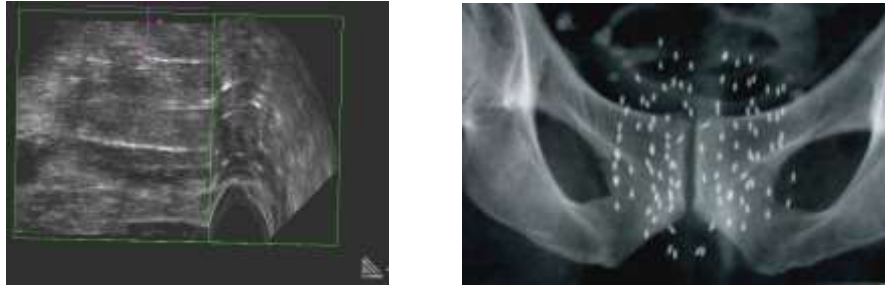
Hình 4. Chuẩn bị kim cấy hạt phóng xạ



Hình 5. Các Bác sỹ, Kỹ sư Trung tâm YHHN - UB BV. Bạch mai đang tiến hành cấy hạt phóng xạ cho bệnh nhân theo kế hoạch đã lập



Kiểm tra lại vị trí hạt bằng siêu âm ngay sau cấy hạt cuối cùng khi đầu dò siêu âm vẫn trong trực tràng.



Hình 6. Hình ảnh kiểm tra sau cấy hạt phóng xạ trên siêu âm và XQ thường quy

Chụp X-quang kiểm tra vị trí hạt I-125 đã cấy ngay tại phòng mổ.

Bệnh nhân được soi bàng quang kiểm tra sau cấy hạt.

Đo rà ô nhiễm phóng xạ.

Xử lý số liệu: Theo chương trình SPSS 15.0.

Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	n	%
Tuổi trung bình	68,5 ± 8,8	
Tiền sử xạ trị tiểu khung trước đây	0/8	0
Giai đoạn bệnh theo TNM	T2a	4/8 50
	T2b	3/8 37,5
	T2c	1/8 12,5
Điểm toàn trạng ECOG	ECOG 0	7/8 87,5
	ECOG 1	1/8 12,5
Điểm Gleason	6 điểm	6/8 75
	7 điểm	2/8 25

Nhận xét: Trong số 08 bệnh nhân độ tuổi trung bình là 68,5, tuổi thấp nhất 54, tuổi cao nhất 80; 76,7%. Không bệnh nhân nào trong số này có tiền sử từng xạ trị trước đây. Chiếm đa số các bệnh nhân bệnh ở giai đoạn T2a, bệnh ở giai đoạn T2b chiếm 37,5%, bệnh ở giai đoạn T2c chiếm 12,5%. Có 87,5% bệnh nhân toàn trạng tốt, chỉ 12,5% bệnh nhân chỉ số toàn trạng ở mức ECOG 1. Sau khi sinh thiết u tuyến tiền liệt thì 75% bệnh nhân điểm Gleason là 6, còn 25% bệnh nhân có điểm Gleason là 7.

Bảng 2. Các chỉ số xét nghiệm và các thông số trước điều trị I - 125

Chỉ số	Giá trị trung bình	Max	Min
PSA toàn phần	18,7 ± 10,1	31,5	2,4
PSA tự do	2,7 ± 1,8	5,7	0,3

Thể tích điều trị (cm ³)	28,8 ± 2,6	32	25
Liều I-125 (Gy)	145 Gy		
Số hạt cấy	63,6 ± 8,9	73	45
Số kim sử dụng	20,6 ± 2,6	24	17

Nhận xét: Thể tích tuyến tiền liệt điều trị trung bình là 28,8cm³, số hạt đã cấy trung bình 63,6 hạt, số kim đã dùng trung bình 20,6 kim.

Bảng 3. So sánh kết quả PSA tự do/ toàn phần trước và sau điều trị

Chỉ tiêu	Trước điều trị	Sau điều trị 1 tháng	Sau điều trị 3 tháng
Giá trị PSA toàn phần (ng/ml)	25,1 ± 8,9	9,5 ± 4,7	1,6 ± 1,2
Giá trị PSA tự do (ng/ml)	4,4 ± 1,8	1,8 ± 1,3	0,3 ± 0,4

Nhận xét: trước điều trị có 7 bệnh nhân có chỉ số PSA tăng với giá trị trung bình là 25,8ng/ml; sau điều trị 3 tháng giảm còn 1,7ng/ml.

Bảng 4. Tác dụng phụ sau điều trị (n = 10)

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ%
Nhiễm trùng tầng sinh môn	0	0
Viêm trực tràng	0	0
Viêm bàng quang-niệu quản	0	0
Rối loạn cương dương	0	0
Bí tiểu	0	0

Nhận xét: Trong quá trình điều trị không xảy ra biến chứng ở bất kỳ bệnh nhân nào.

BÀN LUẬN

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình là 69 tuổi. So sánh với nghiên cứu của tác giả Simon Zuber hay của tác giả Sayo Maki thì đây cũng là độ tuổi hay gặp phải bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới^[4,5].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không có bệnh nhân nào ở giai đoạn T1. Trong khi đó tác giả Simon Zuber thấy có 84,6% bệnh nhân ở giai đoạn bệnh T1 trong nghiên cứu của ông. Điều này có thể là do tâm lý chủ quan, ngại đi khám sức khỏe định kỳ và cũng như sàng lọc yếu tố nguy cơ bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở các bệnh nhân Việt Nam. Nên nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh đều ở giai đoạn T2. Cũng so sánh với nghiên cứu của tác giả nói trên thì độ mô học Gleason 6 điểm gặp chủ yếu, trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ bắt gặp là 75% còn của tác giả Simon Zuber là 98%.

Bệnh ung thư tuyến tiền liệt là một trong các bệnh ung thư có tốc độ tiến triển chậm, nên khi phát hiện ra bệnh hầu hết các bệnh nhân toàn trạng còn khá tốt. Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả thấy rằng các bệnh nhân đều có thể tự sinh hoạt cá nhân hàng ngày bình thường.

Thể tích điều trị trung bình của các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được cấy hạt phóng xạ I-125 tại Bạch Mai là $28,8 \pm 2,6\text{cm}^3$. Thể tích này lớn hơn so với thể tích điều trị trung bình trong nghiên cứu của tác giả Simon Zuber điều này phù hợp với bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn muộn hơn phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Simon Zuber^[4].

Chúng tôi tiến hành xạ trị cho các bệnh nhân với kế hoạch liều xạ là 145Gy. Nghiên cứu của tác giả Simon Zuber có liều xạ trung bình là $185,5 \pm 6,7\text{Gy}$, liều thấp nhất là 159,8Gy. Trước khi tiến hành nghiên cứu này, chúng tôi đã nghiên cứu nhiều tài liệu trên thế giới và thấy rằng tùy từng cơ sở điều trị liều xạ trị cũng khác nhau, nhưng về hiệu quả lại không có sự khác biệt lớn^[5-9]. Chúng tôi quyết định sử dụng liều xạ trị 145Gy cho các bệnh nhân việc này vẫn đảm bảo hiệu quả (được thể hiện qua các kết quả theo dõi phía dưới) mà còn đảm bảo an toàn và tiết kiệm được chi phí điều trị do tiết kiệm được số hạt cấy, số kim sử dụng^[3,5,6,9].

Khi so sánh kết quả xét nghiệm sau 3 tháng điều trị với kết quả ban đầu cho thấy, 87,5% bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có chỉ số PSA cao trước điều trị nhưng sau điều trị cấy hạt phóng xạ đã giảm. Chỉ số PSA tự do/ toàn phần trung bình trước điều trị là $(25,1 \pm 8,9) / (4,4 \pm 1,8)\text{ng/ml}$ sau 3 tháng điều trị đã giảm xuống $(1,6 \pm 1,2) / (0,3 \pm 0,4)\text{ng/ml}$. Còn với 01 bệnh nhân

chỉ số PSA không tăng trước điều trị chúng tôi đánh giá đáp ứng điều trị qua chụp phim MRI tiểu khung sau điều trị thấy rằng bệnh đáp ứng hoàn toàn với liệu pháp cấy hạt phóng xạ. Tuy nhiên vì số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi còn ít nên kết quả ban đầu này có thể không hoàn toàn chính xác để phản ánh hiệu quả của phương pháp điều trị cấy hạt phóng xạ I-125. Nhưng các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là trên 80%, mặt khác tỉ lệ sống 5 năm không bệnh khoảng 80% bệnh nhân^[4-9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, quá trình điều trị nội viện khi cấy hạt phóng xạ I-125 không xảy ra biến chứng ở bất kỳ bệnh nhân nào. Không những vậy, đánh giá sau điều trị 3 tháng các triệu chứng lâm sàng của 8 bệnh nhân (tiểu buốt, tiểu dắt...) đều cải thiện đáng kể.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 08 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được cấy hạt phóng xạ I-125 với liều 145Gy tại Bệnh viện Bạch Mai, kết quả sau 3 tháng điều trị cho thấy cả 08 bệnh nhân đều đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị này. Không bệnh nhân nào gặp phải biến chứng nghiêm trọng sau điều trị.

Bước đầu đánh giá đây là một phương pháp điều trị có hiệu quả cao, an toàn và đảm bảo chất lượng cuộc sống tốt cho các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt khi được điều trị bằng phương pháp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2010), Hướng dẫn thực hành chẩn đoán bệnh ung thư, chẩn đoán và điều trị ung thư tiền liệt tuyến, nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2012), Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học), nhà xuất bản Y học.
3. ACR-ASTRO (2010). Practice Guideline for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. American College of Radiology, American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, American Brachytherapy Society. Resolution.
4. Simon Zuber, Susan Wei, Dieter Baaske, et al (2015). "Iodine - 125 seed brachytherapy for early stage prostate cancer: a single-institution review", Radiation Oncology, 2015.
5. Sayo Maki, Yoshiyuki Itoh, Seiji Kubota, et al (2017) "Clinical outcome of 125I brachytherapy with and without external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: results from 300 patients at a single institution in Japan", Journal of Radiation Research, 58 (6), 870 - 880, 2017.

6. Jemery L. Millar, Bronwyn Matheson, Ben Hindson, et al (2013). "Disease-Control outcome of permanent Iodine-125 seed implantation for prostate cancer at a single Australian institution", *Brachytherapy*, 12 (1), S13 - S14, 2013.
7. Peter D. Dickinson, Jahangeer Malik, Paula Mandall, et al (2014). "Five-year outcomes after iodine-125 seed brachytherapy for low-risk prostate cancer at three cancer centres in the UK", *BJU International*, 113, 748 - 753, 2014.
8. David M. Routman, Ryan K. Funk, Bradley J. Stish, et al (2019). "Permanent prostate brachytherapy monotherapy with I-125 for low- and intermediate-risk prostate cancer: Outcomes in 974 patients", *Brachytherapy*, 18 (1), 1 - 7, 2019.
9. Peschel RE, Colberg JW, Chen Z (2004), "Iodine 125 versus palladium 103 implants for prostate cancer: clinical outcomes and complications", *Cancer J*, 10 (3), 170 - 174, 2004.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ÂM HỘ DI CĂN HẠCH BỆN TẠI BỆNH VIỆN K

LÊ TRÍ CHINH¹, TRƯƠNG VĂN HỢP², NGUYỄN VĂN TUYẾN¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bẹn tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu 76 bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch bẹn từ 1/2013 đến 1/2016 tại Bệnh viện K.

Kết quả: 76 bệnh nhân có 55,3% bệnh nhân giai đoạn III (FIGO 1995), tỷ lệ di căn hạch bẹn 1 bên chiếm 61,8%; độ mô học 1, 2 (ung thư biểu mô vảy) chiếm 64,5%. Có 55/76 bệnh nhân điều trị xạ bổ trợ sau mổ, 21/76 bệnh nhân không điều trị xạ bổ trợ. Tỷ lệ thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ là 42%. Các yếu tố: giai đoạn bệnh, vị trí di căn hạch bẹn, xạ trị bổ trợ sau mổ có liên quan mật thiết với thời gian sống thêm toàn bộ.

Kết luận: Các yếu tố: giai đoạn bệnh, vị trí di căn hạch bẹn, xạ trị bổ trợ có liên quan mật thiết với thời gian sống thêm toàn bộ.

Từ khóa: Ung thư âm hộ.

ABSTRACT

Treatment outcomes for patients with vulvar cancer with positive inguinal lymph nodes at National Cancer Hospital

Objective: To evaluate treatment outcomes for patients with vulvar cancer with positive inguinal lymph nodes at Vietnam National Cancer Hospital.

Patients and methods: From January 2013 to January 2016, 76 patients treated for a vulvar cancer with positive inguinal lymph nodes were included in a retrospective study at Vietnam National Cancer Hospital.

Results: 76 patients include: 52 cases with FIGO stage III. The rate of unilateral inguinal lymph node metastases was 61.8%; the rate of histological grade 1, 2 of squamous cell carcinoma was 64.5%. 55/76 patients treated with radiotherapy adjuvant. The 5 - year overall survival rates were 42%. Histological grade of squamous cell carcinoma, FIGO stage, the sides of inguinal lymph nodes metastases, radiotherapy adjuvant treatment were significantly related to overall survival rate.

Conclusion: Histological grade of squamous cell carcinoma, FIGO stage, the sides of inguinal lymph nodes metastases, radiotherapy adjuvant treatment were significantly related to overall survival rate.

Keywords: Vulvar cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư âm hộ là bệnh hiếm gặp chỉ chiếm khoảng 3 - 5% trong tổng số các bệnh ung thư ở đường sinh dục nữ⁽¹⁾. Bệnh hay gặp ở phụ nữ lớn tuổi, sau mãn kinh và đang có xu hướng trẻ hóa. Mặc dù, khối u ở nông bên ngoài, dễ phát hiện, thường có các triệu chứng cơ năng như ngứa rất âm hộ từ sớm nhưng bệnh nhân hay đi khám muộn do tâm lý e ngại và hiểu biết về bệnh còn hạn chế. Chẩn đoán bệnh ung thư âm hộ dựa vào khám lâm

sàng và sinh thiết tổn thương. Loại mô bệnh học hay gặp là ung thư biểu mô vảy, chiếm trên 90% các trường hợp, ngoài ra còn có thể gặp ung thư tế bào đáy, ung thư biểu mô tuyến hoặc ung thư hắc tố... với tỷ lệ ít gặp hơn⁽²⁾. Trong điều trị bệnh ung thư âm hộ, phẫu thuật là phương pháp điều trị căn bản nhất, xạ trị bổ trợ giúp kiểm soát tại chỗ tại vùng, giảm tỷ lệ tái phát trong những trường hợp nguy cơ cao⁽³⁾. Đặc biệt, tình trạng di căn hạch bẹn là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư

¹ Khoa Ngoại Phụ khoa - Bệnh viện K

² Khoa Ngoại Phụ khoa - Bệnh viện K, Bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội

âm hộ⁽⁴⁾. Hiện nay, tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về kết quả điều trị và theo dõi lâu dài trên đối tượng bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch bẹn tại Bệnh viện K” nhằm đánh giá kết quả sống thêm sau điều trị và các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân này.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

76 bệnh nhân ung thư âm hộ đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn 2 bên tại bệnh viện K từ tháng 1/2013 đến tháng 2/2016.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư âm hộ, được phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn hai bên, được đánh giá các đặc điểm mô bệnh học, đầy đủ hồ sơ bệnh án.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc các bệnh lý toàn thân kèm theo, mắc nhiều loại bệnh ung thư.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả chùm ca bệnh hồi cứu.

Các bước tiến hành

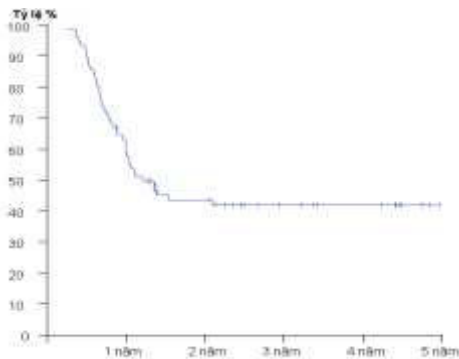
Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu được đánh giá giá đoạn trước và sau phẫu thuật.

Ghi nhận các đặc điểm đại thể khối u âm hộ: kích thước khối u, đánh giá giai đoạn theo T. Nghiên cứu này sử dụng bảng phân loại giai đoạn ung thư âm hộ theo TNM (1997), FIGO (1995).

Ghi nhận đặc điểm vi thể của bệnh nhân: loại ung thư biểu mô vảy, ung thư tế bào đáy, ung thư biểu mô tuyến, ung thư hắc tố... và đánh giá độ mô học của ung thư biểu mô vảy theo Broders (1928).

Kết quả sống thêm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ là 42%, thời gian sống thêm trung bình là 34,6 tháng.



Bảng 2. Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ

Tiến hành xử lý số liệu, kiểm định giả thuyết thống kê, tính thời gian sống thêm và phân tích các yếu tố liên quan bằng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ

Nghiên cứu tiến hành trên 76 bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn.

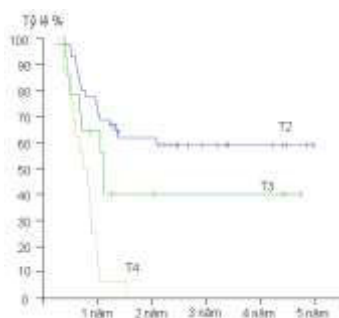
Bảng 1. Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	
Giai đoạn u theo T	T1	4	5,1
	T2	44	56,5
	T3	14	17,9
	T4	16	20,5
Giai đoạn bệnh theo FIGO 1995	III	42	55,3
	IVA	34	44,7
Vị trí di căn hạch bẹn	Di căn 1 bên	47	61,8
	Di căn 2 bên	29	38,2
Độ mô học	Độ 1, 2	49	64,5
	Độ 3, 4	27	35,5
Tia xạ hạch bẹn hỗ trợ sau mổ	Có xạ hỗ trợ	55	72,4
	Không xạ hỗ trợ	21	27,6

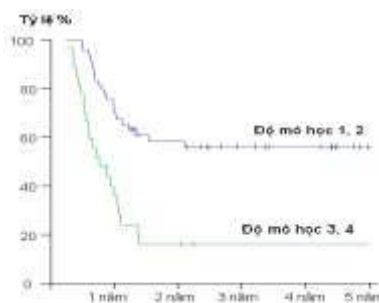
Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 56,7% bệnh nhân có u T2, u giai đoạn T4 chiếm 20,5%; về giai đoạn bệnh theo FIGO: 55,3% giai đoạn III, còn lại là giai đoạn IVA. Chủ yếu bệnh nhân di căn hạch bẹn 1 bên (61,8%). Độ mô học 1, 2 chiếm phần lớn (64,5%). Hầu hết bệnh nhân được tia xạ hạch bẹn hỗ trợ sau mổ chiếm 72,4%.

Tỷ lệ sống thêm (%)				
1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
59,1	43,6	42	42	42

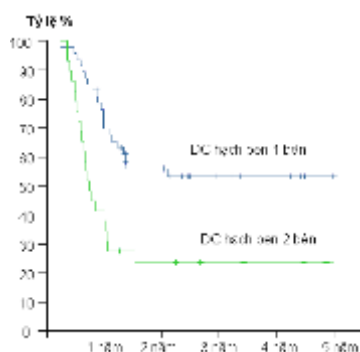
Một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ



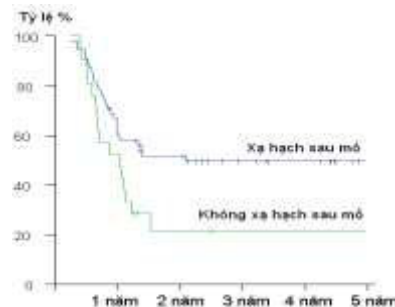
Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn T



Sống thêm toàn bộ theo vị trí di căn hạch bẹn



Sống thêm toàn bộ theo độ mô học



Sống thêm toàn bộ theo đặc điểm xạ hỗ trợ hạch bẹn sau mổ

Bảng 3. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo một số yếu tố

Các yếu tố liên quan	Số lượng BN	Thời gian sống thêm (%)					p	
		1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm		
Giai đoạn u theo T	T2	44	71,1	61,7	59,1	59,1	59,1	< 0,001
	T3	14	64,3	40,2	40,2	40,2	40,2	
	T4	16	18,8	6,3	0	0	0	
Giai đoạn bệnh theo FIGO	III	42	78,6	63,2	60,2	60,2	60,2	< 0,001
	IVA	34	34,7	18,9	18,9	18,9	18,9	
Vị trí di căn hạch bẹn	1 bên	47	69,9	56	53,3	53,3	53,3	= 0,001
	2 bên	29	41,4	23,6	23,6	23,6	23,6	
Độ mô học	Độ 1, 2	49	71,4	58,6	56,1	56,1	56,1	< 0,001
	Độ 3, 4	27	36,1	16	16	16	16	
Xạ hạch bẹn hỗ trợ	Có	55	61,6	51,8	49,7	49,7	49,7	= 0,043
	Không	21	57,1	21,4	21,4	21,4	21,4	

Nhận xét. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm có liên quan với các yếu tố.

Giai đoạn u theo T: Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn T2 là 59,1%, thời gian sống thêm trung bình là 44,9 tháng cao hơn giai đoạn T3 là 40,2%,

không có BN nào ở giai đoạn T4 sống đến 3 năm. Giai đoạn T1 chỉ có 2 BN có thông tin chúng tôi không đưa vào so sánh.

Giai đoạn bệnh theo FIGO: Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn III là 60,2%, thời gian sống thêm trung bình là 46 tháng cao hơn giai đoạn IVA là 18,9% và thời gian sống thêm trung bình là 19,8 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Vị trí di căn hạch bẹn: Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm BN di căn hạch bẹn 1 bên là 53,3%, thời gian sống thêm trung bình là 41,9 tháng cao hơn nhóm BN di căn hạch bẹn 2 bên là 23,6% và thời gian sống thêm trung bình là 22,3 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Độ mô học: Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm BN có độ mô học 1, 2 là 56,1%, thời gian sống thêm trung bình là 43,6 tháng cao hơn nhóm BN có độ mô học 3, 4 là 16% và thời gian sống thêm trung bình là 18,1 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Xạ trị hạch bẹn bổ trợ: Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm BN được xạ hạch bổ trợ sau mổ là 49,7%, thời gian sống thêm trung bình là 39 tháng cao hơn nhóm BN không được xạ hạch sau mổ là 21,4% và thời gian sống thêm trung bình là 22,4 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,043$.

Bảng 4. Đặc điểm tái phát; di căn xa sau điều trị

Đặc điểm tái phát, di căn			Số lượng BN	Tỷ lệ (%)	
Vị trí tái phát	Có tái phát	U	3	3,9	56,6
		Hạch bẹn	28	36,8	
		U và hạch bẹn	12	15,9	
	Không tái phát	33	43,4		
Di căn xa	Có di căn xa	Phổi	2	2,6	10,4
		Xương	3	3,9	
		Hạch thượng đòn	3	3,9	
	Không di căn	68	89,4		

Nhận xét:

Tỷ lệ tái phát là 56,6%, trong đó tái phát tại hạch chiếm tỷ lệ cao nhất 36,8%, tái phát tại u và hạch chiếm 15,8%, tái phát tại u chỉ có 3 BN chiếm 3,9%. Tái phát chủ yếu xảy ra trong năm đầu chiếm 88,4%, có 2 BN tái phát sau 5 năm tại u chiếm 4,6%.

Tỷ lệ di căn là 10,5%, trong đó di căn xương, hạch thượng đòn chiếm 3,9%, di căn phổi chiếm 2,6%.

BÀN LUẬN

Ung thư âm hộ là bệnh ác tính của cơ quan sinh dục ngoài ít gặp, việc chẩn đoán xác định dựa vào thăm khám lâm sàng và sinh thiết tổn thương. Bệnh nhân thường bỏ qua các triệu chứng ở giai đoạn sớm, đi khám khi u đã to do tâm lý e ngại và chưa có hiểu biết đầy đủ về bệnh. Phương pháp điều trị bệnh căn bản vẫn dựa trên phẫu thuật và xem xét tia xạ bổ trợ. Kết quả điều trị bệnh phụ thuộc nhiều yếu tố: Giai đoạn bệnh, đặc điểm giải phẫu bệnh, sự phối hợp nhiều phương pháp điều trị một cách đầy đủ...

Hầu hết các tác giả cho rằng tình trạng di căn hạch có ý nghĩa tiên lượng quan trọng nhất, đặc biệt là số lượng hạch di căn. Di căn hạch không chỉ làm giảm đáng kể thời gian sống thêm mà còn làm tăng tỷ lệ tái phát tại vùng và di căn xa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ ở

những BN có di căn hạch là 42%, thời gian sống thêm trung bình 34,6 tháng. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm BN di căn hạch theo Nguyễn Thị Huyền⁽⁵⁾ là 32,7%, Green (1978) là 33%⁽⁶⁾, còn theo Hacker (1983) là 67,7%⁽⁷⁾. Sự khác nhau về kết quả sống thêm giữa các tác giả là do có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Cùng một giai đoạn hạch nhưng bệnh nhân đến ở giai đoạn T1, T2 thì tỷ lệ sống thêm cao hơn T3, T4. Ở nghiên cứu này, tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ theo giai đoạn khối u: giai đoạn T2: 59,1%, giai đoạn T3: 40,2%, giai đoạn T4: 0%. Thời gian sống thêm trung bình là 44,9 tháng với T2, 28,3 tháng với T3 và 9,2 tháng với T4, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ngoài ra, tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn III là 60,2% cao hơn nhiều so với giai đoạn IVA là 18,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy ở giai đoạn III, tỷ lệ sống thêm 5 năm cao hơn nhiều

so với giai đoạn IV, theo Hacker⁽²⁾ tỷ lệ này ở giai đoạn III: 51,3%, giai đoạn IV: 18%, còn tác giả Thomas⁽⁸⁾ tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn III là: 60%, giai đoạn IV là: 15%.

Vị trí di căn hạch bẹn. Di căn hạch bẹn một bên có tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 53,3% cao hơn nhiều so với di căn hạch bẹn 2 bên là 23,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Homesley và cs⁽⁹⁾ nghiên cứu trên 586 BN UTAH cho kết quả tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm di căn hạch một bên là 71%, ở nhóm di căn hạch bẹn hai bên tỷ lệ này chỉ còn 25%, nghiên cứu của Rutledge⁽¹⁰⁾ tỷ lệ này là 72% và 31%, khi cả hạch bẹn và hạch chậu di căn tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ còn 16%.

Độ mô học liên quan đến tái phát và di căn. Độ mô học 1 bệnh tiến triển chậm, tỷ lệ di căn hạch thấp, độ mô học 3, 4 bệnh tiến triển nhanh, xâm lấn mạnh và có tỷ lệ di căn cao⁽⁸⁾, do đó ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm có độ mô học 1, 2 có tỷ lệ sống thêm 5 năm là 56,1% cao hơn nhóm có độ mô học 3, 4 là 16%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Như vậy, việc xác định độ mô học là cần thiết, giúp các thầy thuốc trong tiên lượng bệnh cũng như lập kế hoạch điều trị.

Tia xạ hậu phẫu có vai trò quan trọng làm giảm tỉ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Tất cả các BN có di căn hạch sau mổ đều có chỉ định xạ hạch bổ trợ sau mổ, nhưng có 21 BN (27,6%) do già yếu, điều kiện khó khăn, gia đình xin ra viện. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm có tia xạ bổ trợ vào hạch sau mổ là 49,7%, cao hơn nhóm không tia xạ vào hạch là 21,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,043$. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền⁽⁵⁾ cho thấy, tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm có tia xạ bổ trợ vào diện u là 63,9%, cao hơn nhóm không tia xạ là 36,9% với $p < 0,001$, nhóm sản phụ khoa (GOG) trên 114 bệnh nhân, kết quả là nhóm có tia xạ hạch sống thêm 5 năm 68%, cao hơn nhóm không tia xạ hạch là 54% ($p = 0,03$)⁽¹¹⁾.

Đặc điểm tái phát sau điều trị. tỷ lệ tái phát sau điều trị chúng tôi gặp 56,6% trong đó 36,8% tái phát tại hạch, 3,9% tái phát tại u và 15,8% tái phát tại u và hạch. Nghiên cứu của Đỗ Bá Hiến⁽⁶⁾ tỷ lệ tái phát là 21,7%, Nguyễn Thị Huyền⁽⁵⁾ tỷ lệ này là 32% trong đó 17,7% tái phát tại u và 20,2% tái phát tại hạch, Rhodes], tỷ lệ tái phát sau điều trị trong 411 BN là 30%, tỷ lệ này trong nghiên cứu của Faul là 37,1%⁽¹²⁾. Kết quả của các tác giả trên thấp hơn của chúng tôi do đối tượng nghiên cứu gồm cả có và không di căn hạch trong khi đó đối tượng nghiên cứu của chúng tôi trong kết quả điều trị chỉ gồm những BN di căn hạch, không những tỷ lệ tái phát chung

của chúng tôi cao hơn mà tỷ lệ tái phát tại hạch của chúng tôi cũng cao hơn.

Di căn xa trong UTAH thì hiếm gặp khi chưa có di căn hạch (8). Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 8 BN di căn xa (10,5%), trong đó di căn phổi 2 BN (2,6%), di căn xương 3 BN (3,9%), di căn hạch thượng đòn 3 BN (3,9%). Nghiên cứu của Nguyễn Viết Đạt thấy tỷ lệ di căn xa là 7,4%⁽¹³⁾.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 76 trường hợp bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn cho thấy: thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ là 42%, thời gian sống thêm trung bình là 34,6 tháng.

Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ có liên quan đến giai đoạn u theo T. Bệnh nhân giai đoạn III (FIGO 1995) có tỷ lệ sống thêm 5 năm là 60,2% cao hơn nhiều so với giai đoạn IVA là 18,9%. Di căn hạch bẹn 1 bên có thời gian sống thêm cao hơn so với di căn hạch bẹn 2 bên. Độ mô học 1, 2 có tỷ lệ sống thêm 5 năm là 56,1% cao hơn nhóm có độ mô học 3, 4 là 16%.

Tia xạ hậu phẫu có vai trò quan trọng làm giảm tỉ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm có tia xạ bổ trợ vào hạch sau mổ là 49,7%, cao hơn nhóm không tia xạ vào hạch là 21,4%.

Tỷ lệ tái phát sau điều trị chúng tôi gặp 56,6% trong đó 36,8% tái phát tại hạch, 3,9% tái phát tại u và 15,8% tái phát tại u và hạch. Ngoài ra thấy có 8 BN di căn xa (10,5%), trong đó di căn phổi 2 BN (2,6%), di căn xương 3 BN (3,9%), di căn hạch thượng đòn 3 BN (3,9%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ibrahim Alkatout, Melanie Schubert, Nele Garbrecht et al, (2015). Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 305 - 313.
2. Hacker, N.F., Eifel, P.J., van d, V., 2012. Cancer of the vulva. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 119 (Suppl. 2), S90 - S96 (October).
3. Frøding LP, Zobbe V, Fokdal LU, et al. (2019). Workup, treatment and follow-up of vulva cancer. *Ugeskr Laeger*. 2019 Aug 19; 181(34). pii: V04190216.
4. Tan A , Bieber AK, Stein JA, Pomeranz MK, et al (2019). Diagnosis and management of vulvar cancer: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul 23.

5. Nguyễn Thị Huyền (2003), Nghiên cứu di căn hạch và đánh giá kết quả điều trị của ung thư biểu mô vảy âm hộ tại viện K, Luận văn bác sỹ nội trú, trường đại học Y Hà Nội.
6. Green TH, Ulfelder H (1978), "Carcinoma of the vulva", American Journal of Obstetrics and Gynecology, 75, pp 834 - 839.
7. Thomas W. Burke, Patricia Eifel, William McGuire (1997), "Vulva". Principles and practice of Gynecologic Oncology, 2nd, pp 717 - 751.
8. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al (1991), "Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulva carcinoma relative to prognostic factors for survival", Obstet Gynecol, 164, pp 997 - 1006.
9. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell MF, et al (1991), "Prognostic indicators for invasive carcinoma of the vulva", Gynecol Oncol, 42, pp 239 - 241.
10. De Vita VT (2016), "Carcinoma of the vulva", Cancer Principles and practice of Oncology.
11. Faul CM, Fekins RM, et al (1997), "Adjuvant radiation for vulva carcinoma : improved local control", Int Radiat Oncol, pp 381 - 386.
12. Nguyễn Việt Đạt, Trần Đặng Ngọc Linh, Lê Phúc Thịnh, Nguyễn Chấn Hùng (2005), "Ung thư âm hộ: dịch tể học - chẩn đoán - điều trị", Đặc san ung thư học, hội phòng chống ung thư Việt Nam, tr 128 - 135.

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỤ KHOA TÁI PHÁT TẠI CHỖ ĐƠN THUẦN BẰNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ XUYÊN MÔ SỬ DỤNG BỘ DỤNG CỤ MUPIT

NGUYỄN HỒNG LONG¹, NGUYỄN THẾ HIỂN², NGUYỄN THỊ HẰNG³, TRẦN THỊ THANH³,
NGUYỄN LÊ THANH HẢI³, NGUYỄN THỊ MAI HƯƠNG⁴, TRẦN THỊ THƯƠNG⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng sớm và độc tính cấp cũng như một số kinh nghiệm của phác xạ trị trong cấy kim xuyên mô, HDR ISBT (High-dose-rate interstitial brachytherapy) trên 2 bệnh nhân ung thư cổ tử cung (CTC), 1 BN ung thư âm hộ tái phát vùng chậu đơn thuần không có khả năng phẫu thuật tại Bệnh viện UB Đà Nẵng.

Đối tượng và phương pháp: 2 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát sau hóa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát trong đó 1 BN tái phát 1/3 dưới âm đạo, 1 BN tái phát tại chỗ xâm lấn thân tử cung, âm đạo, bàng quang, trực tràng, 1 BN ung thư âm hộ đã PT và xạ trị tái phát tại chỗ xâm lấn 1/3 dưới âm đạo, chu cung, 1/3 dưới niệu đạo. Được điều trị xạ trị áp sát đơn thuần với kỹ thuật xuyên mô từ sàng chậu sử dụng bộ dụng cụ Mupit, phân liều 7Gy x 6 lần (CTC) và 12Gy x 3 lần (UT âm hộ)

Kết quả: Liều D90 (EQD2) tại HR-CTV 3 bệnh nhân lần lượt là : 76.8; 69.5; 59.9Gy, D2cc tại bàng quang; 38.4; 58.9; 65.1Gy, trực tràng; 42.6; 31.8. Số kim sử dụng lần lượt là 7, 29, 25 độ sâu của kim; 9cm, 6 và 13cm.

Kết luận: Xạ trị cấy kim xuyên mô sàng chậu là lựa chọn tối ưu trong điều trị ung thư phụ khoa tái phát tại chỗ tại vùng cho liều thể tích điều trị HR - CTV cao, giảm liều trên cơ quan nguy cấp. Giảm rõ rệt các triệu chứng như đau, chảy máu, độc tính cấp trong điều trị có thể chấp nhận được. Cần thời gian nghiên cứu lâu hơn để có kết quả chính xác hơn.

ABSTRACT

Purpose: Assessing early responses and acute toxicity, as well as several experience during high dose rate interstitial brachytherapy practice for 2 cervical cancer patients and 1 recurrent vulvar cancer patient without possibility of dissection at Danang Oncology Hospital.

Material and Methods: 2 cervical cancer patients recurred after chemotherapy and brachytherapy: one recurred at lower one third vagina, the other had local recurrence and invaded cervical body, vagina, bladder and rectum. The vulvar cancer patient had dissection and radiotherapy for local recurrence with lower one third vagina, urethra and chu cung (em chưa tìm được từ). All these patients were treated with alone brachytherapy using MUPIT applicator set. Dose description 6 fraction with 7Gy/fraction (for recurrent cervical cancer); 3 fractions with 12Gy/fraction (for recurrent vulvar cancer).

Results: D90 (EQD2) for HR - CTV for 3 patients: 76.8; 69.5; 59.9Gy, D2cc for bladder; 38.4; 58.9; 65.1Gy; Rectum 42.6; 31.8. The number of implanted needles: 7, 29, 25. The implanted depth: 9cm, 6cm, 13cm.

Conclusions: Salvage interstitial brachytherapy is the optimal treatment for local recurrent gynaecological cancer while delivering high dose for HR - CTV and sparing OARs. Pain and bleeding were decreased significantly. Acute toxicity was acceptable. It is necessary to research further for more reliable results.

¹ BSKKII. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

² BSKKII. Phó Trưởng Khoa Xạ 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS. BS. Khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

⁴ Kỹ sư Vật lý Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phụ khoa tái phát tại chỗ tại vùng sau hóa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát là một thách thức lớn trong quá trình điều trị. Lựa chọn điều trị phẫu thuật, hóa xạ trị ngoài hay xạ trị áp sát trong hốc thường quy đều đưa lại tỷ lệ đáp ứng thấp, biến chứng cao, giảm chất lượng sống đặc biệt là bệnh nhân có khối u tái phát lớn, xâm lấn thân tử cung, âm đạo, chu cung 2 bên, bàng quang và trực tràng.

Tại Bệnh Viện Ung Bướu Đà Nẵng kỹ thuật xạ trị áp sát cấy kim xuyên mô (HDR - ISBT) sử dụng bộ dụng cụ Mupit đã được thực hiện từ tháng 6 năm 2019 ở những bệnh nhân ung thư cổ tử cung, âm hộ tái phát tại chỗ tại vùng không có khả năng phẫu thuật hay hóa xạ trị ngoài đơn thuần do u lan rộng, thể trạng yếu và đã trải qua điều trị trong thời gian

dài. Việc sử dụng kỹ thuật HDR - ISBT dưới hướng dẫn bằng chụp cắt lớp (CT) đã cho phép lập kế hoạch điều trị 3D tối ưu hóa tình trạng phân bố liều tại khối u.

Mục đích của nghiên cứu của chúng tôi là: Đánh giá đáp ứng ban đầu phác đồ xạ trị áp sát xuyên mô sàng chậu, biến chứng cấp cũng như chia sẻ kinh nghiệm khi thực hiện kỹ thuật này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2 bệnh nhân ung thư CTC, 1 bệnh nhân ung thư âm hộ tái phát được điều trị xạ trị áp sát đơn thuần với kỹ thuật xuyên kim từ sàng chậu sử dụng bộ dụng cụ Mupit, thời gian theo dõi tối thiểu là 2 tháng tối đa là 4 tháng, các ca lâm sàng được phân tích hồi cứu và theo dõi định kỳ sau điều trị.

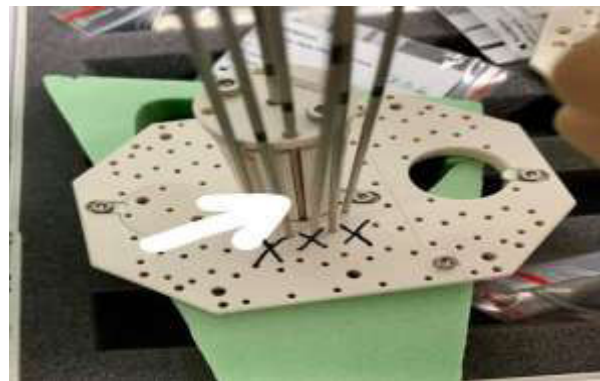
Đặc điểm lâm sàng, liều xạ của 3 bệnh nhân được thể hiện trong bảng sau

Tuổi	Tình trạng xâm lấn bướu (LS & MRI)	Di căn xa trên PET-CT	Bệnh kèm theo	Liều xạ ngoài (EBRT)&(BT)	Liều xạ trong	Số kim cấy
2N 57	1/3 dưới thành phải âm đạo	không	THA, STEND MẠCH VÀNH	50.4/28 + 28Gy/4FX	42GY/6FX	7
3L 56	Xâm lấn âm đạo, âm hộ, niệu đạo	không		PT + 50.4/28	36GY/3FX	29
1T 58	Xâm lấn thân tử cung, âm đạo, trực tràng thấp, ống hậu môn, thành sau trái bàng quang, niệu đạo	không		50.4/28 + 28Gy/4FX	21GY/3FX + 22Gy/2Fx	25

KỸ THUẬT TIẾN HÀNH

Giới thiệu bộ dụng cụ Mupit

Bộ dụng cụ xuyên vùng chậu MUPIT (Martinez universal perineal interstitial template) trong (Hình 1) được thiết kế để sử dụng cho ung thư phụ khoa, trực tràng, ống hậu môn, tiền liệt tuyến và đáy chậu. Được thiết kế gồm 2 hình trụ (Cylinder) áp sát vào âm đạo và trực tràng, cố định bằng 2 tấm nhựa phẳng có các lỗ để định hướng kim. Các lỗ kim được thiết kế theo hướng song song vuông góc với mặt phẳng đáy chậu, bao quanh cylinder, khoảng cách kim 1cm. Ngoài ra còn có lỗ hướng dẫn kim xiên 1 góc 13 độ hướng ra ngoài đảm bảo bao phủ được khối u lan rộng ra xa hơn. Kim số 17 chất liệu là thép không gỉ và bịt lỗ ở đầu trong.



Hình 1. Bộ dụng cụ Mupit

Lập kế hoạch và điều trị

Thế tích điều trị HR - CTV) được xác định bằng cách khám lâm sàng kết hợp các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh bao gồm: siêu âm qua ngã âm đạo, nội soi bàng quang, nội soi trực tràng, chụp MRI khung chậu, chụp PET - CT đánh giá tình trạng di căn xa.

Kỹ thuật xạ trị liều cao được thực hiện bằng máy xạ trị áp sát nguồn Ir 192 bằng microSelectron

HDR (Flexitron, Elekta AB, Stockholm, Thụy Điển). Các kế hoạch điều trị 3D được tính toán bằng phiên bản Oncentra MasterPlan, 4.1 Brachytheracco TPS (Công ty Elekta, Stockholm, Thụy Điển). Sau khi thực hiện xong thủ thuật dưới gây mê ngắn hoặc gây tê tủy sống bệnh nhân được chụp CT mô phỏng, hình ảnh CT được sử dụng để xác định thể tích HR - CTV (tham khảo thêm khám lâm sàng và MRI trước điều trị) tính toán phân bố liều. Độ dày lát cắt CT là 1mm. Liều ở khối bướu được xác định ở các thể tích 90% (V90), 100% (V100), 150% (V150) của liều lượng quy định đã được tính toán. Cơ quan nguy cấp bao gồm bàng quang, trực tràng. Để đánh giá liều cho các cơ quan này, D2cc và D0.1cc

đã được tính toán dựa trên biểu đồ thể tích liều có được từ phân phối liều 3D (Hình 2, 3). Điều trị HDR - ISBT chi tiết được trình bày trong Bảng 2. Liều tương đương (EQD2) được tính bằng cách sử dụng công thức sau:

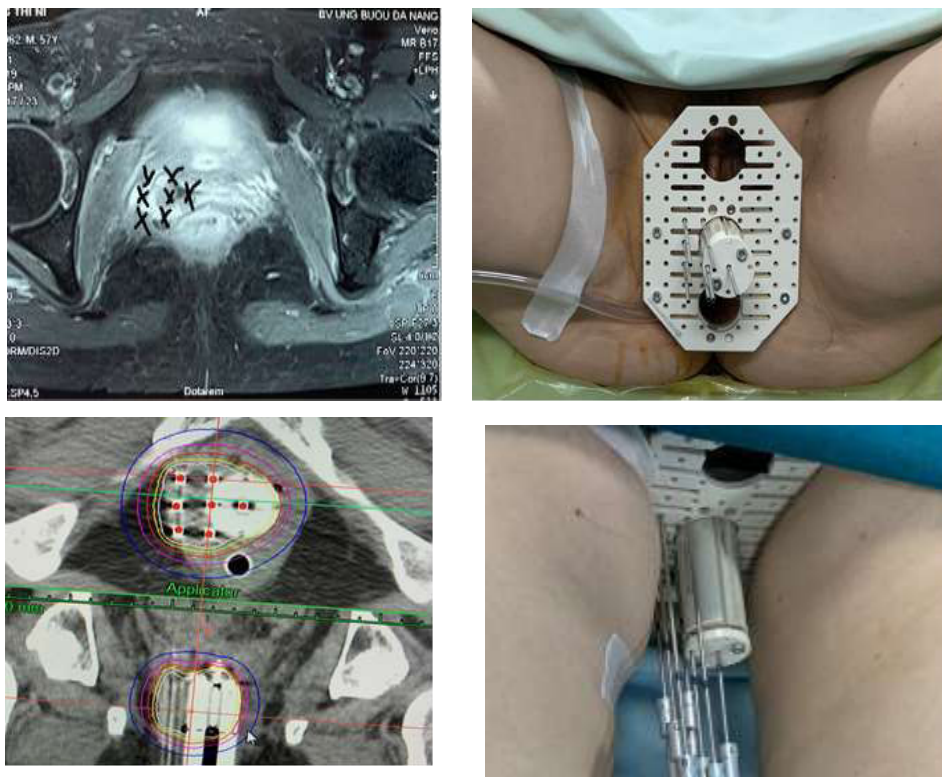
$$EQD2 = D (d + (\alpha / \beta)) / (2 + (\alpha / \beta))$$

Độ đồng nhất của kế hoạch được tính bởi công thức:

$$DHI = (Tv \text{ dose ref} - Tv \text{ dose } 150) / Tv \text{ dose } 100\%$$

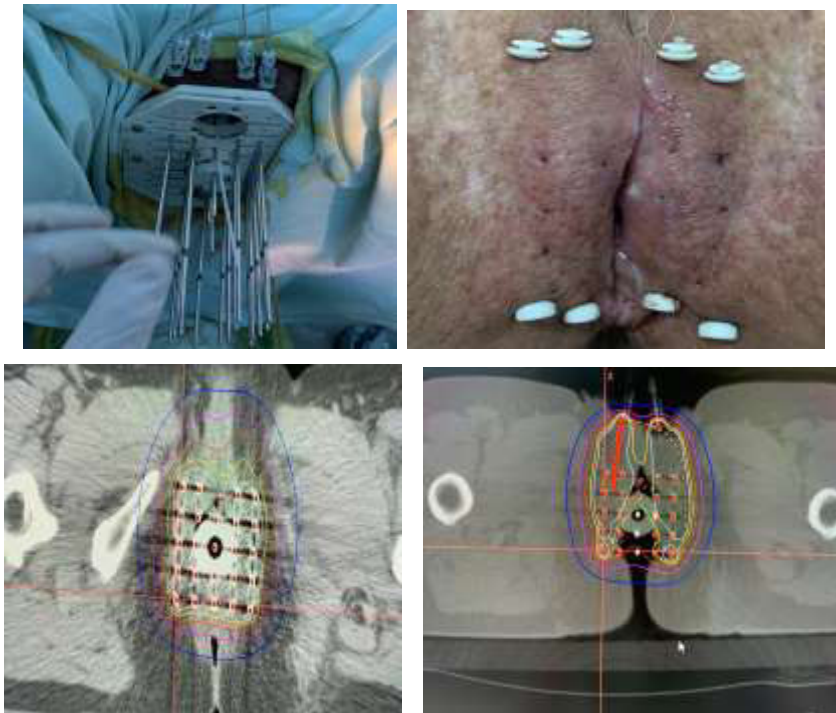
liều đồng đều thường được chấp nhận là: 0.75 - 1.

Một số hình ảnh về các bước kỹ thuật



Hình 2. Kế hoạch xạ trị bệnh nhân K CTC tái phát thành phải âm đạo

Bệnh nhân được chụp MRI trước điều trị xác định vị trí khối bướu, ước lượng và xác định số kim cần cắm, thực hiện kỹ thuật cắm kim dưới hướng dẫn siêu âm. Chụp CT mô phỏng với độ dày lát cắt 1mm, xác định thể tích HR - CTV, cơ quan nguy cấp. Tính toán liều lượng, đánh giá kế hoạch và tiến hành điều trị cho bệnh nhân.



Hình 3. Kế hoạch điều trị bệnh nhân K âm hộ tái phát xâm lấn niệu quản âm đạo

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ BIẾN CHỨNG

Bảng kết quả lập kế hoạch điều trị của 3 bệnh nhân

Bệnh nhân 1		Dương Thị N							
D2cc	L1	L2	L3	L4	L5	BED	EQD2	VTB (cm ²)	
bladder	2.9	3.84	5.97	5.47	5.64	64	38.4	86	
rectal	5.04	4.54	5.34	6.13	4.84	71	42.6	29.8	
sigmoid	1.22	1.76	0.48	0.91	0.54	7	4.1	13.6	
CTV	45.58	48.4	42	32.7	24.62			38.6	
D90	7.38	7.86	7.96	11.44	12.05	92.3	76.8		
D100	4.63	4.88	4.28	7.35	6.95	44.7	37.2		
D98	5.94	6.28	5.83	9.45	9.96	67.2	55.9		
DHI	0.29	0.26	0.23	0.35	0.42				
Bệnh nhân 2		Đặng Thị L							
D2cc	L1	L2	L3						
bladder	5.72	3.76	2.65			30.1	58.9	117.6	
rectal	5.81	3.56	7.8			52.9	31.8	20.7	
sigmoid	1.18	1.18	1.74			6	3.6	8.7	
CTV	147.73	147.48	131.91					142.4	
D90	12.67	12.24	12.32			83.4	69.5		
D100	7.24	6.64	8.02			38	31.6		
D98	10.07	10.06	10.05			60.5	50.4		

DHI	0.38	0.39	0.55						
Bệnh nhân 3		Do Thi T							
D2cc	L1	L2	L3	L4	L5	L6			
bladder	6.06	5.45	6.24	5.47	6.13	6.69	108.6	65.1	69.7
sigmoid	5.57	3.66	2.71	2.34	1.86	2.46	40.9	24.5	16.5
CTV	263	255.7	230.7	223	173.8	174.8			220
D90	7.42	7.23	6.29	7.04	7.12	7.07	71.9	59.9	
D100	3.95	3.49	2.95	4.07	3.88	4	30.8	25.6	
D98	5.61	5.64	4.12	5.46	5.33	5.35	48.2	40.1	
DHI	0.33	0.42	0.54	0.46	0.38	0.46			

Bảng. Kết quả lập kế hoạch điều trị của 3 bệnh nhân

Chúng tôi đánh giá liều xạ tại thời điểm hiện tại và cố gắng tối ưu hóa liều để giảm liều tại mô lành thấp nhất có thể nhưng vẫn đảm bảo liều tại khối bướu.

Thể tích bàng quang, trực tràng và liều D2cc của BQ, TT là khác nhau ở các lần xạ do vậy cần chụp CT mô phỏng và làm lại kế hoạch trong các lần điều trị.

Do xác định khối bướu dựa vào kim cấy nên thể tích HR - CTV của các lần xạ là tương đối giống nhau, không xác định được sự co nhỏ thể tích trên hình ảnh CT.

Liều xạ trị với 2 ca ung thư CTC là 76.9 và 59.9Gy, liều của bệnh nhân ung thư âm hộ là: 69.5Gy.

Kết quả điều trị sớm và biến chứng

Cả 3 bệnh nhân giảm đau, hết chảy máu, không có tình trạng giảm Hemoglobin máu nghiêm trọng cần được chuyển máu trong quá trình điều trị, được xác định bằng xét nghiệm công thức máu hàng tuần. Bệnh nhân dung nạp điều trị tốt.

Chia sẻ một số kinh nghiệm

Khi thực hiện kỹ thuật này chúng tôi rút ra được 1 số kinh nghiệm như sau; Bệnh nhân giảm đau bằng phương pháp gây mê tùy sống hiệu quả hơn so với gây mê toàn thân, do thời gian chờ lập kế hoạch kéo dài từ 1 - 2h nên vẫn còn tác dụng giảm đau của gây mê tùy sống.

Cắm kim dưới hướng dẫn của siêu âm là tương đối khó khăn do khó xác định đầu kim và giới hạn bướu. Thể tích điều trị HR - CTV nên dựa vào khám lâm sàng, MRI trước điều trị, CT trước điều trị để xác định vị trí, số lượng, độ sâu của kim cấy.

Đối với tổn thương lan rộng như trường hợp ung thư âm đạo tái phát sau phẫu thuật và xạ trị ngoài nên sử dụng kỹ thuật cấy vuông góc để đảm bảo phủ liều rộng trên bề mặt và đạt độ sâu (Kỹ thuật cross - end).

Kim cấy theo hướng song song, khoảng cách giữa 2 kim nên 0.5 - 2cm, chúng tôi sử dụng khoảng cách kim cấy là 1cm (khoảng cách cố định giữa 2 kim trên bộ dụng cụ)

Ria an toàn để đảm bảo phủ liều cho toàn bộ thể tích khối bướu không >0.5cm và không rải liều tại ria ngoài của khối bướu.

Liều bao quanh 100% ria thể tích khối bướu bằng 85% liều trung tâm, chính vì vậy tối ưu từng điểm liều ở chính giữa khoảng cách 2 kim cho tới khi đạt liều chỉ định cho sự phân bố liều đồng đều hơn so với tính liều trên thể tích.

KẾT LUẬN

Xạ trị cấy kim xuyên mô sàng chậu là lựa chọn tối ưu trong điều trị ung thư phụ khoa tái phát tại chỗ tại vùng cho liều thể tích điều trị HR - CTV cao, giảm liều trên cơ quan nguy cấp. Giảm rõ rệt các triệu chứng như đau, chảy máu, độc tính cấp trong điều trị có thể chấp nhận được. Cần thời gian nghiên cứu lâu hơn để có kết quả chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Gaddis O, Morrow CP, Klement V et al. Treatment of cervical carcinoma employing a template for transperineal interstitial Ir192 brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983; 9: 819 - 827.
- Ampuero F, Doss LL, Khan M et al. The Syed-Neblett interstitial template in locally.

3. Advanced gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983; 9: 1897 - 1903^[3]. Aristizabal SA, Surwit EA, Hevezi JM et al. Treatment of advanced cancer of the cervix with transperineal interstitial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983; 9: 1013 - 1017.
4. Martinez A, Cox RS, Edmunson GK. A multiple - site perineal applicator (MUPIT) for treatment of prostatic, anorectal, and gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984; 10: 297 - 305.
5. Martinez A, Edmunson GK, Cox RS et al. Combination of external beam irradiation and multiplesite perineal applicator (MUPIT) for treatment of locally advanced. or recurrent prostatic, anorectal, and gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985; 11: 391 - 398.
6. Syed AMN, Puthawala AA, Neblett D. Transperineal interstitial-intracavitary Syed - Neblett applicator in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Endocurie Hypertherm Oncol.* 1986; 2: 1 - 13.
7. Monk BJ, Tewari K, Burger RA, et al. A comparison of intracavitary versus interstitial irradiation in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 241 - 247.
8. Nag S, Martinez-Monge R, Ellis R. The use of fluoroscopy to guide needle placement in interstitial gynecological brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40: 415 - 420.

XẠ TRỊ ĐÁP ỨNG DƯỚI HƯỚNG DẪN HÌNH ẢNH MRI TRỞ THÀNH MỘT PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CHUẨN CHO XẠ TRỊ ÁP SÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN TIẾN XA DƯỚI HƯỚNG DẪN MRI BẰNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ ÁP SÁT SUẤT LIỀU CAO TRONG HỐC PHỐI HỢP XUYÊN MÔ

NGUYỄN HỒNG LONG¹, NGUYỄN THẾ HIỀN², NGUYỄN THỊ HẰNG³,
TRẦN THỊ THANH³, NGUYỄN THỊ MAI HƯƠNG⁴

TÓM TẮT

Xạ trị áp sát đáp ứng dưới hướng dẫn hình ảnh MRI trở thành một phương pháp điều trị chuẩn cho xạ trị áp sát ung thư cổ tử cung tiến xa tại chỗ tại vùng, trong đó những bệnh nhân sau hóa xạ trị ngoài buồng vẫn còn xâm lấn chu cung, bàng quang hoặc trực tràng cần phải được kết hợp xạ trị trong hốc kết hợp xuyên mô mới có thể đủ liều cho mô buồng mà vẫn đảm bảo liều mô lành trong giới hạn cho phép. Chúng tôi tổng kết 8/27 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa được xạ trị bằng kỹ thuật này tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng nhằm đưa ra một số lợi ích và khó khăn khi thực hiện kỹ thuật này.

ABSTRACT

Image Guided Adaptive Brachytherapy (IGABT) with repetitive MRI regarded as gold standard for locally advanced cervical cancer patients. Intracavitary - interstitial brachytherapy is used to improve tumour dose coverage for patients with remaining tumour invaded parametrial volume, bladder or rectum after external beam while sparing normal tissues. We collected 8/27 locally advanced cervical cancer patients treated with this technique in order to present several benefits and challenges while implementing this technique at Da Nang Oncology Hospital.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ trị áp sát đáp ứng dưới hướng dẫn hình ảnh trở thành phương thức xạ trị áp sát chuẩn cho ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển. Hình ảnh MRI cho phép phân biệt mô buồng và mô lành tốt hơn hình ảnh CT. Những khuyến cáo của nhóm Xạ trị phụ khoa Châu Âu - Hiệp hội Xạ trị Châu Âu (GYN GEC ESTRO) và Hiệp hội xạ trị trong của Mỹ đã được xuất bản để tạo ra tiếng nói chung trên toàn thế giới cho việc xác định thể tích đích và liều xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D^[1,4,12,5]. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu phân tích về mối quan hệ giữa những thông số trên biểu đồ liều (DVH) và kết quả lâm sàng đã được phân tích. Những kết quả từ nhóm Đại học Vienna đã chứng minh để có hiệu quả kiểm soát tại chỗ, liều tối thiểu tại HR - CTV phải $\geq 87\text{Gy}$ ^[2,6,14,13]. Xạ trị áp sát dưới hướng dẫn MRI đã giúp các chuyên gia nhận ra những hạn chế của các bộ áp xạ trị trong hốc truyền thống và giúp phát triển những bộ áp mới như bộ áp Vienna (tendem - ring) và bộ áp Utrecht (tandem - ovoid) để thực hiện xạ áp

sát dưới hướng dẫn của hình ảnh MRI. Nhờ sự ra đời của các bộ áp mới này, xạ trị trong hốc được kết hợp với xạ trị xuyên mô nhằm cải thiện các chỉ số về liều lượng của khối buồng và các cơ quan lành. Nếu không phối hợp xuyên mô với xạ trong hốc thì rất khó để phân bố đủ liều cho HR - CTV bởi vì những mô lành bên cạnh, vì vậy, nếu có xạ trị áp sát xuyên mô vào những vị trí còn buồng chu cung thì có thể đưa liều HR- CTV $\geq 85 - 87\text{Gy}$ mà liều mô lành vẫn trong giới hạn cho phép^[10,9].

Hiện nay, tiêu chuẩn vàng của kỹ thuật xạ trị áp sát trong hốc kết hợp xuyên mô là xạ trị áp sát dưới hướng dẫn MRI và khuyến cáo nên chụp MRI đánh giá trước khi xạ áp sát 2 - 3 ngày, việc này rất cần cho việc Bác sĩ xạ trị xác định mức độ xâm lấn chu cung, vị trí và độ sâu của kim cần xuyên cũng như vị trí những cơ quan quan trọng cần tránh^[3,1]. Nghiên cứu của nhóm Vienna khuyến cáo xạ trị áp sát dưới hướng dẫn của ảnh MRI có thể được sử dụng trong lần xạ đầu tiên và xạ trị áp sát dưới hướng dẫn của CT có thể áp dụng cho những buổi xạ sau trong

¹ BSKKII. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

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

³ ThS.BS. Khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

⁴ Kỹ sư Vật lý Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

những trường hợp bướu còn nhỏ và chỉ có xâm lấn chu cung tối thiểu. Những trường hợp thể tích bướu lớn thì nên dùng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn MRI trong hốc phổi hợp xuyên mô trong tất cả các lần xạ. Trong nghiên cứu này chúng tôi tổng kết lại 8 bệnh nhân được xạ trị đáp ứng dưới hướng dẫn MRI bằng kỹ thuật xạ trị trong hốc kết hợp xuyên mô sử dụng bộ áp Utrecht nhằm đưa ra những lợi ích và một số thách thức khi sử dụng kỹ thuật này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: 8 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB - IVA được điều trị hóa xạ đồng thời triệt để tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 4/2019 - 8/2019 đã có chẩn đoán là carcinoma tế bào gai hay carcinoma tuyến mà sau hóa xạ trị ngoài, được đánh giá MRI và khám lâm sàng trước xạ áp sát thấy bướu còn sót lại trên 1/3 bề dày chu cung.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca.

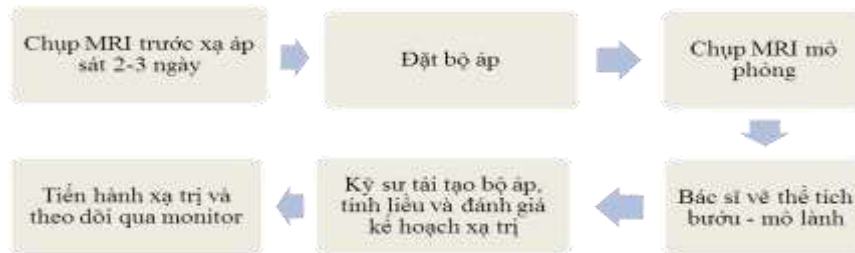
Chẩn đoán: Chẩn đoán bằng bệnh sử và khám lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa, huyết học, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh CT, MRI, xạ hình xương. Nội soi bàng quang, trực tràng khi có nghi ngờ xâm lấn, chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh.

Điều trị

Bệnh nhân được điều trị xạ trị ngoài toàn phần vùng chậu tổng liều 45Gy/25 phân liều bằng kỹ thuật xạ trị 3D - CRT, hóa trị Cisplatin 40mg/m² da hàng tuần. Bệnh nhân có di căn hạch được nâng liều vào hạch đại thể thêm 14,4Gy/8 phân liều vào tuần tiếp theo. Sau đó, bệnh nhân được xạ trị áp sát đáp ứng suất liều cao dưới hướng dẫn của MRI phân liều 7Gyx4 phân liều, 2 lần 1 tuần.

Tuần	1	2	3	4	5	6	7
Xạ trị ngoài							
Xạ trị áp sát							

Quy trình xạ trị áp sát



Vẽ thể tích đích

Bác sĩ vẽ thể tích bướu và mô lành trên hình ảnh xung T2 được xác định theo khuyến cáo của ICRU 89 bao gồm: GTVres, HR - CTV (high risk CTV), IR - CTV (intermediate risk CTV), cơ quan lành gồm bàng quang, trực tràng, đại tràng Sigma và ruột non được vẽ bao gồm toàn bộ cơ quan đó.

Đánh giá kế hoạch điều trị áp sát: Tiêu chuẩn đánh giá:

Liều mô bướu: D90 của HR - CTV đạt liều chỉ định với EQD2 ≥85Gy (Tổng liều của xạ trị ngoài và xạ trị trong).

Liều mô lành: D2cc bàng quang < 90Gy, D2cc trực tràng và sigma < 75Gy.

Theo dõi: Sau khi xuất viện, bệnh nhân sẽ được hẹn tái khám định kỳ tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng sau 1 tháng; sau đó bệnh nhân được chỉ định chụp

MRI vùng chậu đánh giá đáp ứng tại thời điểm 3 tháng, sau đó tái khám mỗi 3 tháng trong vòng 3 năm đầu; mỗi 6 tháng năm thứ 4 - 5. Sau đó mỗi năm 1 lần.

Tiêu chuẩn đánh giá

Đánh giá liều mô bướu và mô lành, sự đáp ứng của bướu qua các lần xạ trị áp sát cũng như biến chứng xảy ra trong quá trình xạ trị áp sát.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 4/2019 - tháng 8/2019 chúng tôi có tổng cộng 27 bệnh nhân ung thư cổ tử cung xạ trị triệt để đơn thuần, trong đó có 8 bệnh nhân được xạ trị ngoài và xạ trị áp sát đáp ứng dưới hướng dẫn MRI bằng kỹ thuật xạ trị trong hốc phổi hợp xuyên mô, chiếm tỉ lệ 29,8%.

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 55, thấp nhất là 44 tuổi, cao nhất là 65 tuổi.

Kích thước bướu trung bình lúc khám lâm sàng là $5,1 \pm 1,8\text{cm}$ (2,6 - 7,3cm), trong khi kích thước bướu lớn nhất đo được trên MRI trung bình là $4,73 \pm 18\text{cm}$, thể tích trung bình trên MRI là $92,8 \pm 91\text{cc}$.

Tất cả 8 bệnh nhân đều có kết quả GPB là carcinoma tế bào gai và đều là giai đoạn trễ: 1 ca giai đoạn IIB, 1 ca giai đoạn IIIB và 6 ca giai đoạn IIIC trong đó có 2 ca giai đoạn IIIC2.

Cả 8 bệnh nhân đều được điều trị hóa xạ trị ngoài đồng thời đủ 5 chu kỳ hóa trị, xạ trị vùng chậu 45Gy/25 lần và boost hạch đại thể lên 50,4Gy có 1 ca, 54Gy có 1 ca và 59,4Gy có 4 ca. Tổng thời gian điều trị đều kết thúc dưới 7 tuần.

Thể tích bướu, liều xạ mô bướu và mô lành khi xạ áp sát

Thể tích GTVres và HR-CTV qua các lần xạ trị

Xạ áp sát	Thể tích GTVres (cc)	Thể tích HR-CTV (cc)
Lần 1	22,3 (3,0 - 77,0)	79,2 (40,0 - 120)
Lần 2	22,3 (3,0 - 77,0)	59,2 (33,0 - 120)
Lần 3	11,1 (1,0 - 50,0)	52,5 (30 - 110)
Lần 4	3,73 (0 - 20)	47,6 (22 - 108)

Ta thấy thể tích GTV ban đầu trung bình 92,8cc, đến lúc xạ áp sát lần 1 giảm còn 22,3cc, và giảm dần qua các lần xạ trị áp sát. Thể tích HR - CTV cũng giảm qua các lần xạ áp sát.

Số kim xuyên mô và tỉ lệ thủng tạng rỗng

Tổng cộng xuyên 173 kim, có 5 kim thủng tạng rỗng chiếm tỉ lệ 2,9%, kim thủng này có độ sâu 5cm.

Số kim xuyên/ 1 lần xạ: trung bình 5 kim, ít nhất là 3 kim, nhiều nhất là 8 kim.

Độ sâu kim tính từ bề mặt ovoid: trung bình 3.6cm, ngắn nhất là 2,5cm, dài nhất 5cm.

Liều mô bướu và mô lành

Liều mô bướu (liều EQD2 với $\alpha/\beta = 10$)

Liều EQD2 với $\alpha/\beta = 10$ (Gy)	D98GTV	D50CTV	D90CTV	D98CTV
	$102,8 \pm 7,7$	$130,6 \pm 8,8$	$87,6 \pm 2,8$	$73,5 \pm 7,8$

Liều mô lành (tính liều EQD2 với $\alpha/\beta = 3$)

Liều mô lành với EQD2 với $\alpha/\beta = 3$ (Gy)	D2CC - Bàng quang	D2CC - Trực tràng	D2CC - SIGMA	Điểm trực tràng	PIBS
	$88,5 \pm 8,2$	$68,1 \pm 5,9$	$73,8 \pm 7,3$	$71,5 \pm 6,6$	$56,9 \pm 7,8$

Ngoài ra chúng tôi còn ghi nhận liều D0.1cc của bàng quang $113,4 \pm 22,1\text{Gy}$, D0.1cc của trực tràng là $85,1 \pm 12,8\text{Gy}$ và D0.1cc của đại tràng sigma là $98,2 \pm 18,7\text{Gy}$.

Thời gian xạ trị áp sát đáp ứng dưới hướng dẫn MRI

Thời gian từ lúc chuẩn bị làm thủ thuật đến khi bệnh nhân xạ trị xong: Trung bình là 2,8 tiếng/ 1 lần, thấp nhất là 2,5 tiếng, lâu nhất là 4,5 tiếng.

Liều điểm A, thời gian nguồn trên kim xuyên và chỉ số TRAK

Liều điểm A: Trung bình là $11,2\text{Gy} \pm 3,7\text{Gy}$

Tỉ lệ thời gian xạ trị trên kim xuyên mô so với tổng thời gian xạ áp sát: trung bình là $28,3 \pm 14,6\%$

Chỉ số TRAK: trung bình là $0,49 \pm 0,15$, thấp nhất là 0,3 và cao nhất là 0,8. Chỉ số TRAK lớn gấp trong 2 bệnh nhân có thể tích HR - CTV trên 120cc, còn lại đa số dao động từ 0,4 - 0,45.

Biến chứng

Huyết học: Giảm bạch cầu độ 1 - 2 khoảng 2 ca, không có giảm bạch cầu độ 3 - 4.

Nhiễm trùng: 1 bệnh nhân giai đoạn IVA/ đái tháo đường type 2, bướu to sau hóa xạ ngoài, xâm lấn thành sau bàng quang nên có xuyên thành sau bàng quang, sau xạ bệnh nhân sốt cao, bí tiểu, tăng bạch cầu và tăng CRP. Bệnh nhân được chẩn đoán Nhiễm trùng đường tiểu và điều trị kháng sinh, sau đó bệnh ổn định.

Chảy máu sau khi rút kim: Một bệnh nhân, bệnh nhân cầm máu bằng dung dịch Monsel bôi tại chỗ.

BÀN LUẬN

Trong thời gian từ tháng 4/2019 - tháng 9/2019 chúng tôi có tổng cộng 27 bệnh nhân ung thư cổ tử

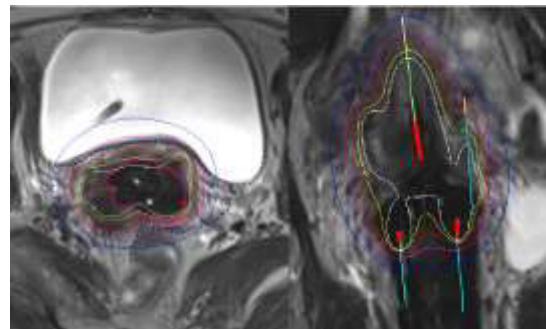
cung xạ trị triệt để đơn thuần, trong đó có 8 bệnh nhân được xạ trị ngoài và xạ trị áp sát trong hốc phổi hợp xuyên mô, chiếm tỉ lệ 29,8%. Theo nghiên cứu đa trung tâm EMBRACE, ½ số bệnh nhân được điều trị ở những trung tâm thực hiện không thường quy xạ trị áp sát trong hốc kết hợp xuyên mô (IC), ½ số bệnh nhân còn lại được điều trị ở những trung tâm thực hiện thường quy xạ trong hốc kết hợp xuyên mô (IC + IC/IS). Đối với bệnh nhân có thể tích HR - CTV < 30cc, tỉ lệ xuyên mô ở trung tâm IC là 7% trong khi ở trung tâm IC + IC/IS tỉ lệ này lên đến 34%, đặc biệt thể tích HR - CTV >30cc, tỉ lệ xuyên mô ở những trung tâm IC là 25% còn ở những trung tâm IC + IC/IS là 75%. Ở những trung tâm IC+IC/IS, 83% bệnh nhân đạt liều HR - CTV >85Gy trong khi tỉ lệ này chỉ có 48% bệnh nhân ở những trung tâm IC. Hơn nữa, 24% bệnh nhân nhận liều trên 95Gy phần lớn là bệnh nhân có thể tích HR - CTV nhỏ và chỉ có ở những trung tâm có phối hợp xạ trong hốc kèm xuyên mô^[6,14]. Chiến lược của nghiên cứu EMBRACE II là đặt mục tiêu áp dụng kỹ thuật xạ trị trong hốc phối hợp xuyên mô chiếm ít nhất 20% số ca ở mỗi trung tâm^[13].

Trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi, tuổi trung bình là 55 tuổi và đều là những bệnh nhân có kích thước bướu tại thời điểm chẩn đoán >4cm, thể tích bướu tại thời điểm chẩn đoán trên MRI là 92,8 ± 91cc. Mặc dù được điều trị hóa xạ trị ngoài đủ liều nhưng chỉ đáp ứng một phần sau xạ ngoài với thể tích GTVres còn lại sau xạ ngoài trên MRI xạ áp sát lần 1 là 22,3cc, thể tích HR - CTV tại thời điểm xạ trị áp sát là 79,2 (40 - 120cc). Trong nghiên cứu Embrace, thể tích bướu HR - CTV tại thời điểm xạ trị áp sát giai đoạn IIB là 32 (13 - 100)cc và giai đoạn IIIB là 41 (17 - 128)cc^[6]. Georg và cộng sự của Đại học Vienna đã công bố những kinh nghiệm đầu tiên về xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh MRI trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IB - IVA. Thời gian theo dõi trung bình là 51 tháng, tỉ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ đạt được 95% (134/141 bệnh nhân), những yếu tố tiên lượng xấu đối với sự kiểm soát bệnh tại chỗ là bướu lớn (>5cm) bao gồm tại thời điểm chẩn đoán và thời điểm xạ trị trong (tái phát tại chỗ là 35%), tuy nhiên sự thoái triển của bướu sau hóa xạ ngoài vùng chậu dưới 5cm là 1 yếu tố tiên lượng tốt với tỉ lệ tái phát tại chỗ là 10,9%^[8,11].

Rút ngắn tổng thời gian điều trị (OTT) trong ung thư cổ tử cung dưới 50 ngày là rất quan trọng. Dựa trên những phân tích từ nghiên cứu Retro - EMBRACE, nếu tăng tổng thời gian điều trị 1 tuần thì liều EQD2 của HR-CTV giảm 5Gy^[14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 8 bệnh nhân đều được kết thúc điều trị trong vòng 7 tuần và hiện tại chúng tôi

áp dụng cho tất cả bệnh nhân đang điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Trong số 8 bệnh nhân này, nhờ sự tương phản tốt của hình ảnh MRI giúp nhận diện rõ bướu, vùng xâm và mô xung quanh nên lúc vẽ thể tích chúng tôi nhận thấy kích thước GTVres và HR - CTV giảm đi qua các lần xạ trị. Điều này chứng tỏ bướu đáp ứng rất nhanh và nếu chúng ta thực hiện xạ trị áp sát dưới hướng dẫn MRI thì có thể thu nhỏ thể tích HR - CTV qua các lần xạ trị áp sát hay còn gọi là xạ trị đáp ứng dưới hướng dẫn hình ảnh nhằm giảm được liều mô lành tốt hơn. Vì thể tích HR - CTV lớn, nên việc kết hợp xạ trong hốc và trong mô là rất quan trọng cho việc đảm bảo phủ đủ liều HR - CTV mà vẫn giảm thiểu được liều mô lành. Trong số những bệnh nhân của chúng tôi, tùy vào thể tích bướu còn lại mà bệnh nhân xuyên ít nhất 3 kim vào chu cung 1 bên, bệnh nhân nhiều nhất là 8 kim do bướu còn lớn sau xạ trị ngoài nên chúng tôi quyết định xuyên 6 cây vào chung cung 2 bên và 2 cây về phía bàng quang (bệnh nhân này ban đầu 6cm, sau hóa xạ ngoài bướu còn 4cm với thể tích HR - CTV là 120cc, có xâm lấn thành sau bàng quang). Độ sâu xuyên kim phụ thuộc vào chiều cao của bướu, trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi tổng cộng xuyên 173 kim, có 5 kim thủng tạng rỗng chiếm 2,9% (2 bệnh nhân), Đối với những bệnh nhân này do bướu còn lại lúc xạ áp sát lớn nên chúng tôi xác định độ sâu 5cm, sau khi rút kim theo dõi sau đó không thấy bệnh nhân có biến chứng.



Theo hướng dẫn thực hành mới nhất của EMBRACE II, để đạt mục đích kiểm soát liều tại chỗ thì liều EQD2 của D90 HR-CTV >90 - 95Gy, D98 GTVres >95Gy, D98 IR-CTV >60Gy trong khi để đảm bảo liều mô lành D2cc bàng quang < 80Gy (tiêu chuẩn cũ dưới 90Gy), D2cc trực tràng và sigma < 65Gy (tiêu chuẩn cũ <75Gy), điểm trực tràng < 65Gy^[6,14,13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, D90 HR-CTV đạt 87,6 ± 2,8Gy, D98 HR-CTV >75Gy, D98 GTVres là 102,8 ± 7,7Gy, D2cc bàng quang 88,5 ± 8,2Gy, D2CC Trực tràng 68,1 ± 5,9Gy và D2CC_ Sigma là 73,8 ± 7,3Gy, điểm trực tràng là 71,8 ± 6,6Gy. Ngoài ra việc kiểm soát liều điểm âm

đạo (PIBS) < 65Gy cũng rất quan trọng để giảm biến chứng xơ teo âm đạo.

Ngoài ra chúng tôi còn phân tích thêm liều điểm A, trung bình là 11,2Gy ± 3,7Gy, điều này chứng tỏ đối với những bệnh nhân có thể tích HR - CTV lớn, nếu áp liều điểm A 7Gy thì không thể nào phủ hết bướu, dẫn đến kiểm soát tại chỗ kém. Theo các báo cáo từ những trung tâm thực hiện IC + IC/IS, thời gian dừng nguồn trên của kim xuyên mô so với thời gian dừng trong lòng tử cung nên giới hạn từ 10 - 20%. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ này là 28,3 ± 14,6%. Theo tác giả Chtistel và cộng sự, khi phân tích 20 bệnh nhân xạ trị trong hốc kết hợp xuyên mô, tỉ lệ thời gian dừng trên kim so với tổng thời gian điều trị là 11% (dao động từ 0 - 67%)^[7]. Khi lập kế hoạch xạ trị áp sát trong hốc kết hợp xuyên mô, một thông rất quan trọng cần chú ý là chỉ số TRAK, thông thường khi áp liều 7Gy tại điểm A, chỉ số TRAK khoảng 0,5cGy, sau khi tối ưu hóa liều theo thể tích, TRAK chỉ nên dao động từ 0,4 - 0,5cGy để tránh bị tăng liều quá mức trong vùng chu cung, và TRAK âm đạo chỉ nên chiếm 30 - 40% giúp giảm liều niêm mạc âm đạo^[6,14,13]. Trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi, TRAK trung bình là 0,49 ± 0,15, thấp nhất là 0,3 và cao nhất là 0,8. Chỉ số TRAK lớn gặp trong 2 bệnh nhân có thể tích HR-CTV trên 120cc, còn lại đa số dao động từ 0,4 - 0,45^[5].

Tổng thời gian thực hiện thủ thuật xạ trị đáp ứng dưới hướng dẫn MRI cho một lần xạ cho bệnh nhân cũng là một rào cản lớn cho những trung tâm có số lượng bệnh nhân đông, nhân viên y tế ít. Thời gian trung bình từ khi bắt đầu thực hiện thủ thuật đến khi xạ trị xong cho 1 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu này là 2,8 tiếng, thấp nhất là 2,5 tiếng, lâu nhất là 4, 5 tiếng. Để hạn chế sự di lệch trong quá trình di chuyển bệnh nhân đi chụp MRI và đi xạ trị, cố định bệnh nhân trên mặt phẳng cứng có thể khiêng là một giải pháp rẻ tiền, có thể áp dụng tại Việt Nam.

Chúng tôi ghi nhận biến chứng xảy ra khi thực hiện thủ thuật này để có kinh nghiệm hơn, đa số bệnh nhân ổn định, có 1 bệnh nhân chảy máu theo đường kim xuyên sau khi rút kim được bôi cầm máu tại chỗ bằng dung dịch Monsel và nhiễm trùng đường tiểu do tiền sử bệnh nhân bị tiểu đường, bướu còn lại to, xâm lấn bàng quang nên có xuyên thành sau bàng quang, sau xạ bệnh nhân sốt cao, bí tiểu, tăng bạch cầu và tăng CRP. Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm trùng đường tiểu và điều trị kháng sinh, sau đó bệnh ổn định.

KẾT LUẬN

Xạ trị áp sát đáp ứng dưới hướng dẫn MRI kết hợp trong hốc và xuyên mô trong ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển là rất quan trọng giúp tăng đủ liều

vào mô bướu nhằm kiểm soát tại chỗ tốt mà liều mô lành trong giới hạn cho phép. Ngoài ra ung thư cổ tử cung là loại nhạy xạ, thực hiện xạ trị áp sát dưới MRI giúp thu nhỏ thể tích bướu ở các lần xạ sau nhằm giảm thiểu tối đa liều mô lành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K et al, (2012), Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012; 103: 113 - 122.
2. Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S et al, (2009), Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009; 93: 311 - 315.
3. Dimopoulos JC, Schard G, Berger D et al, (2006), Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1380 - 1388.
4. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al, (2005), Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74: 235 - 245.
5. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al, Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC - ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2010; 96: 153 - 60.
6. Nkiwane KS, Pötter R, Tanderup K, et al, (2013), Single line source with and without vaginal loading and the impact on target coverage and organ at risk doses for cervix cancer Stages IB, II, and IIIB: treatment planning simulation in patients treated with MRI-guided adaptive brachytherapy in a multicentre study (EMBRACE). *Brachytherapy*. 2013 Jul - Aug; 12 (4): 317 - 23.
7. Nomden, C. N., de Leeuw, A. A. C., Moerland, M. A., et al, (2012), Clinical Use of the Utrecht Applicator for Combined Intracavitary/Interstitial Brachytherapy Treatment in Locally Advanced

- Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 82 (4), 1424 - 1430.
8. Potter R, Dimopoulos J, Bachtary B, et al, (2007), Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol*. 2007; 83(2):148 - 155.
 9. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al, (2007), Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 148 - 155.
 10. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC et al, (2011), Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011; 100: 116 - 123.
 11. Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al, [2011], Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2011;100 (1):116 - 123.
 12. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al, (2006), Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image - based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image - based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78: 67 - 77.
 13. Richard Pöttera, Kari Tanderup, Christian Kirisits et al, (2018), The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018 Jan 11;9: 48 - 60.
 14. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU et al, (2016), Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, multicenter cohort study. *Radiother Oncol*. 2016 Sep; 120 (3): 428 - 433.

ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG: TỪ SINH HỌC PHÂN TỬ ĐẾN THỰC HÀNH LÂM SÀNG

VÕ THỊ NGỌC DIỆP¹, NGUYỄN HOÀNG QUÝ²

TÓM TẮT

Theo Globocan năm 2018, ung thư buồng trứng xếp hàng thứ 6 trong tất cả các loại ung thư được chẩn đoán ở nữ giới. Phẫu thuật giảm tổng khối bướu theo sau bằng hóa trị kết hợp với platin cho thấy có hiệu quả và là tiêu chuẩn điều trị. Hóa trị trong phúc mạc tăng nhiệt độ trong lúc mổ cho thấy cải thiện tiên lượng sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển trong những nghiên cứu mới đây. Tuy nhiên, khoảng 70% bệnh nhân sẽ tái phát trong vòng hai năm đầu tiên sau điều trị. Trong khoảng 20 năm trở lại đây, cùng với sự phát triển của sinh học phân tử trong các mô hình nghiên cứu tiền lâm sàng đến các thử nghiệm trên lâm sàng, điều trị ung thư buồng trứng đã có những bước tiến thay đổi như sử dụng các đích nhắm phân tử nhắm trúng đích. Bên cạnh đó, thì điều trị duy trì trong ung thư buồng trứng tái phát đã được đặt ra trong các nghiên cứu trên thực hành lâm sàng, và đã có những kết quả mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân. Trong bài tổng quan y văn này chúng tôi sẽ tập trung vào đặc điểm sinh học phân tử và các thử nghiệm và thực hành lâm sàng về điều trị nhóm bệnh lý này.

ABSTRACT

Maintenance treatment of ovarian cancer: from molecular biology to clinical practice

According to Globocan in 2018, ovarian cancer ranked 6th in all cancers diagnosed in women. Cytoreductive surgery followed by platin based combination chemotherapy showed efficacy and standard of treatment. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy during surgery has shown an improvement in overall survival and recurrence - free survival in a recent study. Nevertheless, approximately 70% of patients will relapse within the first two years after treatment. Over the past 20 years, with the development of molecular biology in pre-clinical research models to clinical trials, the treatment of epithelial ovarian cancer has improved such as targeted therapies. Besides, maintenance treatment of recurrent ovarian cancer has been established in clinical practice studies and has benefited in these patients. In this review of the literature, we focus on the molecular biology features of the clinical trials and practice for ovarian cancer treatment.

GIỚI THIỆU

Ung thư buồng trứng là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong tất cả các loại ung thư ở nữ giới và loại thường gặp nhất là ung thư biểu mô buồng trứng. 25% bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng được chẩn đoán ở giai đoạn sớm có sống còn 5 năm khoảng từ 80 - 90% so với giai đoạn đã tiến xa có sống còn toàn bộ dưới 30%⁽¹⁾. Phẫu thuật giảm tổng khối tế bào bướu và hóa trị vẫn là phương pháp điều trị chuẩn hiện nay với phác đồ Platin - Taxan cho thấy tăng thời gian sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng. Trong những năm gần đây, phác đồ Platin - Taxan tiếp tục được nghiên cứu dựa trên sự thay đổi khoảng cách giữa các đợt hóa trị (mỗi ba tuần so với hàng tuần) hay thay đổi đường truyền hóa trị (trong

phúc mạc so với truyền tĩnh mạch thông thường) hoặc hóa trị tân hỗ trợ so với hỗ trợ. Hóa trị trong phúc mạc tăng nhiệt độ trong lúc mổ cho thấy cải thiện tiên lượng sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển trong những nghiên cứu mới đây. Đối với trường hợp bệnh tiến triển hoặc kháng trị với platin, chỉ định sử dụng ức chế yếu tố tăng sinh nội mạc mạch máu (anti - VEGF) mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân⁽²⁾. Đặc biệt, với sự phát triển của sinh học phân tử trong vài năm trở lại đây đã mở ra một bước điều trị mới trong ung thư biểu mô buồng trứng bằng sử dụng phân tử ức chế PARP, góp phần tăng sống còn cho bệnh nhân⁽³⁾.

Bên cạnh các bước tiến trong liệu pháp điều trị kể trên, thì quan điểm điều trị duy trì trong ung thư buồng trứng đã được nhấn mạnh trong những năm gần đây với các đích nhắm phân tử đặc hiệu. Trong

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

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

phần tổng quan y văn này, chúng tôi sẽ trình bày về vai trò của ung bướu nội khoa trong điều trị duy trì ung thư biểu mô buồng trứng thông qua cập nhật các nghiên cứu dựa trên cơ sở nền tảng sinh học phân tử và ứng dụng trên thực tế lâm sàng trên thế giới hiện nay.

SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG

Ung thư biểu mô buồng trứng được chia ra 5 nhóm mô học chính bao gồm nhóm dạng thanh dịch biệt hóa cao, dạng tế bào sáng, dạng thanh dịch biệt hóa thấp, dạng nội mạc tử cung⁽⁴⁾.

Khoảng 20% ung thư buồng trứng có liên quan đến yếu tố di truyền ở dòng tế bào mầm, thường gặp trong đột biến BRCA-1 hoặc BRCA-2. Gen BRCA-1 liên quan đến các phân tử sửa chữa ADN khác như BARD1, CHEK2, RAD51, PALB2, và đặc biệt là phân tử PARP-1. PARP-1 được biết đến như một enzyme cần thiết cho sự sửa chữa chuỗi đơn ADN thông qua cơ chế cắt và sửa base⁽⁵⁾.

Sinh học phân tử dạng thanh dịch biệt hóa cao

Dạng thanh dịch biệt hóa cao chiếm khoảng 50 - 60% trong nhóm ung thư biểu mô buồng trứng. Đột biến hoạt động của gen TP53 được biết đến như là một thành tố chính trong bệnh sinh ung thư buồng trứng (>90%). Ngoài ra đột biến BRCA1/2, cũng được tìm thấy khoảng 20% bệnh nhân⁽⁵⁾.

Sinh học phân tử dạng thanh dịch biệt hóa thấp

Dạng thanh dịch biệt hóa thấp chiếm khoảng 5% trong nhóm ung thư biểu mô buồng trứng, được biết đến với những liên quan đến dẫn truyền trong con đường tín hiệu MAPK/Erk, và có liên quan mật thiết với các đột biến của BRAF và KRAS⁽⁵⁾.

Sinh học phân tử dạng nội mạc tử cung

Dạng nội mạc tử cung chiếm khoảng 25% bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, sinh bệnh học do thay đổi của dẫn truyền PI3K cũng như liên quan đến đột biến CTNNB1, là một trong những yếu tố chính của con đường tín hiệu WNT⁽⁵⁾.

Sinh học phân tử dạng nhầy

Dạng nhầy đặc trưng với biểu hiện của đột biến RAS (chiếm khoảng 50% trường hợp) và tăng biểu hiện của thụ thể HER-2 (chiếm khoảng 19% trường hợp)⁽⁵⁾.

Sinh học phân tử của ung thư buồng trứng tế bào sáng

Ung thư buồng trứng dạng tế bào sáng thường có biểu hiện của tình trạng ức chế hoạt động của đột biến SWI/SNF. Đặc biệt, ung thư buồng trứng tế bào

sáng có những nét tương đồng với ung thư thận dạng tế bào sáng, gợi ý con đường tín hiệu của dẫn truyền mTOR giữ vai trò chủ đạo trong yếu tố sinh học phân tử của dạng giải phẫu bệnh đặc biệt này⁽⁵⁾.

Quan điểm của điều trị duy trì

Đột biến trong ung thư biểu mô buồng trứng có kiểu gen khác nhau giữa các nhóm mô học, ảnh hưởng này giúp giải thích phần nào ung thư buồng trứng có một tỉ lệ tái phát khá cao so với những ung thư khác từ 70 - 80%. Chính vì vậy quan điểm điều trị duy trì dựa vào đặc tính yếu tố sinh học phân tử bệnh sinh đã được đặt ra trong thời gian những năm gần đây với quan điểm nhằm trì hoãn thời gian bệnh tiến triển sau khi đã hóa trị với bộ đôi platin⁽⁶⁾.

Kéo dài hóa trị với paclitaxel: nên hay không?

Quan điểm kéo dài hóa trị với paclitaxel mỗi 28 ngày thêm 3 chu kỳ so với thêm 12 chu kỳ sau khi bệnh nhân đã đáp ứng với paclitaxel trước đó trong nghiên cứu pha 3 của SWOG-9701/GOG-178. Bệnh nhân hóa trị thêm 12 chu kỳ cho thấy tăng thời gian sống còn không bệnh tiến triển so với 3 chu kỳ (28 tháng vs 21 tháng). Tuy nhiên hạn chế trong nghiên cứu này lại không đánh giá những độc tính lâu dài do điều trị paclitaxel. Nghiên cứu pha 3 của GOG 212 so sánh giữa điều trị duy trì 12 tháng bằng paclitaxel so với theo dõi cho thấy điều trị duy trì làm tăng thời gian sống còn không bệnh tiến triển thêm 5.5 tháng so với nhóm theo dõi. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống còn toàn bộ. Lựa chọn hóa trị duy trì với hóa trị bằng paclitaxel vẫn tùy từng tình huống cụ thể và vẫn chưa được phê duyệt chuẩn trong điều trị hiện nay mặc dù sống còn không bệnh tiến triển có ý nghĩa về mặt thống kê⁽⁶⁾.

Điều trị duy trì với kháng tăng sinh mạch bằng bevacizumab

Ung thư buồng trứng được biết đến với đặc điểm nổi bật về tình trạng tăng sinh mạch máu, ngoài ra yếu tố VEGF lưu thông trong huyết thanh bệnh nhân ung thư buồng trứng đồng nghĩa với tiên lượng của bệnh nhân rất xấu trong nghiên cứu tiền lâm sàng. Chính vì lý do này đã khiến cho điều trị duy trì bằng sử dụng bevacizumab được khuyến khích sử dụng trong thực hành lâm sàng. Vai trò của điều trị hỗ trợ - duy trì của ức chế tăng sinh mạch bằng bevacizumab được chứng minh thông qua các thử nghiệm lâm sàng pha 3 của GOG - 218 trên 1873 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn III - IV có bướu tồn lưu sau phẫu thuật giảm tổng khối bướu và trong nghiên cứu pha 3 của ICON - 7 trên 1528 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn sớm nguy cơ cao. Trong cả hai nghiên cứu này, kết quả cho thấy vai trò của bevacizumab trong bước một và được điều trị duy trì

cho đến khi bệnh tiến triển cho thấy mang lại lợi ích cho bệnh nhân. Tuy nhiên giá thành của thuốc sẽ là điểm hạn chế nếu sử dụng lâu dài. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3 ICON7, GOG-0218, OCEANS, GOG-0213 đã chứng minh lợi ích của việc sử dụng bevacizumab tăng thêm thời gian sống còn không bệnh tiến triển (22.4 tháng vs 24.1 tháng trong nghiên cứu ICON7, 10.3 tháng vs 14.1 tháng trong nghiên cứu GOG-0218), 8.4 tháng vs 12.4 tháng trong nghiên cứu OCEANS, và 10.4 tháng vs 13.8 tháng trong nghiên cứu GOG - 0213^(2,7,8).

Điều trị duy trì bằng ức chế PARP

Olaparib là phân tử ức chế PARP đầu tiên được chỉ định trong ung thư buồng trứng có tình trạng đột biến gen BRCA - 1/2 kèm theo. Khảo sát đột biến BRCA có thể được thực hiện ngay lúc chẩn đoán hoặc khi bệnh tái phát với tỉ lệ đột biến chiếm khoảng 19 - 31% ở ung thư buồng trứng. Trong trường hợp này, điều trị bằng ức chế PARP cho thấy cải thiện sống còn không bệnh tiến triển là 8,4 tháng so với dùng giả dược là 4,8 tháng trong nghiên cứu Study 19 của Ledermann năm 2012. Nghiên cứu SOLO-2 và nghiên cứu Study 41 tiếp theo sau đó cũng cho thấy hiệu quả trên sống còn không bệnh tiến triển trong điều trị duy trì của olaparib ở bệnh nhân ung thư buồng trứng sau khi đã đáp ứng hoàn toàn với hóa trị⁽⁹⁾.

BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô buồng trứng tuy không dẫn đầu về tỉ lệ mắc trong ung thư ở nữ giới như ung thư vú, nhưng tỉ lệ tái phát lại chiếm tỉ lệ rất cao lên đến 70 - 80%. Chính vì vậy quan điểm điều trị duy trì sau khi đáp ứng hoàn toàn với hóa trị trước đó là một vấn đề quan trọng đặt ra trong những năm gần đây dựa vào những chứng cứ phát triển của sinh học phân tử trong chẩn đoán và điều trị đã góp phần làm sáng tỏ một phần khía cạnh về bệnh sinh của ung thư biểu mô buồng trứng với các phân tử đột biến chủ đạo, và dựa vào các thay đổi đó để lựa chọn đích nhắm cho phù hợp với từng bệnh nhân trên quan điểm cá thể hóa điều trị.

Với chặng đường hơn gần 39 năm kể từ khi lần đầu cisplatin được sử dụng lần đầu tiên trong điều trị ung thư buồng trứng trong nghiên cứu GOG-21 năm 1981, thì điều trị hiện nay đã có những bước tiến xa hơn. Bên cạnh hóa trị platin + paclitaxel duy trì, hay kháng tăng sinh mạch, thì đích nhắm phân tử kháng PARP duy trì được xem như là bước tiến mới trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng. Sự phát triển của sinh học đã mở ra bước ngoặt mới trong điều trị bệnh nhân ung thư buồng trứng nói riêng và các ung

thư khác nói chung. Cá thể hóa điều trị dựa trên yếu tố đột biến trong kỹ nguyên chẩn đoán và điều trị y khoa chính xác đã mở ra nhiều hy vọng mới cho bệnh nhân ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2014 Jun 1; 25(6): 1165 - 71.
2. Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget.* 2017 Feb 14; 8(7): 12389 - 405.
3. Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, Genta S, Aglietta M, Sapino A, et al. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2018; 13(4): 392 - 410.
4. Assis J, Pereira D, Nogueira A, Medeiros R. Ovarian Cancer Overview: Molecular Biology and Its Potential Clinical Application. *Ovarian Cancer - Pathog Treat [Internet].* 2018 Oct 24 [cited 2019 Oct 14]; Available from: <https://www.intechopen.com/books/ovarian-cancer-from-pathogenesis-to-treatment/ovarian-cancer-overview-molecular-biology-and-its-potential-clinical-application>.
5. Krzystyniak J, Ceppi L, Dizon DS, Birrer MJ. Epithelial ovarian cancer: the molecular genetics of epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016 Apr 1; 27 (suppl_1): i4 - 10.
6. DiSilvestro P, Secord AA. Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer: Is it ready for prime time? *Cancer Treat Rev.* 2018 Sep 1; 69: 53 - 65.
7. Chelariu-Raicu A, Coleman RL, Sood AK. Anti-Angiogenesis Therapy in Ovarian Cancer: Which Patient is It Most Likely to Benefit? *Oncol Williston Park N.* 2019 Jul 16; 33(7).
8. Markman M. Pharmaceutical Management of Ovarian Cancer: Current Status. *Drugs.* 2019 Jul; 79(11): 1231 - 9.
9. Washington CR, Richardson DL, Moore KN. Olaparib in the treatment of ovarian cancer. *Future Oncol Lond Engl.* 2019 Sep 3;

PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG GIAI ĐOẠN IA, IB TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

VŨ ĐÌNH GIÁP¹, TRẦN BÁ KIẾN,² ĐOÀN THỊ HỒNG NHẬT³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả sớm phẫu thuật nội soi điều trị ung thư nội mạc tử cung tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Phương pháp: Mô tả tiến cứu.

Kết quả: 28 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung với tuổi trung bình $57,28 \pm 5,25$. Giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung chiếm 96,72% với độ mô học I và II chiếm 85,71%. Thời gian phẫu thuật trung bình $165 \pm 20,4$ phút (120 - 180 phút). Thời gian nằm viện sau mổ trung bình $8,78 \pm 1,73$ (7 - 14) ngày. Số lượng hạch chậu được vét $12,24 \pm 5,2$ (8 - 22 hạch) trong đó tỷ lệ di căn hạch chậu là 14,29%. 82,14% trường hợp u xâm lấn dưới $\frac{1}{2}$ lớp cơ tử cung (T1a). Biến chứng sau mổ 3,57% nhiễm trùng mòm cắt và 3,57% nhiễm trùng vết mổ. Không có trường hợp nào chảy máu sau mổ.

Kết Luận: Phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư nội mạc tử cung là an toàn, hiệu quả, kết quả sớm đảm bảo về ung thư học.

Từ khóa: Ung thư nội mạc tử cung, phẫu thuật nội soi.

ABSTRACT

Objective: To investigate some clinical and paraclinical characteristics and evaluate early outcome of laparoscopic surgery for early stage endometrial cancer patients in Nghe An Oncology Hospital.

Methods: Descriptive research.

Results: 28 patients endometrial: the mean age was $57,28 \pm 5,25$. 96,72% of patients with pathology is endometrial adenocarcinoma, with G1-2 accounting for the majority (85,71). Average operation time was $165 \pm 20,4$ minutes, (120 - 180 range). Average hospital stay times was $8,78 \pm 1,73$ days (7-14 range). Average number of pelvic nodes was $12,24 \pm 5,2$ (8 - 22 range), the rate pelvic lymph node metastases (14,29%). 82,14% of cases had invasive tumor under $\frac{1}{2}$ of thickness of the uterus (T1a). There was one patient with wound infection after operation (3,57%). No patient had bled.

Conclusion: Laparoscopic surgery for early stage endometrial cancer is safe, effective while still ensuring radical in cancer.

Keywords: Endometrial cancer, laparoscopy surgery.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung là một bệnh ung thư thường gặp trong các bệnh ung thư phụ khoa. Theo Globocan 2018 trên thế giới năm 2018 có khoảng 382.000 ca ung thư nội mạc tử cung và có 89.900 trường hợp tử vong do bệnh này. Tỷ lệ mắc ung thư nội mạc tử cung chiếm tỷ lệ cao tại các nước phát triển^[1]. Tại Hoa Kỳ theo Globocan 2018 tỷ lệ mới mắc ung thư nội mạc tử cung là 20,1/100.000 với

hơn 63.000 trường hợp mới mắc và có hơn 11.000 người chết vì căn bệnh này trong mỗi năm. Ở Việt Nam, số trường hợp mới mắc và tử vong là 4.150 và 1.150 tương ứng tỷ lệ mới mắc và tử vong là 7,1/100.000 dân và 2,0/ 100.000 dân, so sánh với năm 2002 là 2,5 và 0,9^[1]. Những thống kê trên đã chỉ ra rằng, tỷ lệ UTMTC trên thế giới và ở nước ta ngày càng gia tăng^[2].

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

² ThS.BS. Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

³ ThS.BS. Giảng viên Trường Đại học Y Khoa Vinh

Ung thư nội mạc tử cung là một trong những bệnh ung thư điều trị rất có hiệu quả, đặc biệt nếu phát hiện sớm sẽ mang lại kết quả cao. Đối với UTMTC ở những giai đoạn sớm thì phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản. Phẫu thuật cắt tử cung toàn bộ cộng 2 phần phụ kèm vét hạch chậu 2 bên có thể bằng phương pháp mở bụng kinh điển hoặc phẫu thuật nội soi. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh rằng phẫu thuật nội soi so với phẫu thuật mở bụng kinh điển đối với ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm cho kết quả sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh là như nhau nhưng có nhiều lợi ích như: ít đau hơn, giảm các biến chứng, giảm thời gian nằm viện và tăng tính thẩm mỹ...^[3,4].

Tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi đã được áp dụng nhiều ở các bệnh lý của ổ bụng, tuy nhiên với ung thư nội mạc tử cung thì vẫn chưa có nhiều nghiên cứu. Xuất phát từ điều đó, cũng như nhằm tăng chất lượng điều trị chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật nội soi điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm tại bệnh viện ung bướu Nghệ An” nhằm 2 mục tiêu sau:

Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân UTMTC giai đoạn sớm (IA, IB).

Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật nội soi điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm (IA, IB).

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

28 bệnh nhân UTMTC giai đoạn IA, IB được phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ tử cung, phần phụ + vét hạch chậu 2 bên tại bệnh viện UBNA từ tháng 01/2016 đến tháng 09/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn	Tiêu chuẩn loại trừ
Bệnh nhân được chẩn đoán UTMTC giai đoạn IA, IB theo FIGO 2018.	Bệnh nhân UTMTC đã điều trị phẫu thuật tại cơ sở khác không phải bệnh viện UBNA.
Bệnh nhân đồng ý điều trị phẫu thuật nội soi tại BV. UBNA	Không có chẩn đoán mô bệnh học đầy đủ rõ ràng
Có chẩn đoán MBH đầy đủ	Kèm theo một ung thư khác ngoài UTMTC
Có hồ sơ theo dõi đầy đủ	

Phẫu thuật:

Bệnh nhân được gây mê nội khí quản. Tư thế sản khoa.

Vào bụng bằng trocar trên rốn theo phương pháp mở. Đặt tiếp troca 10 hạ sườn trái và 2 troca 5 hố chậu 2 bên.

Kẹp cắt 2 vòi trứng bằng dao điện trước khi đặt cần nâng tử cung qua đường âm đạo, ngăn đường

thông thương tử buồng tử cung vào ổ bụng. Tiếp theo đặt cần nâng tử cung.

Vét hạch chậu bít 2 bên một cách hệ thống, kèm theo kiểm tra lấy hạch chủ bụng.

Thực hiện cắt tử cung toàn bộ và 2 phần phụ như kinh điển.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả tiến cứu.

Xử lý số liệu

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

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân

N	X ± SD	MIN	MAX
28	57,28 ± 5,25	44	65

Bảng 2. Lý do vào viện

Lý do vào viện	N	Tỷ lệ (%)
Ra máu âm đạo bất thường	20	71,43
Ra dịch hôi âm đạo	4	14,29
Đau hạ vị	3	10,71
Khám định kỳ	1	3,57
Tổng	28	100

Bảng 3. Tỷ lệ sinh thiết

Tỷ lệ sinh thiết	n	Tỷ lệ (%)
Hút buồng tử cung	12	42,86
Nong, nạo buồng tử cung	10	35,71
Cắt tử cung làm GPB tức thì	6	21,43
Tổng	28	100

Bảng 4. Đặc điểm giải phẫu bệnh sau mổ

Thể giải phẫu bệnh	N	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc	27	96,43
Ung thư biểu mô tuyến nhầy	1	3,57
Tổng	28	100
Độ mô học		
Độ I	15	53,57
Độ II	9	32,14

Độ III	4	14,29
Tổng	28	100
Mức độ xâm lấn cơ tử cung		
Dưới ½ lớp cơ	23	82,14
Trên ½ lớp cơ	5	17,86
Tổng	28	100

Kết quả phẫu thuật nội soi điều trị UTNMTC

Bảng 5. Thời gian phẫu thuật và thời gian nằm viện

	N	X ± SD	MIN	MAX
Thời gian phẫu thuật (phút)	28	165 ± 20,4	120	180
Thời gian nằm viện (ngày)	28	8,12 ± 1,73	7	14

Bảng 6. Số lượng hạch vét

Số lượng hạch vét	N	X ± SD	MIN	MAX
	28	12,24 ± 5,2	8	22

Bảng 7. Tình trạng hạch di căn

Tình trạng hạch di căn	N	Tỷ lệ (%)
Có di căn hạch	4	14,29
Không có di căn hạch	24	85,71
Tổng	28	100

Bảng 8. Biến chứng sau mổ

Biến chứng sau mổ	N	Tỷ lệ (%)
Nhiễm trùng vết mổ	1	3,57
Nhiễm trùng mổ cắt	1	3,57
Không biến chứng	26	92,86
Tổng	28	100

BÀN LUẬN

UTNMTC phụ thuộc vào độ tuổi, thường gặp ở phụ nữ sau mãn kinh, chỉ có 25% trước mãn kinh và ít gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi. Trong nghiên cứu chúng tôi tuổi trung bình là 57,28 ± 7,25 thấp nhất là 44 tuổi, lớn tuổi nhất là 65 tuổi. Tương đồng với kết quả nghiên cứu của Lê Trí Chinh (2017) tuổi trung bình là 56,55 ± 7,47 tuổi^[5].

Về phương pháp lấy bệnh phẩm làm giải phẫu bệnh xác định chẩn đoán thì nghiên cứu chúng tôi hút buồng tử cung chiếm 42,86%, nong và nạo buồng tử cung 35,71% và có 21,43% cắt tử cung làm giải phẫu bệnh tức thì trong mổ. Hút nội mạc tử cung ưu điểm hơn so với nong và nạo nội mạc tử

như cần tối thiểu hoặc không cần nạo cổ tử cung, nguy cơ thủng tử cung giảm (lấy mẫu nội mạc tử cung: 0,1 đến 0,2% so với nong và nạo: 0,3 đến 2,6%), giảm các biến chứng viêm dính buồng. Thủ thuật nong và nạo buồng tử cung thực hiện khi bệnh nhân không có khả năng hút nội mạc tử cung do hẹp cổ tử cung, hút nội mạc tử cung không đủ mô để chẩn đoán, kết quả hút nội mạc tử cung không phù hợp với kết quả chẩn đoán hình ảnh (chẳng hạn như nội mạc tử cung không hoạt động ở phụ nữ có hình ảnh gợi ý khối hoặc polyp) hay chảy máu tử cung bất thường kéo dài sau khi hút nội mạc tử cung làm giải phẫu bệnh lành tính

Về thời gian phẫu thuật trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 165 ± 20,4 phút, nhanh nhất 120 phút và kéo dài nhất là 180 phút. So sánh với phẫu thuật mở bụng kinh điển thì thời gian phẫu thuật nội soi lâu hơn. Nghiên cứu của Lê Trí Chinh thời gian phẫu thuật trung bình là 133 ± 21,4 phút^[5]. Lý do là vì phẫu thuật nội soi chúng tôi mới bước đầu áp dụng trong điều trị UTNMTC kỹ năng trong thì nạo vét hạch chậu nội soi thời gian còn kéo dài. So sánh với các nghiên cứu trên thế giới thì kết quả PTNS thời gian phẫu thuật cũng lâu hơn mổ mở. Nghiên cứu của Obermair A thì thời gian trung bình của phẫu thuật nội soi là 132 ± 40,7 phút còn của mổ mở là 107 ± 33,6 phút^[6]. Về thời gian nằm viện sau mổ thì nghiên cứu của chúng tôi trung bình 8,12 ± 1,73 ngày, ít nhất 7 ngày và dài nhất 14 ngày. Chủ yếu bệnh nhân ra viện sau 7 - 9 ngày, chỉ 2 trường hợp biến chứng sau mổ điều trị tới ngày thứ 14.

Về số lượng hạch vét: Nạo vét hạch là một thì quan trọng trong phẫu thuật nội soi điều trị UTNMTC. Ưu thế của phẫu thuật nội soi trong nạo vét hạch là rất rõ ràng. Số lượng hạch vét trung bình là 12,24 ± 5,2 ít nhất 8 hạch, nhiều nhất 22 hạch và có 4 trường hợp bệnh nhân có hạch ác tính. Nghiên cứu của Lê Trí Chinh số lượng hạch vét trung bình là 14,7 ± 5,9. So với các nghiên cứu của Obermair A. và nghiên cứu của Galaal, K cũng cho kết quả tương đồng^[5,6,7].

Đặc điểm giải phẫu bệnh và độ mô học: 96.43% là ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc, chỉ có 1 trường hợp chiếm 3,57% là ung thư biểu mô tuyến nhầy. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lê Trí Chinh khi 100% là ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc. Độ mô học ở bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi thì độ I, độ II chiếm tới 85,71%, độ III chỉ chiếm 14,29%. Nghiên cứu của Obermair A độ III cũng chỉ chiếm 6,7%^[5,6].

Về biến chứng sau mổ trong 28 trường hợp phẫu thuật nội soi chỉ có 2 trường hợp có biến chứng: 1 trường hợp nhiễm trùng vết mổ troca rốn,

1 trường hợp nhiễm trùng mủ cắt âm đạo. Cả 2 trường hợp đều được điều trị ổn định ngay sau đó. Trong nghiên cứu của Galaal K với 8 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh kết quả của phẫu thuật nội soi và phẫu thuật mở bụng ở giai đoạn sớm. Ba thử nghiệm đánh giá 359 bệnh nhân giai đoạn sớm cho kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong sau mổ, tổn thương bàng quang, niệu quản, mạch máu trong mổ giữa PTNS và mổ mở. Một phân tích sâu hơn của 2 thử nghiệm lớn đánh giá 2923 bệnh nhân với hơn 2500 bệnh nhân tham gia cho thấy tỷ lệ các biến chứng nặng sau mổ là thấp hơn đáng kể trong nhóm nội soi so với mổ mở. Thời gian nằm viện được báo cáo trong tất cả các thử nghiệm và kết quả cho thấy trung bình phẫu thuật nội soi ở bụng bệnh nhân có thời gian nằm viện ngắn hơn^[7].

KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn Ia, Ib là an toàn, hiệu quả. So với phẫu thuật mở bụng kinh điển có nhiều lợi thế như ít đau hơn, giảm các biến chứng, giảm thời gian nằm viện và tăng tính thẩm mỹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.
2. Amant F, Mirza M R, Koskas M, et al. (2018). Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 37 - 50.
3. Janda M, Gebiski V, Brand A, et al. (2010). Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol*, 11 (8), 772 - 780.
4. Wright J D, Burke W M, Wilde E T, et al. (2012). Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 30 (8), 783 - 791.
5. Lê Trí Chinh (2018). Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm (IA, IB) tại bệnh viện K, *Tạp chí y học Việt Nam* tập 464, số 2, 2018.
6. Obermair A, Janda M, Baker J, et al. (2012). Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer*, 48 (8), 1147 - 1153.
7. Galaal K, Bryant A, Fisher A D, et al. (2012). Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (9), Cd006655.

CẮT CỔ TỬ CUNG TẬN GỐC NGÃ BỤNG BẢO TỒN CHỨC NĂNG SINH SẢN TRONG UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN SỚM: BÁO CÁO 04 TRƯỜNG HỢP VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

NGUYỄN VĂN TIẾN¹, TẠ THANH LIÊU², PHẠM QUỐC CƯỜNG³, VÕ TIẾN TÂN NHI³,
NGUYỄN DUY THƯ³, LƯƠNG CHẤN LẬP³, ĐOÀN TRỌNG NGHĨA³,
PHAN XUÂN MINH THỊNH³, NGUYỄN HOÀNG DUY THANH³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Cắt cổ tử cung tận gốc hiện nay đã trở thành phương pháp phẫu thuật được lựa chọn nhằm bảo tồn chức năng sinh sản cho những bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm. Mục tiêu của báo cáo này là nhằm miêu tả kỹ thuật cắt cổ tử cung tận gốc bảo tồn chức năng sinh sản cho những bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm của chúng tôi và tra cứu Y văn về kỹ thuật này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi báo cáo 04 trường hợp được cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng tại Khoa Ngoại 1, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 7/2018 đến tháng 7/2019.

Kết quả: 04 trường hợp đều ở giai đoạn IB1, tuổi trung bình là 31 tuổi (29 - 32) và lượng máu mất trung bình là khoảng 100ml (70 - 120ml). Cả 4 bệnh nhân đều không cần điều trị bổ túc sau mổ, và đều đã có kinh lại sau đó. Tất cả bệnh nhân đều không phát hiện bệnh tái phát đến thời điểm báo cáo. Ở tất cả trường hợp, động mạch duy nhất nuôi tử cung là động mạch tử cung buồng trứng. Không có biến chứng hậu phẫu và tất cả bệnh nhân đều được rút thông tiểu sau 02 ngày.

Tổng kết: Cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng và nạo hạch chậu là phương pháp phẫu thuật thích hợp cho những bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm được chọn lựa kỹ mong muốn bảo tồn chức năng sinh sản. Kinh nguyệt và chức năng sinh sản có thể được bảo tồn sau khi cắt động mạch tử cung tận gốc.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng, bảo tồn sinh sản.

ABSTRACT

Fertility - sparing Abdominal radical trachelectomy for early stage cervical cancer: A case series and literature review

Objectives: Radical trachelectomy is an alternative treatment for preserving fertility in selected patients with early stage cervical cancer. The purpose of this report is to describe our technique of abdominal radical trachelectomy and review the current literature on this procedure.

Materials and Methods: We reported 04 cases of radical abdominal trachelectomy with pelvic lymphadenectomy in The Oncology Hospital of Ho Chi Minh city between 7/2018 and 7/2019.

Results: The characteristics of the 4 adult patients who underwent abdominal radical trachelectomy included stage IB1 disease in all cases, a mean age of 31 years (range, 29 - 32), and a mean estimated blood loss of 100ml (range, 70 - 120). No one need adjuvant treatment after surgery and all patients resumed normal menstruation postoperatively. All patients remain disease - free at the time of this report. The only remaining uterine blood supply in these patients are the utero-ovarian vessels. There were no postoperative complications, and transurethral Foley catheters were removed in all cases within 02 days.

Conclusions: Abdominal radical trachelectomy with pelvic lymphadenectomy is a feasible operation for selected women with early stage cervical cancer who desire to preserve reproductive function. Menstruation and reproductive function may be preserved after bilateral uterine vessel ligation.

Keyword: Cervical cancer, abdominal radical trachelectomy, preserve fertility.

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

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

³ Bác sĩ điều trị Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

MỞ ĐẦU

Ung thư cổ tử cung là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, ung thư cổ tử cung là ung thư phụ khoa thường gặp nhất với mỗi năm có khoảng 319,523 trường hợp mới mắc và 170,831 ca tử vong (Theo Globocan 2018). Ung thư cổ tử cung thường được chẩn đoán ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và việc điều trị tiêu chuẩn đối với ung thư cổ tử cung hiện nay bao gồm phẫu thuật cắt tử cung, hóa - xạ trị triệt để đều dẫn đến hậu quả cuối cùng là bệnh nhân sau khi khỏi bệnh sẽ không còn khả năng sinh con được nữa. Rất nhiều bệnh nhân ung thư trẻ tuổi có mong muốn một lần được làm cha mẹ. Do đó, việc xem xét điều trị bảo tồn chức năng sinh sản là một vấn đề quan trọng Phụ nữ trẻ bị ung thư cổ tử cung có thể phù hợp cho việc điều trị bảo tồn chức năng sinh sản, như cắt cổ tử cung tận gốc, khi mà hầu hết được chẩn đoán ở giai đoạn sớm với tỷ lệ sống còn trên 90%. Những nghiên cứu quan sát được công bố trong một thập kỷ qua cho thấy dự hậu tốt về ung thư và sản khoa sau cắt cổ tử cung tận gốc.

Trong khuôn khổ bài viết này, chúng tôi báo cáo một loạt ca cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng tại bệnh viện chúng tôi và qua đó nhìn lại Y văn về hiệu quả phương pháp điều trị này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Từ 7/2018 đến 7/2019, 4 phụ nữ trẻ được chẩn đoán ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm được phẫu thuật cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng tại Khoa Ngoại 1, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Tất cả bệnh nhân đều được chụp MRI bụng chậu nhằm xếp giai đoạn chính xác trước mổ. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân của chúng tôi là: (1) Có giải phẫu bệnh là ung thư cổ tử cung và xếp giai đoạn trước mổ dựa vào lâm sàng và hình ảnh học là từ IA2 - IB1 (Theo Figo 2018); (2) Tuổi dưới 40; (3) Có mong muốn bảo tồn chức năng sinh sản; (4) Không có bằng chứng bướu lan vào cổ trong cổ tử cung; (5) Không có bằng chứng di căn hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ bụng; (6) Loại mô học: carcinôm tế bào gai hoặc cacrcinôm tuyến. Tất cả bệnh nhân đều được tư vấn kỹ lưỡng về phương pháp phẫu thuật và ký tên đồng ý phẫu thuật.

Chúng tôi báo cáo các đặc điểm về bệnh lý của các bệnh nhân, kỹ thuật mổ và biến chứng sau mổ. Các bệnh nhân được tái khám định kỳ theo lịch hẹn và phỏng vấn qua điện thoại nhằm phát hiện các biến chứng sau khi xuất viện, tái phát ung thư, thời gian có kinh trở lại cũng như khả năng có thai.

Kỹ thuật mổ

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

1. Cắt dây chằng tròn hai bên.
2. Bộc lộ khoang cạnh bàng quang và khoang cạnh trực tràng. Bộc lộ niệu quản.
3. Kẹp, cắt và cột động mạch tử cung tại gốc.
4. Cắt nếp phúc mạc bàng quang - âm đạo, tách bàng quang ra khỏi cổ tử cung.
5. Cắt nếp phúc mạc trực tràng - âm đạo, tách trực tràng ra khỏi âm đạo.
6. Cắt ngang cổ tử cung ở mức khoảng 1cm dưới chỗ nối thân tử cung và cổ tử cung. Lấy mô diện cắt gửi cắt lạnh. Nếu diện cắt an toàn thì tiếp tục bước 7, nếu không chuyển cắt tử cung tận gốc.
7. Lật thân tử cung lên phía trên.
8. Cắt dây chằng tử cung - cùng hai bên.
9. Tiếp tục đẩy bàng quang ra khỏi âm đạo khoảng 3cm.
10. Đẩy niệu quản ra ngoài, cắt rộng chu cung hai bên.
11. Cắt dài xuống âm đạo 2cm, lấy bệnh phẩm ra ngoài.
12. Khâu thắt mồm cụt cổ tử cung bằng chỉ Prolene số 1.
13. Nối âm đạo vào phần còn lại của cổ tử cung bằng mũi rời hay liên tục.



Hình 1. Mẫu bệnh phẩm cắt cổ tử cung tận gốc

Kết quả

Thời gian mổ trung bình là khoảng 160 phút. Giải phẫu bệnh sau mổ có 03 trường hợp là carcinôm tế bào gai, 01 trường hợp là carcinôm tuyến. Không bệnh nhân nào có di căn hạch và rìa diện cắt an toàn. Số lượng hạch nạo được trung bình là 17.5 (từ 12 - 20 hạch), không có hạch nào dương tính. Kích thước bướu từ 1 đến 1,5cm. Lượng máu mất trung bình là 100ml (từ 70 - 120ml).

Các bệnh nhân đều được rút sonde tiểu sau 02 ngày và xuất viện sau 07 ngày. Không có biến chứng ghi nhận trong và sau mổ. Các bệnh nhân đều có kinh trở lại sau 04 đến 08 tuần sau mổ. Thời gian theo dõi trung bình là 06 tháng. Đến thời điểm hiện tại chưa phát hiện trường hợp nào tái phát cũng như chưa có trường hợp nào có thai (Bảng 1).

STT	Tuổi	Giai đoạn (FIGO 2018)	GPB	Kích thước bướu	Số hạch nạo	Diện cắt	Thời gian mổ (phút)	Lượng máu mất (mL)	Thời gian rút sonde tiểu (ngày)	Thời gian nằm viện (ngày)	Biến chứng	Theo dõi (tháng)
1	29	IB1	Carcinôm tế bào gai	1,2cm	12	Âm tính	170	120	02	07	Không	12
2	31	IB1	Carcinôm tế bào gai	1,5cm	18	Âm tính	170	110	02	07	Không	04
3	31	IB1	Carcinôm tuyến	1cm	20	Âm tính	150	100	02	07	Không	03
4	32	IB1	Carcinôm tế bào gai	1cm	20	Âm tính	160	70	02	07	Không	03

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân và cuộc mổ

BÀN LUẬN

Lịch sử

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

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Để đạt được kết quả về mặt ung thư học tốt nhất trong khi vẫn bảo tồn được chức năng sinh sản, bệnh nhân phải thỏa mãn một số tiêu chuẩn nhất định. Các tiêu chuẩn này được Roy và Plante đề xuất đầu tiên vào năm 1998. Cho đến nay, hầu hết

các tác giả đều đồng ý bệnh nhân phải thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn sau:

- Độ tuổi sinh sản (hầu hết trường hợp giới hạn độ tuổi < 40, nhưng có thể thay đổi tùy theo hội chẩn ra quyết định điều trị và có thể lên đến 45 tuổi trong một số trường hợp).
- Mong muốn bảo tồn chức năng sinh sản.
- Loại mô học: Carcinôm tế bào gai hay tuyến; mô học nguy cơ cao thì loại trừ (như tế bào sáng hay tế bào thần kinh nội tiết).
- Không có bằng chứng di căn hạch.
- Bướu khu trú ở cổ tử cung, chưa lan đến cổ tử cung, xác định bằng MRI hay PET - CT.
- Rìa diện cắt an toàn sau khi cắt tối thiểu là 05mm.
- Giai đoạn IA1 có xâm lấn khoang lympho mạch máu, giai đoạn IA2 và IB1 (theo FIGO 2018) (tức bướu nhỏ <2cm) có thể phù hợp để phẫu thuật bảo tồn chức năng sinh sản, nhưng giai đoạn bệnh cần phải được xem xét với các yếu tố khác (như xâm lấn khoang lympho mạch máu, xâm lấn cổ

trong cổ trong cổ tử cung). Có xâm lấn khoang lympho mạch máu là yếu tố nguy cơ của di căn hạch, nhưng nếu chỉ có mình nó, thì đây lại không phải là chống chỉ định cho cắt cổ tử cung.

Những tiêu chuẩn lựa chọn này được đưa ra dựa trên những yếu tố nguy cơ tái phát bệnh. Bướu to $\geq 2\text{cm}$, có xâm lấn khoang lympho mạch máu, diện cắt không an toàn, bướu xâm lấn cổ trong cổ tử cung hay loại mô học không thuận lợi... là những yếu tố nguy cơ của tái phát bệnh.

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

Kỹ thuật mổ

Cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng (ART) cũng tương tự như cắt tử cung tận gốc ngã bụng, được phát triển sau cắt cổ tử cung tận gốc âm đạo bởi Smith và CS năm 1997 (104). Kỹ thuật này đã được cải tiến đôi chút so nguyên bản của nó (105). Kỹ thuật hiện nay tương tự như kỹ thuật chúng tôi đang thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Ưu điểm của ART

Ưu điểm chính của phẫu thuật ngã bụng khi so sánh với ngã âm đạo là đường cong học tập ngắn hơn và không cần kỹ năng về phẫu thuật nội soi và phẫu thuật ngã âm đạo, cũng như không cần dụng cụ đặc biệt hay tập huấn. Bởi vì kỹ thuật tương tự như cắt tử cung tận gốc, phẫu thuật viên sẽ quen thuộc với phẫu thuật này, và đó là lý do nó trở nên phổ biến trên toàn thế giới.

Trên toàn thế giới, phẫu thuật ngã bụng hiện nay dường như là kỹ thuật mổ phổ biến nhất, bởi những nguyên nhân sau:

- Việc triển khai kỹ thuật này ở các nước đang phát triển có vẻ dễ dàng, an toàn và khả thi hơn.
- Lấy chu cung rộng hơn qua ngã bụng so với ngã âm đạo, và do đó phẫu thuật này có thể thực hiện cho những bệnh nhân sang thương to hơn.
- Kỹ thuật mổ ART dễ dàng hơn. Ví dụ, ART được thực hiện trên 2 bệnh nhân nữ trẻ trong khi phẫu thuật ngã âm đạo là không thể thực hiện về mặt kỹ thuật. Các tác giả nghĩ rằng phẫu thuật ngã bụng có thể mở rộng cho việc cắt cổ tử cung tận gốc cho những phụ nữ bị biến dạng về mặt giải phẫu và những người không thể tiếp cận qua ngã âm đạo.

Bất lợi của ART

Nhược điểm bao gồm là đường mổ hở trên bụng, mất máu nhiều hơn, thời gian nằm viện lâu hơn, và phải hy sinh động mạch tử cung 2 bên, có

thể dẫn đến teo nội mạc tử cung và chít hẹp/ để lại sẹo cổ tử cung cũng như thai nhẹ ký trong tương lai^[37]. Một nhóm nghiên cứu đã mô tả kỹ thuật mổ tinh tế hơn nhằm bảo tồn các động mạch này^[38]. Tuy nhiên, những tiến bộ mới về kỹ thuật mổ hiện nay đã cho phép bảo tồn động mạch tử cung trong hầu hết các trường hợp^[39]. Mặc dù việc bảo tồn nguồn cấp máu cho tử cung là có ý nghĩa, một số tác giả lại không ủng hộ bảo tồn động mạch tử cung. Thụ vị hơn, Tang và CS cho thấy bằng cách sử dụng CTscan khảo sát các mạch máu, lợi ích của việc bảo tồn là hạn chế bởi sự thật là 87,5% bệnh nhân bị tắc động mạch tử cung sau ART có bảo tồn động mạch tử cung^[40].

Số liệu cũng cho thấy có vẻ biến chứng phẫu thuật của phẫu thuật ngã bụng cao hơn so với phẫu thuật nội soi/ robot. Thật vậy, một loạt ca so sánh 58 ca cắt cổ tử cung ngã bụng với 42 ca phẫu thuật xâm lấn tối thiểu (nội soi/ robot) (114). Kết quả chỉ ra rằng biến chứng phẫu thuật cao hơn về mất máu và thời gian nằm viện trong nhóm trước. Đáng lưu ý, có 2 bệnh nhân trong nhóm mổ hở cần cắt tử cung tận gốc vì vỡ mạch máu thông nối tử cung âm đạo dẫn đến hoại tử tử cung thứ phát, và trường hợp thứ 3 xảy ra khi quan hệ 3 tháng sau mổ. Những báo cáo khác cũng cho thấy tỷ lệ cao hơn bị nhiễm trùng vùng chậu và áp xe sau phẫu thuật ngã bụng.

Phẫu thuật nội soi

Với những tiến bộ trong phẫu thuật xâm lấn tối thiểu, phẫu thuật nội soi cắt cổ tử cung tận gốc đã được phát triển, và gần đây nhất, phẫu thuật cắt cổ tử cung tận gốc có hỗ trợ robot cũng đã được báo cáo. Cả 2 phương pháp này đều có ưu điểm là tránh đường mổ hở, và dường như ít tai biến phẫu thuật hơn. Tiên lượng lâu dài về ung thư và dự hậu sản khoa còn cần phải chờ đợi, nhưng những kỹ thuật mới này cho thấy rất hứa hẹn^[29].

Biến chứng

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

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

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

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

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

Dự hậu của cắt tử cung tận gốc ngã bụng

Trong một đánh giá hệ thống bao gồm 660 bệnh nhân cắt cổ tử cung tận gốc ngã bụng, có 31 bệnh nhân tái phát (5%) và 09 bệnh nhân tử vong^[29], 175 bệnh nhân có thai được ghi nhận, trong đó 66 trường hợp (38%) có thai sau thất động mạch tử cung. 37 bệnh nhân (21%) sảy thai và 21 bệnh nhân (12%) sanh non.

Dữ liệu trên 800 bệnh nhân ART và 174 trường hợp có thai sau đó cho thấy dự hậu ung thư tuyệt vờ khi tỷ lệ tái phát < 4%^[19]. Dữ liệu trong một tổng hợp quốc tế có 101 ca cho thấy tỷ lệ tái phát là 4% và dự hậu sản khoa tốt nhất từ trước đến nay, với 74% phụ nữ cố gắng thụ thai thành công^[31]. Nhìn chung, 10% trường hợp sảy thai trong tam cá nguyệt thứ 1, 19% sảy thai trong tam cá nguyệt thứ 2 và 52% giữ được đến tam cá nguyệt thứ 3. Những kết quả này thật sự rất hứa hẹn. Tuy nhiên 30% bệnh nhân cần điều trị hỗ trợ (xạ trị) và mất chức năng sinh sản. Dường như cũng có một tỷ lệ cao hơn bị chít hẹp cổ tử cung và bục chỉ khâu cổ tử cung sau ART, từ 12 - 20%^[31,32]. Một nghiên cứu sử dụng dụng cụ đặt trong lòng tử cung có đuôi hình chữ T (IUD) và dường như nó giúp làm giảm dính lòng tử cung và chít hẹp cổ tử cung^[33]. Một báo cáo loạt ca gần đây cũng cho thấy dự hậu sản khoa tốt sau ART (31 trường hợp có thai) mặc dù hầu hết đều cần kỹ thuật hỗ trợ sinh sản để có thai và chỉ 13% trường hợp sanh con^[34].

Một báo cáo loạt ca lớn nhất về cắt cổ tử cung ngã bụng (n=172) ghi nhận 61 trường hợp có thai. 68% số đó cần sử dụng các kỹ thuật thụ thai nhân tạo. Có 42 trường hợp sanh em bé, với chỉ 6 bé đủ tháng (tuổi thai trung bình là 32,7 tuần). Điều đáng lo ngại là 14 trường hợp mang thai (33%) sanh non do vỡ ối non do viêm màng đệm và 6 bệnh nhân chảy máu ồ ạt từ cổ tử cung^[30]. Một loạt 151 ca ART cũng khẳng định điều trị vô sinh thường được yêu cầu sau ART và vỡ ối non và chuyển dạ sớm là thường gặp^[35]. Nhóm tương tự cũng vừa báo cáo tỷ lệ biến chứng cao sau ART đưa đến vô sinh trong 73% trường hợp liên quan đến mất chức năng buồng trứng, chít hẹp cổ tử cung và hội chứng Asherman^[36]. Những vấn đề này có thể liên quan đến đặc tính triệt để của ART với việc cột thắt động mạch tử cung và tổn thương hệ mạch máu buồng trứng/tử cung. Do đó, dự hậu sản khoa của ART không tốt như VRT, có thể bởi phẫu thuật ngã bụng

triệt để hơn và lấy đi nhiều mô cổ tử cung hơn. Những vấn đề này cần được thảo luận khi tư vấn cho bệnh nhân.

Một loạt ca ART gần đây cũng xác nhận dự hậu ung thư tuyệt vờ, nhưng điều trị vô sinh là cần thiết để có thể có thai trong hầu hết các trường hợp, và dự hậu sản khoa không tốt bằng với tỷ lệ cao đáng ghi nhận sanh non do vỡ ối non và chuyển dạ sớm^[35]. Một loạt ca khác cũng cho thấy tỷ lệ cao sanh non và chảy máu ồ ạt từ cổ tử cung còn lại trong 6 trường hợp^[30].

Theo dõi

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

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

Khâu thắt cổ tử cung hay không?

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

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

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

Cắt lạnh diện cắt trong lúc mổ

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

trên mẫu cát lạnh không phải là điều dễ dàng nếu không muốn nói là không thể^{[18][27]}.

Chăm sóc thai kỳ

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

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

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

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

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

Thời điểm mổ lấy thai cũng là vấn đề còn tranh cãi. Một số tác giả khuyến nghị mổ sớm khi thai được 34 tuần để tránh cơn gò tử cung^[11], trong khi các tác giả khác khuyến nghị mổ lúc 37 tuần^[13]. Xuất hiện

cơn gò tử cung trên những bệnh nhân này có thể dẫn đến nguy cơ vỡ tử cung và xuất huyết^[10].

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

KẾT LUẬN

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brownfoot F.C, Gagliardi D.J. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst. 2013; Rev.8, CD006764.
2. Cibula D, Slama J. Update on abdominal radical trachelectomy. Gynecol Oncol 2008; 111(2): 111 - 115.
3. Da Fonseca E.B, Bittar R.E. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 188(2): 419 - 424.
4. Davenport S.M, Jackson A.L, Herzog T.J. Cerclage during trachelectomy for early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2016; 141 (1): 76 - 77.
5. Delia Nicolaiciuc, Gabriela Simionescu, B. Doroftei. Abdominal radical trachelectomy as a method of preserving fertility in patients with cervical cancer. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. 2018; 122: 96: 101.
6. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2008; 111(2): 255 - 60.

7. Ishioka S, Endo T. Pregnancy-related complications after vaginal radical trachelectomy for early stage invasive uterine cervical cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2007; 12(5): 350 - 355.
8. Jolley J.A, Wing D.A. Pregnancy management after cervical cervical surgery. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2008; 20(6): 528 - 533.
9. Kaoru Okugawa, Hiroaki Kobayashi. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J. Clin Oncol* 2016.
10. Kay T.A, Renninson J.N. Successful pregnancy following radical trachelectomy and in vitro fertilisation with ovum donation. *BJOG* 2006; 113(8): 965 - 966.
11. Knight L.J, Acheson N. Obstetric management following fertility-sparing radical vaginal trachelectomy for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 30(8): 784 - 789.
12. Laszlo Ungar, Laszlo Palfalvi, Deborah C. M. Boyle, Giuseppe Del Priore, and J. Richard Smith. Radical abdominal trachelectomy. *Atlas of gynecologic Oncology, third edition - Investigation and Surgery.* Informa Healthcare. 2011.
13. Ma LK, Cao D.Y. Pregnancy outcome and obstetric management after vaginal radical trachelectomy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(20): 3019 - 24.
14. Meis P.J, Klebanoff M. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone capronate. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(24): 2379 - 2385.
15. Mihai Emil Capilna, Nicolae Ioanid. Abdominal radical trachelectomy: a Romanian series. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014; 24(3): 615 - 9.
16. Palfalvi L, Ungar L, Boyle DC, et al. Announcement of healthy baby boy following abdominal radical trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13: 249.
17. Pareja R, Rendon GJ, Sanz - Lomana. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - A systematic literature review. *Gynecologic Oncology.* 2013; 131: 77 - 82.
18. Park KJ, Soslow RA, Sonada Y. Frozen-section evaluation of cervical adenocarcinoma at time of radical trachelectomy: pathologic pitfalls and the application of an objective scoring system. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3): 316 - 23.
19. Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int. Gynecol. Cancer* 2013; 23(6): 982 - 9.
20. Plante M. Vaginal radical trachelectomy: an update. *Gynecol Oncol* 2008; 111(2): 105 - 110.
21. Quing Zang, Wenhui Li, Margaux J. Kanis. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility – sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(28): 46580 - 92.
22. Ramirez P, Schmeler K, Soliman P, et al. Fertility presentation in patients with early cervical cancer: radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S25 - 8.
23. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011 Feb; 12(2):192 - 200.
24. Shepherd J.H, Miliken D.A. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin. Oncol (R. Coll. Radiol.)* 2008; 20(6): 395 - 400.
25. Shepherd J.H, Mould T, Oram D.H. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001; 108(8): 882 - 5.
26. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obste Gynaecol* 1997; 104: 1196 - 1200.
27. Tanguay C, Plante M, Renaud MC, Roy M. Vaginal radical trachelectomy in the treatment of cervical cancer: the role of frozen section. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23(2): 170 - 5.
28. Yong Kuei Lim, Sze Min Lek, Seow Heong Yeo. Obstetric care after radical abdominal trachelectomy in a patient with stage IB1 cervical cancer: A case report and a review of medical literature. *Gynecol Oncol Reports* 2016; 17: 86 - 88.
29. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2016; 17: e240.
30. Kasuga Y, Nishio H, Miyakoshi K, et al. Pregnancy Outcomes After Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer:

- A 13-Year Experience in a Single Tertiary-Care Center. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:163.
31. Wethington SL, Cibula D, Duska LR, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1251.
 32. Kim CH, Abu-Rustum NR, Chi DS, et al. Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 585.
 33. Li J, Li Z, Wang H, et al. Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients. *Gynecol Oncol* 2011; 121:565.
 34. Nishio H, Fujii T, Sugiyama J, et al. Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early - stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Hum Reprod* 2013; 28: 1793.
 35. Okugawa K, Kobayashi H, Sonoda K, et al. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 340.
 36. Egashira K, Hiasa K, Yokota N, et al. Infertility after abdominal trachelectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97: 1358.
 37. Plante M, Roy M. Fertility-preserving options for cervical cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20: 479.
 38. Wan XP, Yan Q, Xi XW, Cai B. Abdominal radical trachelectomy: two new surgical techniques for the conservation of uterine arteries. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1698.
 39. Cibula D, Slama J, Fischerova D. Update on abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 111: S111.
 40. Tang J, Li J, Wang S, et al. On what scale does it benefit the patients if uterine arteries were preserved during ART? *Gynecol Oncol* 2014; 134: 154.
 41. Vieira MA, Rendón GJ, Munsell M, et al. Radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: A comparison of laparotomy and minimally invasive surgery. *Gynecol Oncol* 2015; 138:585.

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

NGUYỄN VĂN TIẾN¹, TẠ THANH LIÊU², VÕ TIẾN TÂN NHI³, NGUYỄN DUY THƯ³, LƯƠNG CHẤN LẬP³,
ĐOÀN TRỌNG NGHĨA³, PHAN XUÂN MINH THỊNH³, NGUYỄN HOÀNG DUY THANH³

TÓM TẮT

Mặc dù thử nghiệm LACC ở pha 3 cho thấy phẫu thuật xâm lấn tối thiểu cắt tử cung tận gốc trong ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm có tỷ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ thấp hơn so với phẫu thuật hở cắt tử cung tận gốc. Tuy nhiên, thử nghiệm này không có đủ mạnh để áp dụng cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm có nguy cơ thấp. Vì thế, phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc vẫn được xem xét thực hiện ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp.

ABSTRACT

Although phase 3 LACC trials showed that minimally invasive radical hysterectomy in early stage cervical cancer was associated with lower rates of disease free survival as well as overall survival than conventional laparotomic hysterectomy, this trial did not have enough power to be generalize to low risk patients. Therefore, laparoscopic radical hysterectomy is still be considered in that context.

Key word: Nội soi Wertheim Meigs.

ĐẶT VẤN ĐỀ

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

Hầu hết các hướng dẫn khuyến cáo điều trị đều chọn lựa đầu tiên đối với ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm (từ IA đến IIA1) là phẫu thuật^[15,23,27].

Trước đây, ung thư cổ tử cung ở giai đoạn xâm lấn sớm chúng tôi đã phẫu thuật tận gốc và nạo hạch chậu bằng phẫu thuật hở. Sau hơn 20 năm nay điều trị ung thư cổ tử cung tại bệnh viện Ung Bướu Hồ Chí Minh, phẫu thuật hở cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu đã được thực hiện rất thuận thực. Hiện tại đánh giá về độ rộng phẫu thuật cũng như tai biến, biến chứng rất thấp.

Bên cạnh đó còn một vài yếu tố như: tính thẩm mỹ, mức độ máu mất trong lúc mổ, mức độ đau hậu phẫu, thời gian nằm viện, thời gian hồi phục sức khỏe hậu phẫu, thời gian đặt sonde tiểu, thời gian ăn uống sớm... vẫn còn hạn chế ở phẫu thuật hở.

Theo xu hướng phát triển của y học thế giới, nhu cầu về thẩm mỹ, và nhiều nhu cầu khác của người bệnh được ngày càng được tôn trọng, phẫu thuật xâm lấn tối thiểu được phát triển theo xu hướng này.

Nhiều nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về độ an toàn bệnh lý (rỉa diện cắt) và biến chứng của phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu so với phẫu thuật mở^[11,12,15,22,29].

Nhưng có sự khác biệt nhiều về tính thẩm mỹ, mức độ máu mất trong mổ, mức độ đau hậu phẫu, thời gian nằm viện, thời gian hồi phục sức khỏe hậu phẫu, thời gian đặt sonde tiểu, thời gian ăn uống sớm.

Trong nước đã có vài bệnh viện triển khai phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu, nhưng chưa có tổng kết báo cáo nào đánh giá kết quả cũng như hiệu quả của phương pháp này.

Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh đã triển khai phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu từ tháng 06 năm 2016 đến nay.

Vì vậy, chúng tôi làm nghiên cứu này để đánh giá kết quả sau 3 năm triển khai phẫu thuật nội soi

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

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

³ Bác sĩ điều trị Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu trong ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm.

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Trong năm 2018, trên toàn thế giới ước tính có khoảng 570.000 trường hợp ung thư cổ tử cung mới mắc và 311.000 ca tử vong vì ung thư cổ tử cung^[6]. Ung thư cổ tử cung đứng thứ tư trong các loại ung thư thường gặp và là nguyên nhân thứ tư gây tử vong do ung thư ở phụ nữ. Ung thư cổ tử cung là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở những nước kém phát triển. Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do ung thư cổ tử cung cao nhất được thấy ở khu vực Châu Phi^[6].

Cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu là phẫu thuật tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm^[4]. Phần lớn các kỹ thuật cắt tử cung tận gốc được thực hiện với kỹ thuật mổ mở. Phương pháp phẫu thuật xâm lấn tối thiểu, bao gồm phẫu thuật nội soi hoặc có hỗ trợ rôbot chỉ được ứng dụng tại một số trung tâm trên thế giới^[15,23,27].

Vai trò của phẫu thuật nội soi

Phẫu thuật nội soi ít xâm lấn, ít mất máu, mau hồi phục, thời gian nằm viện ngắn, ít đau và thẩm mỹ, khi so sánh với phẫu thuật mổ bụng.

Độ an toàn và tính khả thi

Nhiều báo cáo đã chứng minh tính an toàn và khả thi đối với phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu ở ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm. Nhưng thời gian tiến hành phẫu thuật nội soi thì kéo dài hơn phẫu thuật mổ bụng hở. Thời gian phẫu thuật nội soi trung bình là (251,5 ± 78,3) phút, trong khi thời gian mổ hở ngắn hơn (240,0 ± 85,1) phút. Trong hầu hết các nghiên cứu, nhóm phẫu thuật nội soi có lượng máu mất thấp hơn hẳn so với mổ hở. Trong phẫu thuật nội soi mất máu trung bình là (285,4 ± 311,1)mL so với phẫu thuật mổ (524,1 ± 650,8)mL^[5,7,10,11,16,18,19,20,22,32]. Thời gian nằm viện trung bình của nhóm bệnh nhân phẫu thuật nội soi ngắn hơn so với phẫu thuật mổ bụng, trung bình khoảng 3,22 ngày. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về thời gian đặt sonde tiểu, trung bình từ 1 - 3 ngày^[31].

Tỷ lệ biến chứng trong phẫu thuật tương tự nhau ở hai nhóm (6,4% mổ nội soi so với 4,9% mổ hở). Tỷ lệ biến chứng hậu phẫu trong mổ nội soi thấp hơn mổ hở (10,1 so với 20,1%)^[34], như nhiễm trùng vết thương, hở vết thương và tắc ruột. Ngược lại, tỷ lệ rò đường tiết niệu cao hơn ở nhóm mổ nội soi nhưng không có ý nghĩa thống kê^[31].

An toàn về mặt ung bướu học

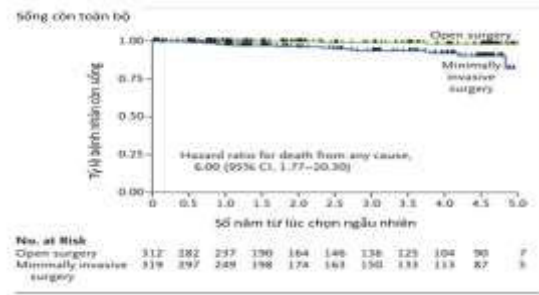
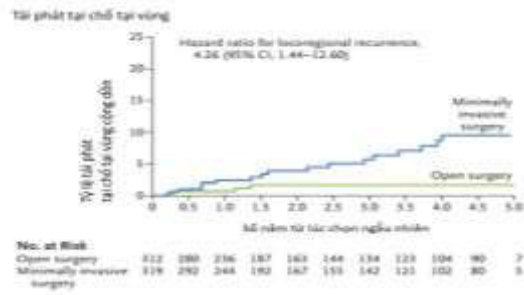
An toàn về mặt ung bướu học được đánh giá bằng số lượng hạch chậu được nạo và tình trạng rìa cắt âm đạo và chu cung^[3,8,9,11,14,22,25,27,28,29,30,32]. Số hạch nào thấp nhất là 9 - 12 hạch; nhiều nhất là 39 - 61 hạch. Số lượng hạch nạo trung bình từ 11 - 31 hạch, tương tự như phẫu thuật mổ mở. Không có sự khác biệt về độ rộng chu cung, diện cắt âm đạo giữa phẫu thuật mổ và nội soi^[9].

Kết quả về ung thư học

Nghiên cứu phân tích bắt cặp trên 263 bệnh nhân được phẫu thuật nội soi và 263 bệnh nhân được phẫu thuật mổ của tác giả Nam và cs cho thấy phẫu thuật nội soi không tăng đáng kể về nguy cơ tái phát hoặc tử vong, ngay cả những bệnh nhân có bướu >2cm, tỷ lệ sống không bệnh 5 năm cũng không có khác biệt (92,8% so với 94,4%)^[22].

Ditto và cs đã nghiên cứu hồi cứu so sánh bắt cặp 2 nhóm trên 60 bệnh nhân ở mỗi nhóm cho thấy cả 2 loại phẫu thuật không có sự khác biệt về vị trí tái phát và tiên lượng sống không bệnh cũng như tiên lượng sống còn toàn bộ^[10].

Đến đầu năm 2018, có 2 nghiên cứu riêng biệt được trình bày tại hội nghị thường niên về ung thư phụ khoa của Hiệp Hội Ung thư Phụ khoa (SGO) tháng 3 năm 2018, được tổ chức tại New Orleans. Hai báo cáo cho thấy bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm được điều trị bằng phẫu thuật xâm lấn tối thiểu cắt tử cung tận gốc, thông thường hoặc có hỗ trợ rôbot được chứng minh là có nguy cơ tái phát bệnh cao hơn đáng kể và tỷ lệ sống còn kém hơn so với những bệnh nhân ung thư cổ tử cung được điều trị bằng phẫu thuật hở^[21,26].



Ramirez, Pedro T et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* November 15, 2018 379 (20):1895

Tuy nhiên, kết quả của 2 nghiên cứu này chưa thể áp dụng cho những trường hợp nguy cơ thấp (kích thước < 2cm, không xâm lấn khoang lymphôm - mạch máu, xâm lấn sâu < 10mm và không di căn hạch) vì nghiên cứu này không đủ độ tin cậy để đánh giá kết quả ung bướu học ở những bệnh nhân này. Do đó những bệnh nhân này có thể vẫn hưởng lợi từ phẫu thuật vi xâm lấn^[21,26].

Kết quả bảo tồn thần kinh

Những biến chứng hậu phẫu lâu dài liên quan đến rối loạn chức năng bàng quang, ruột, hoặc chức năng tình dục là do tổn thương đám rối thần kinh giao cảm hạ vị khi phẫu thuật. Kỹ thuật bảo tồn thần kinh giúp bảo tồn cấu trúc này. Việc xác định và bảo tồn đám rối hạ vị dưới giúp giảm bớt các rối loạn chức năng bàng quang và tình dục^[5,13], là bước quan trọng trong việc giảm biến chứng phẫu thuật. Phẫu thuật nội soi làm phóng đại hình ảnh giúp xác định dễ dàng cấu trúc thần kinh chi phối chức năng bàng quang^[17,24].

PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca.

Đối tượng

Bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm giai đoạn IA2, IB1, IIA1 được phẫu thuật nội

soi tại bệnh viện ung bướu từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 06 năm 2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IA2, IB1, IIA1 được phẫu thuật nội soi.

Giải phẫu bệnh Carcinoma tế bào gai, Carcinoma tuyến, Carcinoma gai tuyến.

Có hoặc không có xạ trị trước.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mất dấu không tái khám theo dõi.

Bệnh chuyển sang phẫu thuật mở hở.

Bệnh nhân bỏ điều trị hỗ trợ sau mổ.

Bệnh nhân được chẩn đoán di căn hạch trên chẩn đoán hình ảnh.

KẾT QUẢ

Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

N	Tuổi trung bình	Giai đoạn			BMI	Kích thước bướu (cm)			GPB			Xạ trị trước mổ	Xạ trị sau mổ
		IA2	IB1	IIA1		< 2cm	2 - 4cm	Gai	Tuyến	Gai tuyến			
76	43,14 ± 9,39	1 (1,32%)	69 (90,79%)	6 (7,89%)	22,42 ± 2,42	38(50%)	38(50%)	56 (73,68%)	19 (25%)	1 (1,32%)	21 (27,63%)	10 (13,16%)	

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Trong 76 trường hợp ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm đa số là giai đoạn IB1. Có 50% bệnh nhân có bướu < 2cm và 50% bướu có kích thước 2 - 4cm.

Có 21 trường hợp đã được xạ trị trong tiền phẫu, 10 trường hợp có chỉ định xạ trị sau mổ do bướu xâm lấn sâu hoặc di căn hạch chậu.

Kết quả phẫu thuật

N	Thời gian PT (ph)	Lượng máu mất (ml)	Số hạch nạo	Thời gian nằm viện (ngày)	Thời gian phục hồi ruột (ngày)	Lưu sonde tiểu (ngày)
76	180 (162,5 : 210)	100 (80 : 150)	12 (12 : 18)	6 (5 : 7)	2 (2 : 2)	5 (4 : 7)

Bảng 2. Kết quả phẫu thuật

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

Độ rộng phẫu thuật			Giải phẫu bệnh sau mổ		
Chu cung (cm)	Âm đạo (cm)	Bướu	Hạch	Chu cung	Diện cắt âm đạo
2 (2 : 2,5)	3,38 ± 0,52	44 (65,67%)	7 (9,21%)	2 (2,63%)	0

Bảng 3. Kết quả phẫu thuật

Có 7 trường hợp di căn hạch chậu và 2 trường hợp xâm lấn chu cung vi thể và 1 trường hợp bướu xâm lấn sâu phải xạ trị bổ túc.

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

Biến chứng

N	Tổn thương Bàng quang	Tổn thương Niệu quản	Tổn thương trực tràng	Không hồi phục bàng quang	Rò đường thấp	Huyết khối tĩnh mạch chân	Tiểu khó
76	1 (1,32)	5 (6,58)	1 (1,32)	2 (2,63)	1 (1,32)	1 (1,32)	11 (14,47)

Bảng 4. Biến chứng trong lúc mổ

Có 11 trường hợp tiểu khó phải lưu sonde tiểu 14 - 30 ngày, biến chứng rò bàng quang âm đạo (1,32%), rò niệu quản (6,58%), rò trực tràng (1,32%), không hồi phục bàng quang (2,63%).

Không có biến chứng nhiễm trùng vết mổ.

Tái phát, di căn xa và tử vong

N	Tái phát vùng chậu	Di căn xa	Tử vong
76	3 (3,95)	3 (3,95)	2 (2,63)

Bảng 5. Tái phát, di căn xa

Thời gian từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 6 năm 2019 có 76 trường hợp đủ điều kiện nhận vào nghiên cứu. Trung vị thời gian theo dõi là 15 tháng (ca theo dõi ngắn nhất là 1 tháng và ca dài nhất là 36 tháng). Có tỷ lệ tái phát là 3,95%, tỷ lệ di căn xa là 3,95%, tỷ lệ tử vong là 2,63%.

BÀN LUẬN

Thuận lợi

NC	N	Thời gian PT (ph)	Lượng máu mất (ml)	Số hạch nạo	Thời gian nằm viện	Lưu sonde tiểu
Li và cs	90	263.0 ± 67.6	369.8 ± 249.9	21.3 ± 8.4		10.7 ± 7.2
Lim và cs	18	308.0 ± 66.0	425 ± 225	17 ± 7.5	5.5 ± 1.5	19.5 ± 10.3
Malzoni và cs	65	196.0 ± 14.5	55.0 ± 12.5	23.5 ± 5.1		10 ± 2
Nam và cs	263	246.8 ± 48.8	379.6 ± 350.0			7.2 ± 1.5

Zakashansky và cs	30	318.5 ± 66.0	200.0 ± 125.0	31.0 ± 12.8		
Chúng tôi	76	180 (162,5 : 210)	100 (80 : 150)	12 (12 :18)	6 (5 : 7)	5 (4 : 7)

Bảng 6. So sánh kết quả phẫu thuật

Trong loạt ca phẫu thuật này, thời gian phẫu thuật nội soi cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu của chúng tôi gần như tương đương với tác giả Malzoni và cộng sự, nhưng ngắn hơn các tác giả còn lại^[18,19,20,22,32]. Thời gian của ca mổ nhanh nhất là 140 phút, ca mổ lâu nhất là 240 phút. Vì chúng tôi chọn bệnh có BMI thấp (<23) nên thao tác thuận lợi và chúng tôi đã thực hiện nhiều phẫu thuật hở (hơn 20 năm) nên đã thuần thục thao tác và giải phẫu học vùng chậu.

Thuận lợi nữa là phẫu thuật nội soi ít sang chấn hơn so với mổ mở, dẫn đến việc lượng máu mất trong lúc phẫu thuật rất ít, trong loạt ca của chúng tôi trung vị lượng máu mất khoảng 100ml, thậm chí có ca mất máu rất ít chỉ khoảng 20ml, không có ca nào phải truyền máu. Hơn nữa trung vị thời gian lưu sonde tiểu là 5 ngày, thời gian nằm viện cũng rút ngắn, trung vị khoảng 6 ngày. Khoảng 2 ngày là bệnh nhân trung tiện, ăn uống và vận động lại bình thường.

Như vậy, thời gian phẫu thuật trung bình và lượng máu mất, thời gian nằm viện có ngắn hơn so với các tác giả. Số lượng hạch được nạo ít hơn nhưng vẫn đảm bảo đủ số lượng hạch để khảo sát.

Biến chứng

NC	Đường PT	N	Tổn thương BQ	Tổn thương NQ	Tổn thương ruột	Tổn thương mạch máu	Tổn thương khác
Yan-zhou Wang (2015)	Nội soi	732	22 (3,0)	9 (1.2)	2 (0.3)	11 (1.5)	3 (0.4)
	Mổ hở	739	16 (2,2)	6 (0.8)	2 (0.3)	10 (1.4)	2 (0.3)
Nguyễn Văn Tiến(1999)	Mổ hở	267	0	2 (0,7)	0	2 (0,7)	2 (0,7)
Chúng tôi (2019)	Nội soi	76	3 (3,9)	5 (6,58)	1 (1,32)	0	2 (2,64)

Bảng 7. Biến chứng phẫu thuật

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

Trong loạt ca phẫu thuật nội soi của chúng tôi, tỷ lệ rò trực tràng âm đạo và tỷ lệ rò niệu quản, tỷ lệ tổn thương bàng quang của chúng tôi cao hơn của tác giả Yan-zhou Wang và cao hơn báo cáo mổ hở của Nguyễn Văn Tiến^[2,31]. Những trường hợp này rơi vào loạt ca đầu tiên của chúng tôi. Chúng ta cũng biết rằng, tỷ lệ biến chứng sẽ giảm dần với số ca được phẫu thuật. Tới thời điểm này chúng tôi không còn gặp những biến biến chứng trên bàng quang, niệu quản và trực tràng.

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

Bờ phẫu thuật an toàn

Nghiên cứu loạt ca của chúng tôi có 76 trường hợp, trung vị số hạch được nạo là 12 hạch với khoảng tứ phân vị (12:18) hạch, so với các tác giả ngoài nước, số lượng hạch được nạo của loạt ca

trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn, nhưng vẫn đảm bảo số lượng hạch được nạo tối thiểu là trên 11 hạch. Bởi vì, chúng tôi mới thực hiện loại phẫu thuật này nên những trường hợp đầu chúng tôi nạo hạch còn giới hạn khoảng 10 - 16 hạch. Những loạt bệnh nhân sau, chúng tôi đã thực hiện nạo hạch thuần thục thì số lượng hạch chúng tôi nạo lên tới 27 hạch.

Tái phát, di căn xa và tử vong

	Phương pháp	Tái phát (%)	Sống còn không bệnh (%)
Tạ Thanh Liêu (2007)	Mổ hở	4,80	94,1
Chúng tôi (2019)	Nội soi	3,80	92,6

Tỷ lệ tái phát thời điểm 2 năm của chúng tôi là 3,8%, tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của tác giả Tạ Thanh Liêu. Tỷ lệ sống còn không bệnh thời điểm 2 năm trong nghiên cứu của Tạ Thanh Liêu là 94,1%. Tỷ lệ sống còn không bệnh của chúng tôi là 92,6% thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả, tuy nhiên chênh lệch này không đáng kể^[1].

	Phương pháp	Tái phát (%)	Tử vong (%)
Ramirez (2018)	Mổ hở	1,28	0,6
	Nội soi	5,64	4,4
Chúng tôi (2019)	Nội soi	3,95	2,63

Nghiên cứu của chúng tôi, tính chung toàn bộ mẫu thời điểm kết thúc nghiên cứu. Có trung vị thời gian theo dõi là 15 tháng: tỷ lệ tái phát 3/76 (3,95%), tỷ lệ tái phát của chúng tôi cao hơn tỷ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân mổ hở của tác giả Ramirez và cộng sự nhưng thấp hơn tỷ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân mổ nội soi của tác giả Ramirez. Tỷ lệ tử vong của nghiên cứu chúng tôi là 2/76 (2,63%) cũng cao hơn tỷ lệ tử vong của nhóm bệnh nhân mổ hở nhưng thấp hơn ở nhóm bệnh nhân mổ nội soi của tác giả Ramirez và cộng sự báo cáo^[26].

Khi phân tích mối liên quan giữa tái phát, tử vong và kích thước bướu. Chúng tôi thấy nhóm bướu < 2cm không có bệnh nhân nào tái phát và tử vong. Những trường hợp tái phát và tử vong là thuộc nhóm bệnh nhân có kích thước bướu 2 - 4cm.

Trong báo cáo của tác giả Ramirez và tác giả Melamed, những trường hợp nguy cơ thấp (kích thước <2cm, không xâm lấn khoang lymphôm - mạch máu, xâm lấn sâu <10mm và không di căn hạch) có rất ít bệnh nhân tái phát và tử vong nên không đủ độ tin cậy để đánh giá kết quả ung bướu học ở những bệnh nhân này. Vì vậy những bệnh nhân có bướu nhỏ và nguy cơ thấp vẫn hưởng lợi từ phẫu thuật xâm lấn tối thiểu^[21,26].

Kết quả về tái phát và tử vong của nghiên cứu chúng tôi cũng rơi vào nhóm bệnh nhân có kích thước bướu 2 - 4cm, cũng như nghiên cứu mà tác giả Ramirez và tác giả Melamed đã công bố tăng tỷ lệ tái phát và tử vong ở nhóm bệnh nhân có bướu từ 2cm đến 4cm.

Sau khi nghiên cứu của tác giả Ramirez và Melamed công bố năm 2018, chúng tôi đã chọn lựa bệnh mổ nội soi rất kỹ, chúng tôi chọn bệnh nhân có bướu nhỏ hơn 2cm và BMI <23.

KẾT LUẬN

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

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

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

Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát và tử vong ở những bệnh nhân có kích thước bướu lớn (2 - 4cm) còn cao. Vì vậy khi chọn lựa bệnh nhân chúng ta nên chọn bệnh nhân có bướu kích thước nhỏ (<2cm) có yếu tố nguy cơ thấp.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thời gian phẫu thuật, bệnh tái phát với chỉ số BMI của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Liêu T T, (2007), Điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IB1, Luận án chuyên khoa cấp II, Đại Học Y Dược TP.Hồ Chí Minh, pp. 45 - 56.
2. Tiến N V, (1999), Điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IB - IIA, Luận án chuyên khoa cấp II, Đại Học Y Dược TP.Hồ Chí Minh, pp. 35.

Tiếng Anh

1. Abu-Rustum N R, Gemignani M L, Moore K, Sonoda Y, et al, (2003), "Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy", Gynecol Oncol, 91 (2), pp. 402 - 409.
2. Bansal N, Herzog T J, Shaw R E, Burke W M, et al, (2009), "Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation", Am J Obstet Gynecol, 201 (5), pp. 485.e481 - 489.
3. Bogani G, Cromi A, Uccella S, Serati M, et al, (2014), "Nerve-sparing versus conventional laparoscopic radical hysterectomy: a minimum 12 months' follow-up study", Int J Gynecol Cancer, 24 (4), pp. 787 - 793.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L, 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), pp. 394 - 424.
5. Chen C H, Chiu L H, Chang C W, Yen Y K, et al, (2014), "Comparing robotic surgery with conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer management", Int J Gynecol Cancer, 24 (6), pp. 1105 - 1111.

6. Chen Y, Xu H, Li Y, Wang D, et al, (2008), "The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients", *Ann Surg Oncol*, 15 (10), pp. 2847 - 2855.
7. Chong G O, Lee Y H, Hong D G, Cho Y L, et al, (2013), "Robot versus laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a comparison of the intraoperative and perioperative results of a single surgeon's initial experience", *Int J Gynecol Cancer*, 23 (6), pp. 1145 - 1149.
8. Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Gasparri M L, et al, (2015), "Implementation of laparoscopic approach for type B radical hysterectomy: a comparison with open surgical operations", *Eur J Surg Oncol*, 41 (1), pp. 34 - 39.
9. Frumovitz M, dos Reis R, Sun C C, Milam M R, et al, (2007), "Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early-stage cervical cancer", *Obstet Gynecol*, 110 (1), pp. 96 - 102.
10. Ghezzi F, Cromi A, Ciravolo G, Volpi E, et al, (2007), "Surgicopathologic outcome of laparoscopic versus open radical hysterectomy", *Gynecol Oncol*, 106 (3), pp. 502 - 506.
11. Kim H S, Kim T H, Suh D H, Kim S Y, et al, (2015), "Success Factors of Laparoscopic Nerve-sparing Radical Hysterectomy for Preserving Bladder Function in Patients with Cervical Cancer: A Protocol-Based Prospective Cohort Study", *Ann Surg Oncol*, 22 (6), pp. 1987 - 1995.
12. Kong T W, Chang S J, Lee J, Paek J, et al, (2014), "Comparison of laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy for FIGO stage IB and IIA cervical cancer with tumor diameter of 3cm or greater", *Int J Gynecol Cancer*, 24 (2), pp. 280 - 288.
13. Lee C L, Huang K G, Wang C J, Lee P S, et al, (2007), "Laparoscopic radical hysterectomy using pulsed bipolar system: comparison with conventional bipolar electrosurgery", *Gynecol Oncol*, 105 (3), pp. 620 - 624.
14. Lee E J, Kang H, Kim D H, (2011), "A comparative study of laparoscopic radical hysterectomy with radical abdominal hysterectomy for early-stage cervical cancer: a long-term follow-up study", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 156 (1), pp. 83 - 86.
15. Lee Y S, Chong G O, Lee Y H, Hong D G, et al, (2013), "Robot-assisted total preservation of the pelvic autonomic nerve with extended systematic lymphadenectomy as part of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer", *Int J Gynecol Cancer*, 23 (6), pp. 1133 - 1138.
16. Li G, Yan X, Shang H, Wang G, et al, (2007), "A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer", *Gynecol Oncol*, 105 (1), pp. 176 - 180.
17. Lim Y K, Chia Y N, Yam K L, (2013), "Total laparoscopic Wertheim's radical hysterectomy versus Wertheim's radical abdominal hysterectomy in the management of stage I cervical cancer in Singapore: a pilot study", *Singapore Med J*, 54 (12), pp. 683 - 688.
18. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Fusco A, et al, (2009), "Total laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our experience", *Ann Surg Oncol*, 16 (5), pp. 1316 - 1323.
19. Melamed A, Margul D J, (2018), "Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer", 379 (20), pp. 1905-1914.
20. Nam J H, Park J Y, Kim D Y, Kim J H, et al, (2012), "Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study", *Ann Oncol*, 23 (4), pp. 903 - 911.
21. Nezhat C R, Burrell M O, Nezhat F R, Benigno B B, et al, (1992), "Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection", *Am J Obstet Gynecol*, 166 (3), pp. 864 - 865.
22. Puntambekar S P, Lawande A, Puntambekar S, Joshi S, et al, (2014), "Nerve-sparing radical hysterectomy made easy by laparoscopy", *J Minim Invasive Gynecol*, 21 (5), pp. 732.
23. Puntambekar S P, Palep R J, Puntambekar S S, Wagh G N, et al, (2007), "Laparoscopic total radical hysterectomy by the Pune technique: our experience of 248 cases", *J Minim Invasive Gynecol*, 14 (6), pp. 682 - 689.
24. Ramirez P T, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, et al, (2018), "Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer", *N Engl J Med*, 379 (20), pp. 1895 - 1904.
25. Ramirez P T, Slomovitz B M, Soliman P T, Coleman R L, et al, (2006), "Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the

- M. D. Anderson Cancer Center experience", *Gynecol Oncol*, 102 (2), pp. 252 - 255.
26. Taylor S E, McBee W C, Jr., Richard S D, Edwards R P, (2011), "Radical hysterectomy for early stage cervical cancer: laparoscopy versus laparotomy", *Jsls*, 15 (2), pp. 213 - 217.
27. Toptas T, Simsek T, (2014), "Total laparoscopic versus open radical hysterectomy in stage IA2-IB1 cervical cancer: disease recurrence and survival comparison", *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 24 (6), pp. 373 - 378.
28. van de Lande J, von Mensdorff-Pouilly S, Lettinga R G, Piek J M, et al, (2012), "Open versus laparoscopic pelvic lymph node dissection in early stage cervical cancer: no difference in surgical or disease outcome", *Int J Gynecol Cancer*, 22 (1), pp. 107 - 114.
29. Wang Y Z, Deng L, Xu H C, Zhang Y, et al, (2015), "Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer", *BMC Cancer*, 15 pp. 928.
30. Zakashansky K, Chuang L, Gretz H, Nagarsheth N P, et al, (2007), "A case-controlled study of total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy versus radical abdominal hysterectomy in a fellowship training program", *Int J Gynecol Cancer*, 17 (5),

TỶ LỆ THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU CHI DƯỚI SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ PHỤ KHOA TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

DIỆP BẢO TUẤN¹, QUÁCH THANH KHÁNH², NGUYỄN VĂN TIẾN³, TẠ THANH LIÊU⁴,
VÕ TIẾN TÂN NHI⁵, PHẠM QUỐC CƯỜNG⁵, NGUYỄN DUY THƯ⁵, LƯƠNG CHẤN LẬP⁵,
ĐOÀN TRỌNG NGHĨA⁵, PHAN XUÂN MINH THỊNH⁵, NGUYỄN HOÀNG DUY THANH⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu: Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch bao gồm thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sâu (TTHKTMS) và thuyên tắc phổi (TTP), là những biến chứng hậu phẫu nghiêm trọng trên bệnh nhân ung thư phụ khoa cần phẫu thuật. Nghiên cứu tiến cứu này được thiết kế nhằm xác định tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật ung thư phụ khoa tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Đối tượng, phương pháp: Từ tháng 8/2018 đến tháng 3/2019, 250 bệnh nhân ung thư phụ khoa điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại 1 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM được nhận vào nghiên cứu. Siêu âm Doppler màu 2 chi dưới được thực hiện trước và sau phẫu thuật, và xét nghiệm D - Dimer máu được thử trước khi phẫu thuật. Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật được ghi nhận lại.

Kết quả: Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật ung thư phụ khoa là 9,9%, trong đó cao nhất là ở nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng (14,1%).

Kết luận: Tỷ lệ cao bị TTHKTMS chi dưới ở bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư phụ khoa. Và do đó việc phòng ngừa TTHKTMS nên được quan tâm trên nhóm đối tượng này nhằm tránh dẫn đến biến chứng thuyên tắc phổi nguy hiểm.

ABSTRACT

The incidence of postoperative deep vein thrombosis in gynecologic surgery patients at the oncology Hospital of Ho Chi Minh City

Objectives: Venous thromboembolism consists of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), which are significant postoperative complications of gynecologic malignancy. This prospective descriptive study was designed to identify the postoperative incidence of DVT in gynecologic cancer patients in our hospital.

Methods: From August 2018 to March 2019, 250 patients with gynecologic cancer who were treated in the Department of Gynecologic Surgery at The Oncology Hospital of Ho Chi Minh city were enrolled in this study. Doppler ultrasonography exam of legs was performed before and after surgery, and plasma D - dimer level was examined before treatment of each patient. The postoperative incidence of DVT in all patients were studied.

Results: The postoperative incidence of DVT in gynecologic cancer patients is 9.9%, and the ovarian cancer patients have the highest incidence (14,1%).

Conclusions: A high incidence of DVT was found in postoperative patients with gynecological cancer. Therefore, the DVT prophylaxis in this population should be concerned, to prevent the onset of a fatal pulmonary embolism.

¹ TS.BS. Phó Giám đốc - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

⁴ BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM), bao gồm TTHKTM sâu (TTHKTMS) và thuyên tắc phổi, là những biến chứng hậu phẫu nghiêm trọng ở bệnh nhân ung thư phụ khoa^[6,11]. Mối liên quan giữa TTHKTM và ung thư đã được biết rõ và được mô tả lần đầu tiên bởi Trousseau vào năm 1865^[13]. Sinh bệnh học của sự tạo thành huyết khối ở bệnh nhân ung thư bao gồm tăng đông, ứ máu tĩnh mạch và tổn thương thành mạch^[9]. Bệnh nhân ung thư phụ khoa là nhóm nguy cơ cao bị TTHKTM, do bướu to đè ép hay xâm lấn trực tiếp vào mạch máu vùng chậu gây ứ máu tĩnh mạch. Phẫu thuật phụ khoa bao gồm nạo vét hạch chậu có nguy cơ tổn thương mạch máu, cũng như cần thời gian phẫu thuật vùng chậu hay vùng bụng kéo dài. TTHKTM cũng là hậu quả của hóa xạ trị sau mổ.

Tỷ lệ TTHKTMS ở các nước Phương Tây là khoảng từ 15% đến 40% ở bệnh nhân phẫu thuật ung thư phụ khoa^[3]. Còn tại các nước Châu Á tỷ lệ này là từ 3% đến 28%, thấp hơn so với các nước Phương Tây^[5]. Từ lâu, người ta cho rằng TTHKTM hiếm gặp ở bệnh nhân Châu Á, tuy nhiên đây thực sự là một gánh nặng về sức khỏe nhưng vẫn chưa được đánh giá đầy đủ^[14].

Hiện nay chưa có công trình nghiên cứu nào về tỷ lệ TTHKTM trên bệnh nhân ung thư nói chung và bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư phụ khoa nói riêng tại Việt Nam. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ TTHKTMS chi dưới bằng siêu âm doppler mạch máu trên bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư phụ khoa tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, hướng đến việc có nên phòng ngừa thường quy TTHKTM cho những bệnh nhân này hay không.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang, đơn trung tâm. Tất cả các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, có chỉ định điều trị phẫu thuật ung thư phụ khoa và nằm viện ít nhất 6 ngày, không có triệu chứng TTHKTMS chi dưới qua thăm khám lâm sàng tại Khoa Ngoại 1 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 0/2018 - 03/2019 được nhận vào nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân đều không sử dụng biện pháp phòng ngừa TTHKTM. Tất cả bệnh nhân đều được giải thích về nghiên cứu và đồng ý ký thỏa thuận tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có (1) tiền sử HKTMS, thuyên tắc phổi trong vòng 12 tháng trước đó, (2) đang sử dụng hoặc dự kiến sử dụng các biện pháp dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng thuốc như Heparin không phân đoạn hay Heparin trọng lượng phân tử thấp hay thuốc kháng đông dạng uống, (3) đang sử dụng Heparin hay Heparin trọng

lượng phân tử thấp hay kháng đông dạng uống để điều trị bệnh nội khoa không phải huyết khối tĩnh mạch sâu trong vòng 48 giờ, (4) trải qua phẫu thuật lớn hay chấn thương nặng trong vòng 3 tháng trước và phải nhập viện hay có điều trị tân hỗ trợ bằng hóa trị hay xạ trị do bệnh lý ung thư phụ khoa trước đó đều được loại ra khỏi nghiên cứu.

Do chưa có dữ liệu nào về TTHKTM trên bệnh nhân ung thư phụ khoa tại Việt Nam nên chúng tôi ước tính cỡ mẫu theo công thức $N \geq C^2 \cdot p \cdot (1 - p) / (\varepsilon)^2$ với tỷ lệ dự kiến phát hiện TTHKTMS chi dưới trên bệnh nhân phẫu thuật ung thư phụ khoa bằng siêu âm Doppler hai chi dưới là 17% ($p = 0,17$) (theo Nghiên cứu của Clarke-Pearson và cs^[20]), sai số cho phép là 5% ($\varepsilon = 0,05$), $C = 1,96$. Chúng tôi tính toán cỡ mẫu là trên 217 bệnh nhân.

Tất cả bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn nhận bệnh và đồng ý tham gia nghiên cứu đều được lấy mẫu máu để làm xét nghiệm D-Dimer và siêu âm Doppler màu 2 chi dưới bởi các chuyên gia siêu âm mạch máu đã được huấn luyện để phát hiện huyết khối tĩnh mạch sâu trước phẫu thuật. Bệnh nhân được chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu được điều trị theo quyết định của bác sĩ trực tiếp điều trị cho bệnh nhân. Số bệnh nhân không phát hiện thấy huyết khối tĩnh mạch sâu trước phẫu thuật sẽ phẫu thuật theo chỉ định và được tiếp tục thực hiện siêu âm Doppler lần 2 trong vòng 7 ngày sau mổ và lần thứ 3 trong vòng 4 tuần sau đó (nếu lần thứ 2 không phát hiện huyết khối) hay khi có bất kỳ triệu chứng nào nghi ngờ huyết khối tĩnh mạch sâu trên lâm sàng trong thời gian theo dõi. Bệnh nhân được chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu được điều trị theo quyết định của bác sĩ trực tiếp điều trị cho bệnh nhân. Phát hiện huyết khối tĩnh mạch bằng kỹ thuật siêu âm Doppler bao gồm: dùng đầu dò siêu âm đè ép nhẹ tĩnh mạch, khảo sát dòng chảy trên Doppler màu trên siêu âm 2D mặt cắt dọc và mặt cắt ngang qua tất cả các tĩnh mạch như: Tĩnh mạch đùi chung, đùi sâu, đùi nông, tĩnh mạch khoeo, tĩnh mạch chày, tĩnh mạch mác và các tĩnh mạch cơ dẹt hai bên.

Tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu là tỷ lệ phát hiện huyết khối tĩnh mạch sâu bằng siêu âm Doppler sau phẫu thuật ung thư phụ khoa. Chúng tôi cũng thu thập các dữ liệu khác của bệnh nhân như đặc tính nhân trắc học, đặc điểm bệnh lý ung thư là nguyên nhân nhập viện, các yếu tố nguy cơ của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cũng như các triệu chứng của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong quá trình thăm khám và tỷ lệ thuyên tắc phổi.

Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 16.0. Mức ý nghĩa thống kê là 0,05.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các đặc tính ban đầu của dân số nghiên cứu

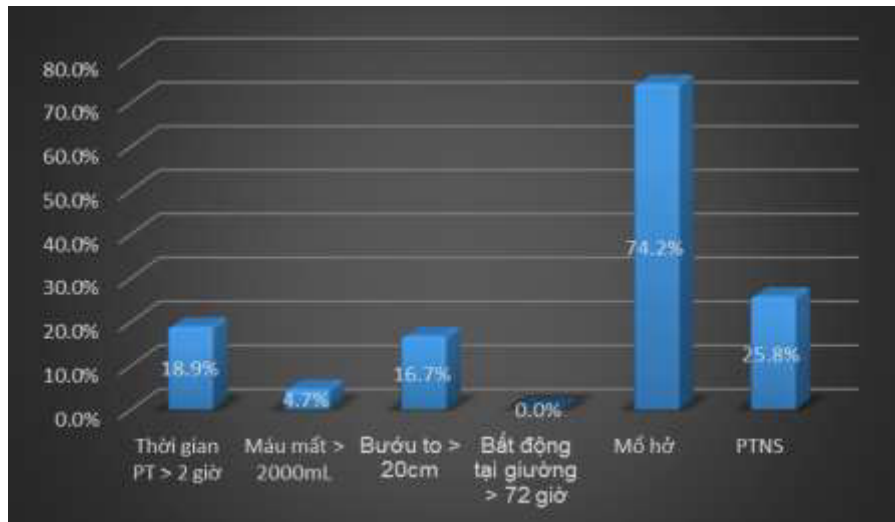
Tổng số bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không có bất kỳ tiêu chuẩn loại trừ nào là 250 bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân đều đồng ý tham gia nghiên cứu và được xét nghiệm D-Dimer và siêu âm Doppler màu 2 chi dưới trước phẫu thuật. Có 17 bệnh nhân được phát hiện có TTHKTMS chi dưới trước phẫu thuật. Tất cả bệnh nhân này đều được điều trị TTHKTM và đưa ra khỏi nghiên cứu. 233 bệnh nhân còn lại tiếp tục được hội chẩn và phẫu thuật theo đúng chỉ định. Tất cả bệnh nhân được theo dõi hậu phẫu 07 ngày và siêu âm Doppler 2 chi dưới lần hai trong thời gian hậu phẫu. Ở lần siêu âm trong vòng 1 tuần sau phẫu thuật, có 21 bệnh nhân phát hiện TTHKTMS chi dưới (20 bệnh nhân chỉ phát hiện TTHKTMS chi dưới và 01 bệnh nhân phát hiện TTHKTMS chi dưới và thuyên tắc phổi), 01 bệnh nhân phát hiện thuyên tắc phổi (do có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ và được chỉ định chụp CTscan ngực thì động mạch phổi). 22 bệnh nhân này được điều trị TTHKTM theo chỉ định và đưa ra khỏi nghiên cứu. Trong 211 bệnh nhân còn lại, có 200 bệnh nhân được tái khám và siêu âm Doppler 2 chi

dưới lần ba 04 tuần sau phẫu thuật. 11 bệnh nhân không quay trở lại tái khám và siêu âm lần ba. Trong lần siêu âm thứ ba phát hiện thêm 02 bệnh nhân bị TTHKTMS chi dưới. Tổng số 233 bệnh nhân phẫu thuật được đưa vào phân tích. Bảng 1 mô tả các đặc điểm nhân trắc học và đặc điểm bệnh lý ung thư là nguyên nhân nhập viện của nhóm nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc học và bệnh lý ung thư của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N = 233
Độ tuổi trung bình	52,7 ± 11,2
BMI	23,56 ± 3,78
Ung thư buồng trứng	99
Ung thư thân tử cung	37
Ung thư cổ tử cung	95
Ung thư âm hộ	02

Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ TTHKTM sau phẫu thuật của nhóm đối tượng nghiên cứu được trình bày trong biểu đồ 1. Không ghi nhận bệnh nhân nào có tiền sử TTHKTMS hay bệnh lý tăng đông máu.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ TTHKTM sau phẫu thuật

Kết quả theo tiêu chí đánh giá chính: Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật

Bảng 2 mô tả tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật bằng siêu âm Doppler màu ở lần siêu âm thứ 2 (trong vòng 7 ngày sau mổ) và lần thứ 3 (trong vòng 4 tuần sau mổ).

Bảng 2. Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới ở 2 lần siêu âm sau mổ

	Có TTHKTMS (%)	Không có TTHKTMS (%)
Siêu âm lần 2 (233)	21 (9%)	211 (91%)
Siêu âm lần 3 (200)	02 (1%)	198 (99%)
Dân số chung (233)	23 (9,9%)	210 (90,1%)

Khi siêu âm Doppler để xác định TTHKTMS chi dưới, chúng tôi ghi nhận trong 23 trường hợp có TTHKTMS chi dưới có 14 trường hợp (61%) là ở chân trái, 7 trường hợp (30%) là ở chân phải và 2 trường hợp (9%) là ở cả 2 chân. Trong đó vị trí thường gặp nhất là ở tĩnh mạch bắp chân (39%) và tĩnh mạch đùi (30,4%).

Trong 23 bệnh nhân phát hiện TTHKTMS chi dưới, chỉ có 04 bệnh nhân (17%) có triệu chứng lâm sàng, trong đó 03 bệnh nhân (75%) sưng toàn bộ 1 chân bên có huyết khối và 01 bệnh nhân (25%) đau dọc theo tĩnh mạch sâu chân có huyết khối.

Huyết khối tĩnh mạch sâu theo bệnh lý ung thư là nguyên nhân nhập viện và các yếu tố nguy cơ TTHKTM

Bảng 3 nêu tỷ lệ TTHKTMS chi dưới theo bệnh lý ung thư là nguyên nhân nhập viện.

Bảng 3. Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới theo bệnh lý ung thư

Bệnh lý ung thư	Số BN TTHKTMS (N = 23)	Tổng Số BN (N = 233)	Tỷ lệ %
Ung thư buồng trứng	14	99	14,1%
Ung thư cổ tử cung	05	95	5,3%
Ung thư nội mạc tử cung	04	37	10,8%
Ung thư âm hộ	00	2	0 %

Bảng 4 nêu tỷ lệ các yếu tố nguy cơ TTHKTM sau phẫu thuật trong nhóm có TTHKTM và không có TTHKTM.

Bảng 4. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ trong nhóm có TTHKTM và không TTHKTM

Yếu tố nguy cơ	Có TTHKTM (%) N = 23	Không có TTHKTM (%) N = 210	Tổng số BN (%) N = 233
Thời gian phẫu thuật > 2 giờ	4 (17,4%)	40 (19%)	44 (18,9%)
Máu mất > 2000mL	1 (4,3%)	10 (4,8%)	11 (4,7%)
Bướu to > 20cm	4 (17,4%)	35 (16,7%)	39 (16,7%)
Bất động tại giường > 72 giờ	00 (0%)	00 (0%)	00 (0%)
Mổ hở	23 (100%)	150 (71,4%)	173 (74,2%)
Phẫu thuật nội soi	00 (0%)	60 (28,6%)	60 (25,8%)

Điểm Caprini và tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật của nhóm đối tượng nghiên cứu

Thang điểm Caprini được đề ra bởi Joseph Caprinin vào đầu thập niên 1990^[2], cung cấp một điểm số dựa trên các yếu tố nguy cơ của người bệnh và quá trình phẫu thuật liên quan đến TTHKTM. Thang điểm này thể hiện mối quan hệ đã biết giữa các yếu tố nguy cơ TTHKTM khác nhau đã được chứng minh trong các nghiên cứu lớn và cụ thể hóa tầm quan trọng của các yếu tố này bằng số điểm của nó. Theo thang điểm này, bệnh nhân sẽ được phân thành 4 nhóm nguy cơ: nguy cơ rất thấp (0 - 1 điểm), thấp (2 điểm), trung bình (3 - 4 điểm) và cao (≥5 điểm). Trong tất cả các bệnh nhân nghiên cứu, 92,3% bệnh nhân có điểm Caprini sau mổ trên 5 điểm. Trong số 23 bệnh nhân có TTHKTMS chi dưới, không có bệnh nhân nào có điểm caprini sau mổ < 5 điểm (Bảng 5).

Bảng 5. Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới và thang điểm Caprini sau phẫu thuật

Điểm Caprini sau PT	Có TTHKTMS, % N = 23	Không TTHKTMS, % N = 210	Tổng số BN, % N = 233
< 5đ	0 (0%)	18 (8,6%)	18 (7,7%)
≥5đ	23 (100%)	192 (91,4%)	215 (92,3%)

Kết quả xét nghiệm D-Dimer trước phẫu thuật và tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật

Xét nghiệm D-Dimer chỉ được thực hiện một lần duy nhất lúc nhận bệnh và giá trị trung bình của toàn dân số nghiên cứu là 550,39 ± 419,49mcg/L. Trên nhóm bệnh nhân có TTHKTMS chi dưới, giá trị này là

570 ± 349,89mcg/L so với nhóm không có TTHKTMS chi dưới là 560 ± 489,34mcg/L, và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05).

BÀN LUẬN

Đặc điểm nhân trắc học và bệnh lý ung thư

Về độ tuổi, nhóm nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là phụ nữ trung niên trên 40 tuổi. Điều này cũng phù hợp với độ tuổi trong các bệnh lý ung thư phụ khoa. Về chỉ số BMI, nhóm nghiên cứu của chúng tôi đa phần có cân nặng bình thường, phù hợp với tiêu chuẩn chung của người Châu Á. Bệnh nhân béo phì có BMI >30 chỉ chiếm 3,2%.

Về mặt bệnh lý ung thư, số bệnh nhân ung thư buồng trứng chiếm tỷ lệ cao nhất (43,2%), tiếp đến là ung thư cổ tử cung (39,2%), ung thư nội mạc tử cung (16,8%) và ung thư âm hộ (0,8%).

Khi so sánh với các nghiên cứu của các tác giả Châu Á ở Thái Lan, Trung Quốc và Nhật Bản, chúng tôi thấy độ tuổi và BMI trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng. Tuy nhiên về mặt bệnh lý ung thư phụ khoa, nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân ung thư buồng trứng nhiều hơn hẳn so với các nghiên cứu khác, tiếp đến là ung thư cổ tử cung và ung thư nội mạc tử cung. Trong khi ở các nghiên cứu khác, tỷ lệ bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung chiếm tỷ lệ cao nhất. Điều này có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ TTHKTM sau phẫu thuật mà chúng tôi sẽ bàn luận trong những phần sau.

Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 233 bệnh nhân đã loại trừ TTHKTMS chi dưới trước mổ, bước vào phẫu thuật và được siêu âm doppler tầm soát TTHKTM sâu chi dưới sau mổ 1 tuần và 4 tuần.

Ở lần siêu âm trong vòng 1 tuần sau phẫu thuật, có 21 bệnh nhân phát hiện TTHKTMS chi dưới, tỷ lệ 9%. Trong 211 bệnh nhân còn lại, có 200 bệnh nhân được tái khám và siêu âm Doppler 2 chi dưới lần ba 04 tuần sau phẫu thuật. 11 bệnh nhân không quay trở lại tái khám và siêu âm lần ba. Trong lần siêu âm thứ ba phát hiện thêm 02 bệnh nhân bị TTHKTMS chi dưới, tỷ lệ 1%. Như vậy qua 2 lần siêu âm Doppler sau mổ, có 23 bệnh nhân được phát hiện TTHKTMS chi dưới. Theo công thức Kaplan Bayer [1-(1-P1) x (1 - P2)], tỷ lệ chung bị TTHKTM sau mổ của chúng tôi là 9,9%.

Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới của chúng tôi bao gồm TTHKTMS chi dưới có triệu chứng và không triệu chứng, được xác định bằng siêu âm doppler mạch máu chi dưới. Tỷ lệ này khá thấp khi so với các nghiên cứu tại các nước Âu Mỹ^[24]. Khi so sánh với các nghiên cứu ở Châu Á, chúng tôi gặp khó khăn khi có rất ít nghiên cứu có thiết kế và phương pháp nghiên cứu tương tự chúng tôi. Hầu hết các nghiên cứu đều là nghiên cứu hồi cứu, và tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật thường là tỷ lệ TTHKTM có triệu chứng (Bảng 6). Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của tác giả Hong Qu^[10], S Oranratanaphan^[7] và Nawapas Pookcharoen^[8], thấp hơn kết quả của tác giả Lihua Zhang^[15] về tỷ lệ TTHKTMS có triệu chứng. Đặc biệt cao hơn khá nhiều so với kết quả nghiên cứu của tác giả Nuttawut Sermsathanasawadi^[12] là một nghiên cứu được thiết kế khá giống với nghiên cứu của chúng tôi, ngoại trừ việc không loại ra những bệnh nhân đã sử dụng thuốc kháng đông trước đó.

Bảng 6. Bảng so sánh các nghiên cứu tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật ở Châu Á

	Số bệnh nhân	Thiết kế nghiên cứu	Tỷ lệ TTHKTMS sau phẫu thuật	Có triệu chứng	Không triệu chứng
Hong Qu và cs ^[10] (2015)	739	Hồi cứu 2008 - 2013	9,2% (68/739)	2,17% (16/739)	7,04% (52/739)
Lihua Zhang và cs ^[15] (2015)	498	Hồi cứu 2012 - 2014	11,6% (58/498)	11,6% (58/498)	
Nawapas Pookcharoen và cs ^[8] (2017)	8476	Hồi cứu 2002 - 2016	2,85% (242/8476)	2,85% (242/8476)	
S Oranratanaphan và cs ^[7] (2015)	2316	Hồi cứu 2004 - 2013	1,295% (30/2316)	1,295% (30/2316)	
Nuttawut Sermsathanasawadi và cs ^[12] (2014)	100	Tiến cứu	2,11% (2/95)		2,11% (2/95)
NC của chúng tôi	233	Tiến cứu	9,9% (23/233)	2,6% (6/233)	6,4% (17/233)

Trong những bệnh nhân phát hiện TTHKTM sau phẫu thuật (23 bệnh nhân), chỉ có 04 bệnh nhân

(17%) là có triệu chứng, điều này cho thấy tỷ lệ TTHKTM âm thầm không có triệu chứng rất cao và do đó chúng ta dễ bị bỏ sót nếu chỉ dựa trên lâm

sàng mà không tầm soát bằng hình ảnh học sau phẫu thuật.

Khi phân tích tỷ lệ TTHKTM sau mổ theo từng bệnh lý ung thư, ta thấy tỷ lệ TTHKTMS chi dưới ở bệnh nhân ung thư buồng trứng là cao nhất (14,1%) khi so với ung thư cổ tử cung và nội mạc tử cung (5,3% và 10,8%) ($p < 0,05$). Điều này cho ta thấy bệnh nhân ung thư buồng trứng có nguy cơ cao và cần điều trị phòng ngừa TTHKTM trước và sau mổ.

Theo phân nhóm nguy cơ của ACCP, nhóm bệnh nhân ung thư phụ khoa trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ TTHKTM là 9,9%, xếp vào nhóm nguy cơ cao và do đó cần thiết phải phòng ngừa TTHKTM bằng được lý^[4].

Kết quả xét nghiệm D-Dimer trước mổ và tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau mổ

Khi so sánh nồng độ D-Dimer trong máu trung bình của nhóm bị TTHKTMS chi dưới và nhóm không bị TTHKTM sau phẫu thuật, chúng tôi thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Điều này có thể do chúng tôi không thử lại D-Dimer sau mổ nên không thể so sánh giữa 2 nhóm, và nồng độ D-Dimer trước mổ chưa đủ để dự báo khả năng TTHKTMS chi dưới sau mổ. Vì phẫu thuật là một yếu tố nguy cơ quan trọng của TTHKTM đồng thời đây cũng là yếu tố làm tăng đáng kể D-Dimer trong máu bệnh nhân. Vì vậy theo chúng tôi xét nghiệm D-Dimer có lẽ chỉ nên đóng vai trò chẩn đoán loại trừ huyết khối tĩnh mạch sâu.

Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới và thang điểm Caprini sau phẫu thuật

Trên 92% bệnh nhân (215/233) có điểm Caprini ≥ 5 . Tất cả bệnh nhân bị TTHKTM đều nằm trong nhóm nguy cơ cao, cho thấy ở nhóm bệnh nhân này, thang điểm Caprini là công cụ có độ đặc hiệu cao để loại trừ TTHKTM (100% bệnh nhân dưới 5 điểm không bị TTHKTM). Tuy nhiên, thang điểm Caprini lại không phải là một công cụ quá nhạy, khi chỉ có 23 trong tổng số 215 bệnh nhân có điểm trên hay bằng 5 là bị TTHKTM (độ nhạy là 10,7%).

Khi phân nhỏ nhóm có điểm số từ 5 điểm trở lên, chúng tôi thấy bệnh nhân có điểm từ 8 trở lên có OR bị TTHKTM trong vòng 30 ngày sau phẫu thuật gấp 2,8 lần bệnh nhân 5 - 7 điểm (95% CI: 1,25 - 3,66, $p < 0,05$). Như vậy cần thiết phải phân nhóm thang điểm Caprini từ 5 điểm trở lên nhằm đạt hiệu quả tốt hơn khi phân nhóm nguy cơ TTHKTM ở bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư phụ khoa.

Kết quả này cũng tương tự như như kết quả của các tác giả khác khi đánh giá hiệu quả của thang điểm Caprini trên bệnh nhân phẫu thuật ung thư

phụ khoa^[1]. Nhược điểm của thang điểm Caprini là bệnh nhân phẫu thuật ung thư phụ khoa có điểm số rất cao, trên 92% bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ cao nhất (≥ 5 điểm). Và thang điểm Caprini không có những phân nhóm nhỏ hơn trong nhóm nguy cơ này, do đó không thể hiện được chính xác mối tương quan giữa điểm số và nguy cơ TTHKTM. Vì vậy chúng tôi thấy rằng việc áp dụng phân nhóm nhỏ hơn với các điểm số cao hơn là điều cần thiết để cải thiện hiệu quả và tính chính xác của công cụ đánh giá nguy cơ này.

Thang điểm Caprini đã được ACCP khuyến cáo sử dụng như là công cụ để phân nhóm nguy cơ trên bệnh nhân phẫu thuật ung thư phụ khoa, vì nó cho phép các nhà lâm sàng xác định nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao bị TTHKTM và sử dụng biện pháp dự phòng trên nhóm đối tượng này. Hơn thế nữa, công cụ đánh giá nguy cơ cũng cho phép xác định nhóm nguy cơ thấp TTHKTM, và tránh sử dụng biện pháp dự phòng do nó cũng tốn kém và tăng nguy cơ chảy máu. Một phác đồ dự phòng phù hợp trên từng bệnh nhân và những yếu tố nguy cơ của cuộc mổ sẽ cho phép bác sĩ tối đa lợi ích và tối thiểu tác dụng phụ của biện pháp dự phòng TTHKTM.

Một số điểm mạnh và điểm yếu của nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi có một vài điểm yếu: chúng tôi chưa thể thiết kế nghiên cứu theo kiểu bệnh chứng. Nghiên cứu được thực hiện trên những bệnh nhân nhập viện để phẫu thuật vì bệnh lý ung thư phụ khoa đủ tiêu chuẩn chọn vào, không có nhóm chứng. Ngoài ra, do thiết kế đơn trung tâm nên có thể chưa đủ đại diện cho dân số chung. Bên cạnh đó, chúng tôi chỉ tính cỡ mẫu dựa vào tỉ lệ HKTMS mà chưa tính theo các yếu tố nguy cơ, do đó cỡ mẫu vẫn chưa đủ mạnh để phát hiện các yếu tố có liên quan.

Tuy vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng có vài điểm mạnh. Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam về huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư phụ khoa. Việc chẩn đoán huyết khối bằng siêu âm Doppler được tiến hành bởi chuyên gia nhiều kinh nghiệm về siêu âm mạch máu. Hơn thế nữa, việc siêu âm được tiến hành ngay trước phẫu thuật nhằm loại ra những bệnh nhân đã bị TTHKTM trước đó. Dân số nghiên cứu được chọn từ bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, là nơi tập trung nhiều các bệnh lý ung thư phụ khoa tại Miền Nam. Thiết kế nghiên cứu và tiến trình nghiên cứu được thiết lập chặt chẽ, với các tiêu chuẩn chọn vào và loại ra chi tiết, nhằm giảm bớt các yếu tố gây nhiễu.

Để đẩy mạnh việc tuyên truyền và áp dụng các biện pháp dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu nhằm nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân, sắp tới

đây chúng tôi sẽ kiến nghị và tham gia xây dựng khuyến cáo dự phòng huyết khối tĩnh mạch cùng với các chuyên gia tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Đây chính là khía cạnh đóng góp thành công nhất của nghiên cứu này cho lợi ích của cộng đồng.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật phụ khoa là 9,9%, trong đó cao nhất là ở bệnh nhân ung thư buồng trứng (14,1%). Tỷ lệ TTHKTMS chi dưới sau phẫu thuật ung thư phụ khoa khá cao đã chỉ ra việc cần thiết phải phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch trên nhóm bệnh nhân này. Thang điểm Caprini nhằm phân loại nguy cơ TTHKTMS cho bệnh nhân sau phẫu thuật, có độ đặc hiệu cao tuy nhiên độ nhạy còn thấp. Siêu âm Doppler màu 2 chi dưới là một xét nghiệm không xâm lấn và hữu ích trong việc chẩn đoán TTHKTMS chi dưới. Xét nghiệm D-Dimer có lẽ chỉ nên đóng vai trò chẩn đoán loại trừ huyết khối tĩnh mạch sâu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Barber EL, Clarke-Pearson DL. (2016), "The limited utility of currently available venous thromboembolism risk assessment tools in gynecological oncology patients". *Am J Obstet Gynecol*, 215 (4), pp. 445 e1 - 9.
- Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, et al. (1991), "Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. in Seminars in thrombosis and hemostasis".
- Crandon Alex J, Koutts Jerry (1983), "Incidence Of Post-Operative Deep Vein Thrombosis In Gynaecological Oncology". 23 (4), pp. 216 - 219.
- Gould Michael K, Garcia David A, Wren Sherry M, et al. (2012), "Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *Chest*, 141 (2 Suppl), pp. e227S - e277S.
- Liew NC, Moissinac K, Gul Y, et al. (2003), "Postoperative venous thromboembolism in Asia: a critical appraisal of its incidence". *Asia J Surg*; 26, pp.154 - 8.
- Martino M. A, Borges E, Williamson E, et al. (2006), "Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology". *Obstet Gynecol*, 107 (3), pp. 666 - 71.
- Oranratanaphan S, Termrungruanglert W, Khemapech N. (2015), "Incidence and Clinical Characteristic of Venous Thromboembolism in Gynecologic Oncology Patients attending King Chulalongkorn Memorial Hospital over a 10 Year Period". *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16, pp. 6705 - 6709.
- Pookcharoen Nawapas, Insin Putsarat, Asavapiriyanon Suvanna (2018), "Risk Factor of Deep Vein Thrombosis in Gynecologic Cancer Patients at Rajavithi Hospital". *Asian Pacific Journal of Cancer Care*, 3 (1), pp. 5 - 5.
- Prandoni P., Piccioli A. (1997), "Venous thromboembolism and cancer: a two - way clinical association". *Front Biosci*, 2, pp. e12 - 20.
- Qu H, Li Z, Zhai Z, et al. (2015), "Predicting of Venous Thromboembolism for Patients Undergoing Gynecological Surgery". *Medicine (Baltimore)*, 94 (39), pp. e1653.
- Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, et al. (2006), "Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi - center, prospective epidemiological study in Japan". 4 (3), pp. 581 - 586.
- Sermathanasawadi N., Thangrod R., Hongku K., et al. (2014), "Prevalence of perioperative asymptomatic proximal deep vein thrombosis in Thai gynecologic cancer patients". *J Med Assoc Thai*, 97 (2), pp. 153 - 8.
- Trousseau A. (1865), "Phlegmasia alba dolens". *Clinique medicule de l'Hotel-Dieu de Paris*, 3, pp. 94.
- Wang KL, Yap ES, Goto S, et al. (2018), "The diagnosis and treatment of venous thromboembolism in Asian patients". *Thrombosis Journal*, 16. doi: 10.1186/s12959 017 - 0155-z.
- Zhang L, Liu X, Xue Y. (2015), "Analysis of deep venous thrombosis after Gynecological surgery: A clinical study of 498 cases". *Pak J Med Sci*, 31 (2), pp. 453 - 6.

HÓA TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TÁI PHÁT, DI CĂN VỚI PHÁC ĐỒ PLATINUM - PACLITAXEL

TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH¹, VŨ HẢI HẰNG², VÕ ĐĂNG HÙNG³

TÓM TẮT

Mở đầu: Tính chung khoảng 50% các ca ung thư cổ tử cung sẽ tái phát di căn sau điều trị ban đầu và là nguyên nhân chính gây tử vong. Điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn chủ yếu là hóa trị với phác đồ Platinum - Paclitaxel là điều trị tiêu chuẩn.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU: Hồi cứu 118 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn được điều trị bằng phác đồ Carboplatin + Paclitaxel tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ 01/01/2015 đến 30/06/2016. Đánh giá độc tính, đáp ứng, và hiệu quả sống còn toàn bộ.

Kết quả: Tuổi trung bình là 51,6 tuổi. Giai đoạn ban đầu: IIB - III (72,9%). Carcinôm tế bào gai 64,4%. Tỷ lệ di căn xa 47,4%, tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng 40,7%. Phác đồ có độc tính thấp, chủ yếu lên hệ tạo huyết. Tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 39,0%. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là $9,2 \pm 0,8$ tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm là 33,9%.

Kết luận: Phác đồ Carboplatin + Paclitaxel ít độc tính, đáp ứng thấp và hiệu quả kém trong hóa trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, hóa trị.

ABSTRACT

Chemotherapy with Platinum - Paclitaxel regimen in treatment of recurrent, metastatic cervical cancer

Introduction: Chemotherapy is the mainstay of treatment of recurrent or metastatic cervical cancer. Platinum plus Paclitaxel is standard chemotherapy regimen.

Materials and methods: We reviewed 118 recurrent or metastatic cervical cancer patients treated with carboplatin plus paclitaxel at HCM City Oncology Hospital from 01/01/2015 to 30/06/2016 to evaluate toxicity, response, and efficacy of chemotherapy regimen.

Result: The average age was 51.6 years old. The most common initial stage was IIB - III (72,9%). Squamous cell carcinoma was 64.4%. The distant metastasis rate was 47.4% and the local recurrence rate was 40.7%. The regimen has low toxicity, mainly on hematopoietic system. The overall response rate was 39.0%. The median overall survival time was 9.2 ± 0.8 months. 1 year overall survival rate was 33.9%.

Conclusion: Carboplatin + Paclitaxel regimen has low toxicity, low response rate and poor efficacy in chemotherapy for recurrent, metastatic cervical cancer.

Key word: Chemotherapy, recurrent, metastatic cervical cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là ung thư thường gặp ở phụ nữ tính chung trên toàn cầu cũng như tại Việt Nam. Ước tính mỗi năm trên toàn cầu có trên 500.000 ca mới mắc và trên 200.000 ca tử vong. Tại Việt Nam, số liệu ghi nhận gần đây cho thấy tần

suất có giảm nhưng mỗi năm cũng có đến trên 4000 ca mới mắc và khoảng 2400 ca tử vong do ung thư cổ tử cung^[1,3,7].

Trên 50% bệnh nhân ung thư cổ tử cung sẽ tử vong do bệnh tái phát di căn. Tỷ lệ tái phát ước tính từ 10% - 15% giai đoạn IB1, 20% - 30% giai đoạn IIB

¹ TS.BS. Trường Khoa Xạ 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM
Trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

² ThS.BS. Bệnh viện Đa khoa Bình Dương

³ BS. Bệnh viện Vinmec Central Park TP. HCM

và 30% - 50% giai đoạn IIIB. Điều trị các trường hợp tái phát, di căn chủ yếu là hóa trị^[6,15].

Hóa trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn chủ yếu là dựa trên Cisplatin. Phác đồ hóa trị kết hợp Cisplatin + Paclitaxel được xem là phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn với tỉ lệ đáp ứng 36%, trung vị thời gian sống còn khoảng 12 tháng^[8,12]. Phác đồ Carboplatin + Paclitaxel đã được chứng minh có hiệu quả tương tự như phác đồ Cisplatin + Paclitaxel để điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn^[10].

Tại bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh mỗi năm có hơn 1000 ca ung thư cổ tử cung mới được chẩn đoán và điều trị, số tái phát, di căn khoảng 400 - 500 ca. Phác đồ điều trị chính trong giai đoạn tái phát, di căn là Platinum + Paclitaxel^[2].

Đề tài này đánh giá độc tính, đáp ứng, và hiệu quả của phác đồ Carboplatin + Paclitaxel trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư cổ tử cung tái phát, di căn được điều trị theo phác đồ carboplatin + paclitaxel tại khoa Nội 1 bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2015 đến 30/06/2016. Tổng cộng có 118 ca.

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca.

Quy trình thực hiện

Chẩn đoán tái phát, di căn

Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định ung thư cổ tử cung xâm lấn với giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến hay carcinôm gai tuyến và được điều trị triệt để trước đó.

Bệnh tái phát, di căn được xác định qua khám lâm sàng, sinh thiết để có giải phẫu bệnh trong trường hợp tái phát tại chỗ. Các trường hợp di căn ở vị trí với tới được để làm giải phẫu bệnh thì có thể xác định bằng sinh thiết một phần hay FNA (mô mềm, hạch trên đòn, hạch bẹn). Các vị trí không lấy được giải phẫu bệnh thì dựa vào chẩn đoán hình ảnh và diễn tiến lâm sàng: hạch cạnh động mạch chủ bụng, hạch trung thất, phổi, gan.

Điều trị tái phát, di căn

Tất cả các trường hợp đều được hội chẩn và thông qua điều trị với ưu tiên là các phương tiện tại chỗ, tại vùng như phẫu trị và/ hoặc xạ trị có hay không kèm hóa trị đồng thời.

Nếu không còn chỉ định điều trị bằng các phương tiện tại chỗ tại vùng do tình trạng bệnh lý hay nguy cơ biến chứng. Bệnh nhân sẽ được chọn hóa trị và tư vấn các phác đồ phù hợp. Nghiên cứu chọn các bệnh nhân đồng ý và được điều trị bằng phác đồ Carboplatin + Paclitaxel như sau:

Carboplatin AUC 5mg/ml/phút IV trong 1 giờ ngày 1. Paclitaxel 175mg/m² IV trong 3 giờ ngày 1. Lặp lại chu kỳ mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được hoặc tối đa 6 chu kỳ.

Tiêu chuẩn đánh giá

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn NCI - CTCAE v3.0^[14].

Đánh giá đáp ứng sau 3 đợt, 6 đợt điều trị theo tiêu chuẩn RECIST^[16].

Đánh giá sống còn bằng trung vị thời gian sống còn toàn bộ và tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 1 năm.

Phân tích và xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0. Sử dụng phép kiểm χ^2 để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ. Trong trường hợp giá trị lý thuyết nhỏ thì dùng phép kiểm χ^2 với hiệu chỉnh Fisher. Đánh giá sống còn bằng phương pháp Kaplan Meier. Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bằng phép kiểm Log-rank với $p \leq 0,05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Thông tin được ghi nhận qua hồ sơ, thư, điện thoại liên lạc. Thời điểm kết thúc nghiên cứu 30/06/2017.

KẾT QUẢ

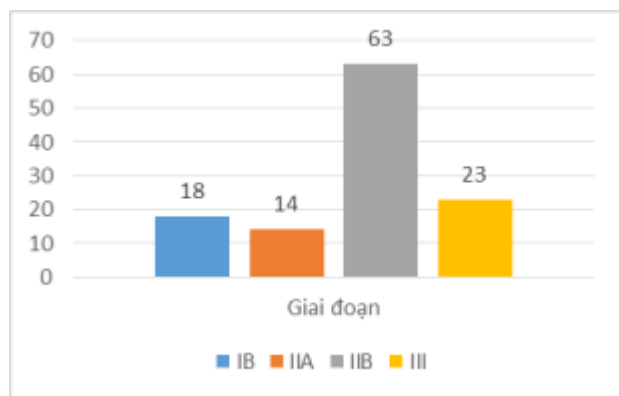
Đặc điểm nhóm bệnh nhân

Tổng cộng 118 bệnh nhân

Tuổi trung bình $51,6 \pm 8,3$ tuổi (30 - 79 tuổi).

Loại giải phẫu bệnh: carcinôm tế bào gai 76 ca (64,4%), carcinôm tuyến 41 ca (34,7%) và carcinôm gai tuyến 1 (0,9%).

Giai đoạn ban đầu



Biểu đồ 1. Giai đoạn bệnh nhân trước điều trị

Bảng 1. Một số đặc điểm nhóm nghiên cứu

Biến số	Tần số	Tỉ lệ (%)
Điều trị trước		
Phẫu trị đơn thuần	2	1,7
Xạ trị + Phẫu trị	26	22,0
Hóa xạ trị đồng thời	24	20,3
Xạ trị đơn thuần	65	55,1
Xạ trị + Phẫu trị + Hóa trị	1	0,9
Vị trí tái phát		
Tại chỗ	48	40,7
Hạch	28	23,7
Phổi	9	7,6
Gan	4	3,4
Nhiều vị trí	15	12,7
Tái phát + di căn	14	11,9
Phân nhóm nguy cơ theo tiêu chuẩn Moore^[13]		
Nguy cơ thấp	16	14,7
Nguy cơ trung bình	83	76,1
Nguy cơ cao	10	9,2

Độc tính

Số chu kỳ 3 - 9 chu kỳ. Chúng tôi ghi nhận đa số trường hợp bệnh nhân được giảm liều với liều thực tế chỉ khoảng 70 - 90% liều lý thuyết. Số ngày điều trị 42 - 171 ngày. Số ngày trì hoãn 1 - 66 ngày. Số ngày điều trị và số ngày trì hoãn sau mỗi chu kỳ tăng dần.

Bảng 2. Độc tính của phác đồ

Độc tính	Độ 1 + 2 (%)	Độ 3 + 4 (%)	Chung (%)
Độc tính lên hệ tạo huyết			
Giảm bạch cầu	17	3,4	20,4
Giảm bạch cầu hạt	37,3	7,6	44,9
Giảm Hemoglobin	54,2	23,8	78,0
Giảm tiểu cầu	6,8	2,6	9,4
Độc tính gan thận			
Tăng AST	2,6	0,9	3,5
Tăng ALT	4,2	0,9	5,1
Tăng creatinine	3,4	0,9	4,3

Đáp ứng

Bảng 3. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số ca (tỉ lệ)	
	Sau 3 chu kỳ	Sau 6 chu kỳ
Hoàn toàn	4 (3,4%)	19 (16,1%)
Một phần	23 (19,5%)	27 (22,9%)
Ổn định	59 (50%)	22 (18,6%)
Tiến triển	32 (27,1%)	50 (42,2%)

Bảng 4. Liên quan đáp ứng điều trị với một số đặc điểm của bệnh nhân

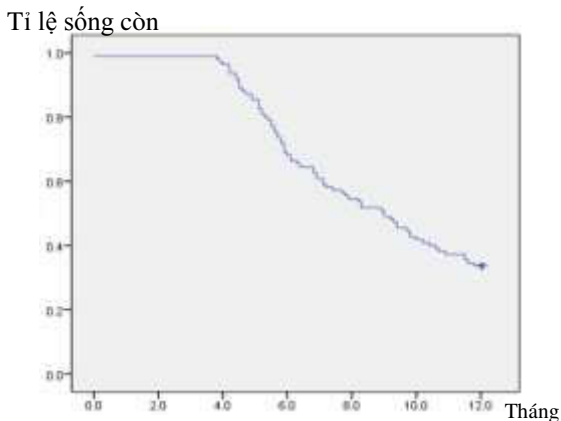
Giai đoạn bệnh	Số ca (tỉ lệ)		p-value
	Có đáp ứng	Không đáp ứng	
IB	7	11	p = 0,824
IIA	7	7	
IIB	24	39	
III	8	15	
Phương pháp điều trị trước			
HT + XT	9	15	p = 0,569
XT	25	40	
XT + PT	12	14	
Khác	0	3	
Mô học			
Gai	36	40	p = 0,015
Tuyến	10	31	
Vị trí tái phát			
Tại chỗ	22	26	p = 0,099
Hạch	13	15	

Phổi	5	4	
Gan	1	3	
Nhiều vị trí	2	13	
Tại chỗ + di căn xa	3	11	
Phân nhóm nguy cơ theo Moore			
Thấp	10	8	
Trung bình	34	56	p = 0,161
Cao	2	8	

Sống còn

Sống còn toàn bộ

Khi kết thúc nghiên cứu có 9 ca (7,6%) mất dấu, 37 ca (33,9%) còn sống, 72 ca (66,1%) tử vong (trong đó có 71 ca tử vong do ung thư cổ tử cung, 1 ca tử vong do tai biến mạch máu não).

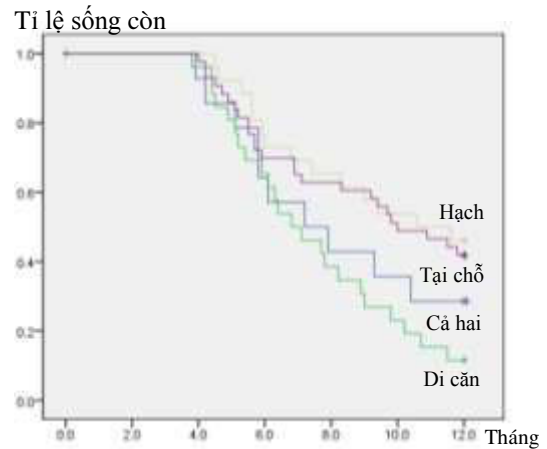


Biểu đồ 2. Sống còn toàn bộ

Tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm là 33,9%. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 9,2 ± 0,8 tháng.

Bảng 5. Sống còn toàn bộ theo vị trí tái phát sau 1 năm

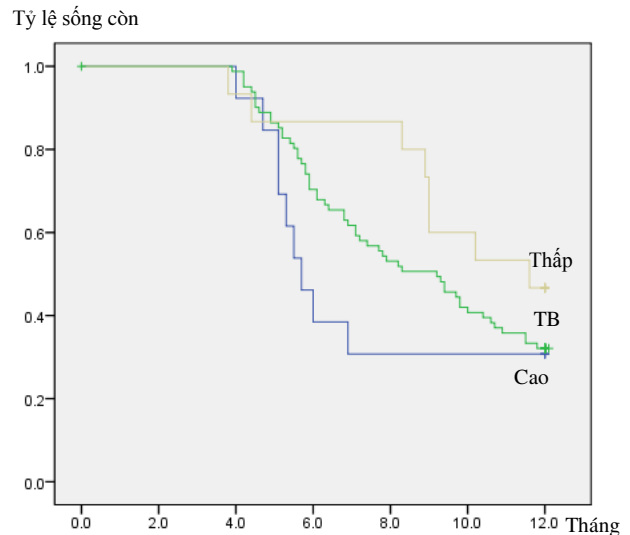
Vị trí	Tử vong (%)	Còn sống (%)
Tại chỗ	25 (58,1)	18 (41,9)
Hạch	14 (53,8)	12 (46,2)
Di căn	23 (88,5)	3 (11,5)
Tái phát+ di căn	10 (71,4)	4 (28,6)



Biểu đồ 3. Sống còn toàn bộ theo vị trí tái phát (p = 0,035)

Bảng 6. Sống còn toàn bộ theo phân nhóm nguy cơ

	Trung vị OS (tháng)	Tử vong	Còn sống	
Thấp	11,6	8	8	
Trung bình	8,2	57	26	p = 0,242
Cao	5,7	7	3	



Biểu đồ 4. Sống còn toàn bộ theo phân nhóm nguy cơ

BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của các bệnh nhân là 51,6 ± 8,3 tuổi, thường nhất là nhóm 50 - 59 tuổi (50,0%). Giai đoạn ban đầu nhiều nhất là giai

đoạn IIB cũng phù hợp vì đây là giai đoạn thường gặp nhất tại bệnh viện Ung Bướu (khoảng 40% các trường hợp), giai đoạn này cũng có tỉ lệ tái phát/ di căn sau điều trị khá cao (35 - 40%). Carcinôm tế bào gai chiếm 64,4%, tuyến 34,0%.

Độc tính

Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ độc tính giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt độ 3,4 lần lượt là 3,4% và 7,6%, giảm tiểu cầu độ 3,4 là 2,6%. Các độc tính gan, thận độ 3, 4 chỉ là 0,9%. Giảm hồng cầu (Hb) độ 3, 4 gặp trong 23,8%, chủ yếu là do chảy máu từ bướu, ngoài ra còn có thể do s. Tỉ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước vì các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ được dùng liều bằng khoảng 70% - 90% so với liều lý thuyết. Trong 12 trường hợp dùng đúng theo liều lý thuyết, có 1 trường hợp giảm bạch cầu độ 3 và giảm bạch cầu hạt độ 3, 1 trường hợp giảm hemoglobin độ 4, 4 trường hợp giảm hemoglobin độ 3, 1 trường hợp tăng AST và ALT độ 3.

Theo Trần Văn Thuận^[4], nghiên cứu với 58 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn điều trị phác đồ Cisplatin + Paclitaxel, giảm bạch cầu 74,2%, giảm bạch cầu hạt 65,6%, giảm hemoglobin 79,4%, giảm tiểu cầu 43,5%, tăng AST 19,0%, tăng ALT 12,5%, tăng creatinine 24,2%. Theo Kitagawa và cs^[10], với 126 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn điều trị phác đồ Carboplatin + Paclitaxel, giảm bạch cầu hạt 100%, giảm hemoglobin 92%, giảm tiểu cầu 38%.

Đáp ứng

Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ đáp ứng của phác đồ carboplatin + paclitaxel là 39% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 16,1%. Nhìn chung, tỉ lệ đáp ứng của phác đồ Cisplatin + Paclitaxel thay đổi tùy theo nghiên cứu, từ 29,1% - 65,5%^[4,11,12], dao động lớn do nhiều yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng như: chỉ số hoạt động cơ thể, vị trí tái phát, đã hóa trị platinum trước đó, thời gian tái phát,...

Theo Kitagawa và cs^[9], với 39 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển, tái phát, đáp ứng hoàn toàn 13%, đáp ứng một phần 46%, bệnh ổn định 23%, bệnh tiến triển 18%. Nghiên cứu này cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn nghiên cứu của Kitagawa và cs^[9] với cùng phác đồ Carboplatin + Paclitaxel. Lý do có thể là do hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ dùng liều bằng khoảng 70% - 90% so với liều lý thuyết. Chúng tôi ghi nhận có 12 trường hợp dùng đúng liều lý thuyết, trong đó có 3 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 5 bệnh nhân đáp ứng một phần, 2 bệnh nhân ổn định và 2 bệnh nhân tiến triển.

Moore đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của hóa trị gồm: da đen, tái phát trong vùng

chậu đã xạ trước đó, dùng platinum trước đó, thời gian tái phát ≤ 1 năm. Nguy cơ thấp: 0 - 1 yếu tố, nguy cơ trung bình: 2 - 3 yếu tố, nguy cơ cao: 4 - 5 yếu tố^[13]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm nguy cơ thấp là 55,6%, nhóm nguy cơ trung bình là 37,8%, nhóm nguy cơ cao là 20,0%, khác biệt này không ý nghĩa thống kê (p = 0,161) có thể do số mẫu còn ít. Theo Moore^[13], với 428 bệnh nhân tham gia các nghiên cứu GOG 110, 169 và 179, được điều trị theo 1 trong 3 phác đồ: Cisplatin + Ifosfamide, Cisplatin + Paclitaxel, Cisplatin + Topotecan, tỷ lệ đáp ứng chung là 32%, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm nguy cơ thấp là 50,6%, nhóm nguy cơ trung bình là 29,4%, nhóm nguy cơ cao là 13,0%.

Sống còn toàn bộ

Bảng 7. So sánh trung vị thời gian sống còn

	Phác đồ	Trung vị OS (tháng)
N. T. B. Thủy ^[5]	Cisplatin + Cyclophosphamide	8
Kitagawa và cs ^[10]	Cisplatin + Paclitaxel	18,3
	Carboplatin + Paclitaxel	17,5
Kitagawa và cs ^[9]	Carboplatin + Paclitaxel	9,6
Moore DH ^[12]	Cisplatin	8,9
	Cisplatin + Paclitaxel	9,9
NC này	Carboplatin + Paclitaxel	9,2

Trung vị thời gian sống còn trong nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu của Moore^[12] sử dụng phác đồ cisplatin đơn chất và N.T.B. Thủy^[5] sử dụng phác đồ Cisplatin + Cyclophosphamide. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy hóa trị kết hợp có thể cải thiện sống còn so với điều trị cisplatin đơn chất. Nghiên cứu này cho trung vị thời gian sống còn thấp hơn các nghiên cứu sử dụng phác đồ Cisplatin + Paclitaxel^[10,12] hoặc Carboplatin + Paclitaxel^[9,10], có thể do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ dùng liều bằng khoảng 70% - 90% so với liều lý thuyết.

Theo Kitagawa và cs^[10], Carboplatin + Paclitaxel không thấp hơn Cisplatin + Paclitaxel về trung vị thời gian sống còn (17,5 tháng so với 18,3 tháng, HR = 0,994, 90% CI, 0,79 - 1,25). Tuy nhiên, giữa những bệnh nhân không nhận cisplatin trước đó, sống còn toàn bộ là 13,0 tháng và 23,2 tháng (HR = 1,571, 95% CI, 1,06 - 2,32). Do đó nên dùng carboplatin + Paclitaxel cho bệnh nhân đã nhận điều trị cisplatin trước đó.

Tỷ lệ sống còn 1 năm khác nhau ở nhóm bệnh nhân tái phát tại chỗ (41,9%), di căn hạch (46,2%), di căn xa (11,5%), tái phát tại chỗ và di căn (28,6%).

Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,035$. Tuy nhiên, thời gian theo dõi trong nghiên cứu này còn ngắn.

Tỷ lệ sống còn 1 năm ở nhóm nguy cơ thấp là 50,0%, nhóm nguy cơ trung bình là 31,3%, nhóm nguy cơ cao là 30,0%, khác biệt này không ý nghĩa thống kê ($p = 0,242$), có thể do nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bệnh nhân còn ít, thời gian nghiên cứu ngắn. Trung vị thời gian sống còn ở nhóm nguy cơ thấp là 11,6 tháng, nhóm nguy cơ trung bình là 8,2 tháng, nhóm nguy cơ cao là 5,7 tháng. Theo Moore DH và cs^[13], với 428 bệnh nhân tham gia các nghiên cứu GOG 110, 169 và 179, trung vị thời gian sống còn ở nhóm nguy cơ thấp là 11,1 tháng, nhóm nguy cơ trung bình là 9,17 tháng, nhóm nguy cơ cao là 5,49 tháng. Như vậy, nguy cơ càng cao thì thời gian sống còn càng ngắn, tiên lượng bệnh càng kém

KẾT LUẬN

Độ tuổi thường gặp là 50 - 59 tuổi (50,0%), trung bình là 51,6 tuổi. Giai đoạn bệnh ban đầu thường nhất là giai đoạn IIB - III (72,9%). Giải phẫu bệnh lý thường gặp nhất là carcinôm tế bào gai (64,4%). Tỷ lệ di căn xa 47,4%, tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng 40,7%.

Phác đồ Carboplatin + Paclitaxel có độc tính thấp. Tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 39,0%, không đáp ứng là 61,0%. Phân nguy cơ theo Moore, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao lần lượt là 55,6%, 37,8% và 20%.

Trung vị thời gian sống còn là $9,2 \pm 0,8$ tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm là 33,9%. Sống còn toàn bộ 1 năm ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị (61,5%) cao hơn ở nhóm không đáp ứng điều trị (18,6%), ở nhóm tái phát cao hơn nhóm di căn xa. Trung vị sống còn toàn bộ ở nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao lần lượt là 11,6, 8,2 và 5,7 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận 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, 1, tr. 13 - 19.
- Nguyễn Chấn Hùng, Nguyễn Mạnh Quốc, Phó Đức Mẫn và cộng sự (1998), "Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh 1997", Y học TP. Hồ Chí Minh, số đặc biệt chuyên đề Ung Bướu học, 2 (3), tr. 11 - 19.
- Nguyễn Chấn Hùng, Phó Đức Mẫn, Lê Hoàng Minh và cộng sự (2006), "Gánh nặng ung thư tại TP Hồ Chí Minh", Y học TPHCM, số đặc biệt chuyên đề Ung Bướu học, 10 (4), tr. i - viii.
- Trần Văn Thuận (2014), "Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa chất paclitaxel - cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn xa tại bệnh viện K", Y Học Việt Nam, 2, tr. 25 - 30.
- Nguyễn Thị Bích Thủy, Vũ Văn Vũ, và cs (2010), "Điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IVB", Y Học TP. Hồ Chí Minh, 14(4), tr. 485 - 490.
- Ann H. Klopp et al (2014), "Cancer of the Cervix, Vagina, and Vulva", Cancer Principles and Practice of Oncology, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 10th edition, pp. 2262 - 2285.
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012), GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- John P. Geisler, et al (2012), "Treatment of Advanced or Recurrent Cervical Cancer with Cisplatin or Cisplatin Containing Regimens: A Cost Effective Analysis", Journal of Cancer, 3, pp. 454 - 458.
- Kitagawa R, Ando M, Katsumata N, et al (2012), "A multi - institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer", Gynecol Oncol, 125, pp. 307 - 311.
- Kitagawa Ryo, et al (2015), "Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505", Journal of Clinical Oncology, 33 (19), pp. 2129 - 2134.
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al (2009), "Phase III trial of four cisplatin - containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study", J Clin Oncol, 22, pp. 4626 - 4633.
- Moore DH, et al (2004), "Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study", J Clin Oncol, 22 (15), pp. 3113 - 3119.
- Moore DH, Tian Chunqiao, Monk BJ, et al (2010), "Prognostic factors for response to Cisplatin - based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study", Gynecol Oncol, 116 (1), pp. 44 - 49.

14. National Cancer Institute, CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
15. Neville F. Hacker, Jan B. Vermorken (2015), "Cervical cancer", Berek and Hacker's Gynecologic Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 6th edition, pp. 326 - 389.
16. Therasse P., Arbuck S., Eisenhauer E (2000), "New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors", Journal of the National Cancer Institute, 92 (3), pp. 205 - 214.

ĐIỀU TRỊ CARCINÔM THẦN KINH NỘI TIẾT Ở CỔ TỬ CUNG

TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH¹, KIM SỐC KHONE², GIANG BỬU TOÀN³, PHAN THỊ HỒNG ĐÁNG⁴

TÓM TẮT

Cơ sở: Carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung là bệnh lý hiếm gặp chỉ chiếm 1 - 2% tổng số ung thư cổ tử cung với đặc điểm di căn xa sớm nên cần hóa trị và tiên lượng xấu. Nghiên cứu này đánh giá kết quả điều trị carcinôm tế bào thần kinh nội tiết cổ tử cung.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU: Hồi cứu tất cả các ca carcinôm thần kinh - nội tiết được điều trị tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong 3 năm từ 01/01/2015 đến 31/12/2017.

Kết quả: Tổng cộng có 24 ca. Tuổi trung bình: 47,3 tuổi. Kích thước bướu trung bình là 4,2cm. Giai đoạn IIB và IIIB thường gặp nhất chiếm tỉ lệ lần lượt là 41,7% và 33,3%.

Hóa trị đầu tiên trong 22/24 ca (91,7%). 10 ca chỉ được hóa trị đơn thuần (41,7%), còn lại là điều trị đa mô thức. 83,4% ca được hóa trị từ 4 chu kỳ trở lên trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn chỉ là 8,3%.

Có 22/24 ca tử vong ghi nhận tử vong. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 11 tháng, tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 2 năm và 3 năm lần lượt là 12,5% và 0%. Giai đoạn sớm, giai đoạn tiến xa và di căn xa có trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 14 tháng, 11 tháng, và 2 tháng ($p = 0,002$). Bệnh nhân được hóa trị đơn thuần và phối hợp đa mô thức có trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 9 và 15 tháng ($p = 0,005$). Giai đoạn bệnh và mô thức điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập của sống còn toàn bộ.

Kết luận: Carcinôm thần kinh nội tiết có tiên lượng xấu, nhất là ở giai đoạn tiến xa, di căn.

Từ khóa: Carcinôm thần kinh nội tiết, hóa trị, điều trị đa mô thức, sống còn toàn bộ.

ABSTRACT

Treatment result of neuroendocrine carcinoma of the cervix

Background: Neuroendocrine carcinoma of the cervix is a rare disease that only accounts for 1 - 2% of all cervical cancer. This rare entity often has distant metastases and poor prognosis. This study evaluated treatment result of neuroendocrine carcinoma of the cervix.

Materials and methods: We reviewed all neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with carboplatin plus paclitaxel at HCM City Oncology Hospital from 01/01/2015 to 31/12/2017.

Result: 24 cases were enrolled. Average age was 47.3 years old, the average tumor size was 4.2cm. Most common stages were IIB and IIIB accounted for 41.7% and 33.3% of all cases respectively.

Chemotherapy was the initial treatment modality in 22 cases (91.7%), 10 cases were received chemotherapy alone (41.7%), the rest were multi - modal treatment. 83.4% of patients received chemotherapy at least 4 cycles. Complete response rate was only 8.3%.

22 patients died of diseases. The median overall survival time was 11 months, overall survival rates at 2 years and 3 years were 12.5% and 0%, respectively. The early invasive, advanced, and metastatic stages had median overall survival time of 14 months, 11 months, and 2 months ($p = 0.002$). Patients receiving chemotherapy alone and multi - modality had median overall survival of 9 and 15 months ($p = 0.005$). The stage and pattern of treatment are independent prognostic factors of overall survival.

¹ TS.BS. Trưởng Khoa Xạ 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM,
Trưởng Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

² BSCKII. Khoa Ngoại – Bệnh viện Đa khoa Trà Vinh

³ BSCKI. Khoa Xạ 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

Conclusion: Neuroendocrine carcinoma of the cervix had very poor prognosis, especially in locally advanced and metastatic stages.

Key word: Neuroendocrine carcinoma of the cervix, chemotherapy, multi-modality, overall survival.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu thần kinh nội tiết là những bướu có nguồn gốc từ tế bào thần kinh nội tiết có thể gặp ở nhiều cơ quan khác nhau như phổi, đường tiêu hóa, tụy, cổ tử cung,... bướu tế bào thần kinh nội tiết ở cổ tử cung được xếp là ung thư cổ tử cung^[1].

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư thường gặp ở phụ nữ, đại đa số ung thư cổ tử cung là carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến, carcinôm gai - tuyến. Carcinôm thần kinh nội tiết (chủ yếu là tế bào nhỏ) chỉ chiếm 1 - 2% tổng số ung thư cổ tử cung, các loại khác rất hiếm gặp. Carcinôm tế bào nhỏ thần kinh nội tiết ở cổ tử cung còn được xem là một dạng ngoài phổi của ung thư phổi tế bào nhỏ.

Do là loại bệnh rất hiếm gặp nên hiện trên thế giới vẫn chưa có nghiên cứu tiền cứu về carcinôm tế bào thần kinh nội tiết cổ tử cung. Các nghiên cứu chủ yếu là hồi cứu, báo cáo loạt ca số lượng nhỏ. Phác đồ điều trị có nhiều khác biệt vì chưa có hướng dẫn điều trị thống nhất.

Tại Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh, dù mỗi năm tiếp nhận điều trị trên 1000 ca ung thư cổ tử cung mới nhưng số bệnh nhân carcinôm tế bào thần kinh nội tiết cổ tử cung cũng rất ít gặp và chưa được nghiên cứu tổng kết, ngoài báo cáo ca lâm sàng lẻ tẻ^[2]. Tại Việt Nam cũng chưa có công trình nghiên cứu nào của carcinôm tế bào thần kinh nội tiết cổ tử cung được báo cáo.

Nghiên cứu này khảo sát mô thức điều trị và kết quả điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định là carcinôm tế bào thần kinh nội tiết ở cổ tử cung và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ 01/01/2015 đến 31/12/2017. Ngày kết thúc nghiên cứu là 31/12/2018.

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca.

Quy trình thực hiện

Ung thư cổ tử cung được chẩn đoán xác định là carcinôm tế bào thần kinh nội tiết bằng:

- Lâm sàng: khám phụ khoa, khám hạch, khám toàn thân.

- Chẩn đoán bằng hình ảnh: Tất cả có siêu âm bụng, X quang phổi. Riêng CT scan, MRI, soi bàng quang, soi trực tràng được chỉ định tùy theo tình huống lâm sàng.

- Giải phẫu bệnh: Xác định là carcinôm thần kinh nội tiết, không bắt buộc làm hóa mô miễn dịch mà tùy theo yêu cầu của lâm sàng và giải phẫu bệnh. Tất cả lam giải phẫu bệnh đều được xem lại bởi chuyên gia giải phẫu bệnh tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trước khi đưa vào nghiên cứu.

Điều trị: Thông qua hội chẩn khoa với các phác đồ hóa trị, xạ trị, phẫu trị dùng riêng lẻ hay kết hợp.

Theo dõi, thu thập thông tin cuối và đánh giá hiệu quả điều trị.

Tiêu chuẩn đánh giá

Trung vị sống còn toàn bộ và tỉ lệ sống còn toàn bộ 02 năm.

KẾT QUẢ

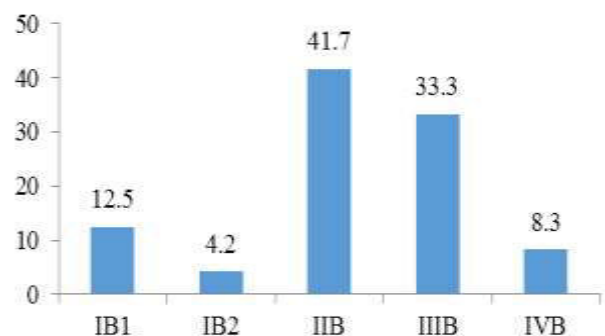
Đặc điểm nhóm bệnh nhân

Tổng cộng có 24 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu.

Tuổi trung bình 47,3 ± 9,1 tuổi (33→70 tuổi).

Kích thước khối bướu trung bình ghi nhận là 4,2 ± 1,3 cm (2→ 6cm).

Giai đoạn ban đầu



Biểu đồ 1. Giai đoạn bệnh nhân trước điều trị

Bảng 1. Kết quả của hóa mô miễn dịch

Hóa mô miễn dịch	Số ca biểu hiện	Tỉ lệ (%)
Tổng số ca thực hiện	13	
CD56	5	38,5
NSE	5	38,5
Synaptophysin	5	38,5
Chromogranin A	6	46,2
CK	2	15,4

Đặc điểm điều trị

Bảng 2. Phối hợp các mô thức điều trị (theo thứ tự)

Phối hợp các mô thức	Số ca (n)	Tỉ lệ (%)
Hóa trị đơn thuần	10	41,7
Hóa trị + xạ trị	11	45,8
Xạ trị + hóa trị	1	4,2
Hóa trị + xạ trị+ phẫu trị	1	4,2
Phẫu trị + hóa trị + xạ trị	1	4,2

Hóa trị

Bảng 3. Phác đồ và số chu kỳ hóa trị

Số chu kỳ	PE	PE + CAP	Số ca	Tỉ lệ (%)
2 chu kỳ		1	1	4,2
3 chu kỳ	3		3	12,5
4 chu kỳ	3		3	12,5
5 chu kỳ	1		1	4,2
6 chu kỳ	16		16	66,7

Bảng 4. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng hóa trị	Số ca (n=24)	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2	8,3

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ

Bảng 5. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ

Yếu tố	Số ca	Trung vị SCKB (tháng)	Tỉ lệ SCKB 2 năm (%)	p	
Kích thước bướu	< 4cm	7	15	0	0,759
	≥4cm	17	11	11,8	
Giai đoạn bệnh	Xâm lấn sớm	3	14	0	0,002
	Tiến xa	19	11	10,5	
Tình trạng hạch chậu	Di căn	2	2	0	0,303
	Không	18	11	5,6	
	Có	6	9	16,7	

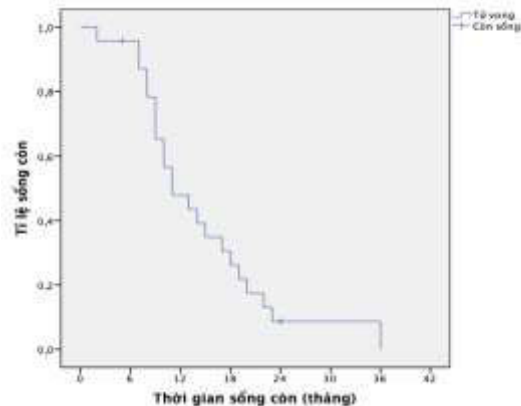
Đáp ứng một phần	17	70,8
Không đáp ứng	1	4,2
Tiến triển	4	16,7

Xạ trị: Có 14 ca được xạ trị (58,3%), trong đó 11 ca xạ trị sau hóa trị. Tất cả đều được phối hợp xạ trị ngoài vùng chậu toàn phần tổng liều 50Gy, che chỉ đường giữa sau 40Gy, phân liều 2Gy và xạ trị trong suất liều cao vào tử cung âm đạo 7Gy/ phân liều X 3 phân liều cách nhau mỗi tuần.

Kết quả sống còn

Khi kết thúc nghiên cứu, 22 ca được xác nhận tử vong do bệnh, 2 ca mất dấu (không liên lạc được), 1 ca 5 tháng sau điều trị lúc có thông tin cuối bệnh nhân có bệnh tiến triển, gần như chắc chắn đã tử vong, 1 ca 16 tháng sau điều trị, lúc có thông tin cuối bệnh nhân khỏe mạnh, không bệnh.

Sống còn toàn bộ (SCTB) tính chung

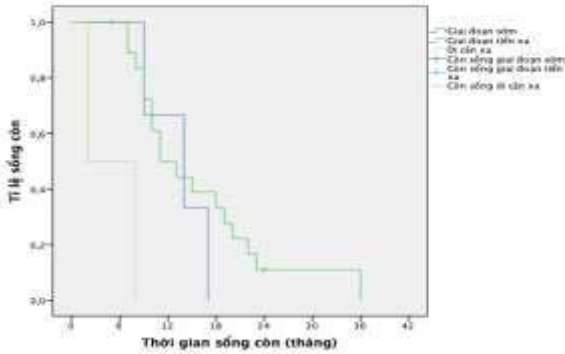


Biểu đồ 2. Sống còn toàn bộ tính chung

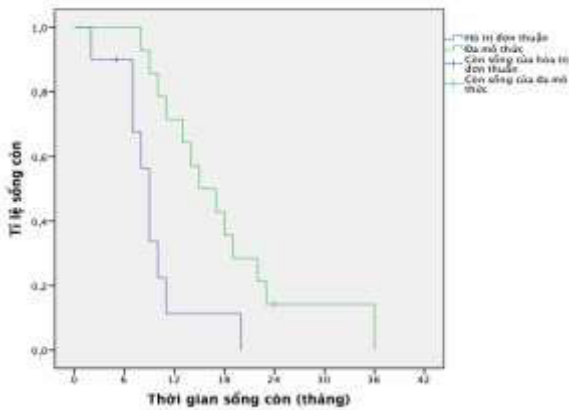
Trung vị thời gian SCTB là 11 tháng.

Tỉ lệ sống còn 2 năm là 12,5%, 3 năm là 0%. Thời gian sống còn toàn bộ dài nhất là 36 tháng.

Mô thức điều trị	Chỉ hóa trị	10	9	10	0,005
	Đa mô thức	14	15	7,1	
Đáp ứng hóa trị	Có	19	13	10,5	0,117
	Không	5	9	0	



Biểu đồ 3. Sống còn toàn bộ theo giai đoạn của bướu ($p = 0,002$)



Biểu đồ 4. Sống còn toàn bộ theo mô thức điều trị ($p = 0,005$)

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ

Bảng 6. Phân tích đa biến liên quan sống còn toàn bộ

Các biến số SCTB	P
Kích thước bướu	0,938
Giai đoạn bệnh	0,041
Hạch chậu	0,807
Mô thức điều trị	0,012
Đáp ứng hóa trị	0,268

BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Chúng tôi ghi nhận tuổi lúc chẩn đoán trung bình là $47,3 \pm 9,1$ tuổi, nhóm tuổi thường gặp nhất là 40 - 49 tuổi (54,2%). Tuổi trung bình của carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung cũng tương tự tuổi trung bình của ung thư cổ tử cung tính chung^[3]. Kích thước bướu trung bình là $4,2 \pm 1,3$ cm (2→6cm), lớn hơn so với kích thước trung bình của carcinôm tế bào gai hay carcinôm tuyến $3,5$ cm^[4]. Chúng tôi ghi nhận giai đoạn IIB và IIIB với tỉ lệ lần lượt 41,7% và 33,3% là trẻ hơn so với ung thư cổ tử cung tính chung^[3,5]. Nhìn chung, carcinôm thần kinh nội tiết phát triển nhanh nên thường có kích thước lớn, giai đoạn trẻ hơn carcinôm tế bào gai và tuyến của cổ tử cung lúc được chẩn đoán.

Nghiên cứu này có 13/24 ca được làm hóa mô miễn dịch. Kết quả dương tính với Chromogranin A 46,2%; Synaptophysin 38,5%; CD56 38,5%; NSE 38,5%. Theo Gloria S. và cs, hóa mô miễn dịch thường được sử dụng để xác định ung thư thần kinh nội tiết ở cổ tử cung Chromogranin A; Synaptophysin; CD56 và NSE với các tỉ lệ dương tính là Synaptophysin 79%; NSE 69%; Chromogranin A 66% và CD56 61%^[5].

Điều trị

Hóa trị là mô thức chủ yếu trong điều trị carcinôm tế bào thần kinh nội tiết cổ tử cung. Tuy nhiên, hóa trị đơn thuần không giúp điều trị khỏi bệnh mà phải kết hợp với các phương tiện điều trị tại chỗ tại vùng là phẫu trị và xạ trị. Do bệnh diễn tiến nhanh, di căn xa sớm nên hóa trị thường được lựa chọn là mô thức điều trị ban đầu, tiếp sau đó mới là các phương tiện tại chỗ, tại vùng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân được xác định carcinôm thần kinh nội tiết đều được lựa chọn hóa trị đầu tiên (22 ca = 91,7%). Hai trường hợp phẫu trị và xạ trị do đầu tiên do giải phẫu bệnh ban đầu không phải là carcinôm thần kinh nội tiết, sau đó kiểm tra lại bằng hóa mô miễn dịch mới xác định là carcinôm tế bào thần kinh nội tiết. Các trường hợp này sau đó đều được hóa trị.

Điều trị tại chỗ sau hóa trị bằng xạ trị hay phẫu trị là cần thiết nhưng chúng tôi ghi nhận có đến 10/22 ca chỉ được hóa trị đơn thuần do bệnh tiếp tục diễn tiến sau hóa trị không còn chỉ định điều trị tại

chỗ, tại vùng. Còn lại 12/22 ca được ghi nhận có điều trị tiếp bằng xạ trị, trong đó 11 ca chỉ xạ trị sau hóa trị còn 1 ca sau hóa trị và xạ trị, bệnh nhân có được phẫu thuật. Theo y văn, điều trị phối hợp đa mô thức là cần thiết (phẫu thuật sau đó hóa trị bổ túc hay phối hợp hóa - xạ trị) cho giai đoạn khu trú, hóa - xạ trị cho giai đoạn tiến xa tại chỗ không phẫu thuật được nhưng chưa di căn, và hóa trị giảm nhẹ đơn thuần cho bệnh di căn, dùng chung phác đồ hóa trị ung thư phổi tế bào nhỏ. Các dữ liệu hồi cứu gần đây đề nghị rằng phẫu thuật cải thiện kết quả lâm sàng và hóa-xạ trị đồng thời với platinum/ etoposide được xem là tiêu chuẩn^[6,7].

Số chu kỳ hóa trị

Chúng tôi ghi nhận 83,4% bệnh nhân được hóa trị từ 4 chu kỳ trở lên. Số chu kỳ điều trị có liên quan đến sống còn. Tác giả Pei và cộng sự, báo cáo 92 bệnh nhân carcinôm tế bào thần kinh nội tiết ở giai đoạn I - II, nghiên cứu này ghi nhận điều trị hóa trị hỗ trợ bằng Cisplatin và Etoposide ít nhất 5 chu kỳ có cải thiện tỉ lệ sống còn trong 5 năm so với hóa trị ít chu kỳ hơn (68% so với 21%, $p < 0,001$)^[8]. Trên phân tích đa biến, di căn hạch ($p < 0,003$), mức độ lan rộng ($p < 0,03$), chu kỳ hóa trị (cisplatin và etoposide) < 5 chu kỳ ($p < 0,001$) và không hóa trị ($p < 0,004$) là yếu tố tiên lượng độc lập. Hoskins và cộng sự, ghi nhận cisplatin và etoposide dùng kết hợp hóa - xạ trị một cách an toàn và kết quả ghi nhận ở giai đoạn IB - IVB, hóa trị trên 5 chu kỳ của cisplatin và etoposide có cải thiện sống còn sau 5 năm (63% so với 13%, $p = 0,025$) và tỉ lệ sống còn toàn bộ (75% so với 17%, $p = 0,016$)^[9].

Kết quả đáp ứng hóa trị

Chúng tôi ghi nhận có 17/14 ca (70,8%) đáp ứng một phần trong đó có 2 ca đáp ứng hòa toàn (8,3%), chiếm tỉ lệ 4,2% và có 2/24 ca đáp ứng hoàn toàn, chiếm tỉ lệ 8,3%. Nhìn chung, carcinôm tế bào thần kinh nội tiết ở cổ tử cung đáp ứng với hóa trị thấp. Tác giả Chang và cs đáp ứng hoàn toàn của 6/7 ca sau khi hóa trị VAC/PE tiền phẫu. Tuy nhiên, sau mổ ghi nhận bướu vi thể còn hiện diện trong tất cả các ca^[10].

Xạ trị

Chúng tôi ghi nhận có 14/24 ca được thực hiện xạ trị. Một số tác giả cho xạ trị là tiêu chuẩn điều trị cho bệnh ở giai đoạn sớm còn khu trú ở cổ tử cung nhưng carcinôm tế bào thần kinh nội tiết thường không còn khu trú. Do đó, mặc dù phối hợp thêm xạ trị được đề nghị, lợi ích sống còn cho xạ trị hỗ trợ vẫn chưa xác định rõ ràng. Hiện nay chưa có công trình nghiên cứu về xạ trị đơn thuần đối với carcinôm tế bào thần kinh nội tiết cổ tử cung. Trong nghiên cứu đa trung tâm ở Nhật Bản nguy cơ tái phát vùng

chậu sau phẫu trị thấp hơn nếu bệnh nhân được xạ trị sau phẫu trị là 16% so với bệnh nhân không được xạ trị là 25%, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê^[11].

Sống còn toàn bộ

Chúng tôi ghi nhận có 22/24 ca (91,7%) tử vong khi kết thúc nghiên cứu. Có 2 ca mất dấu, 1 ca mất dấu lúc 5 tháng trong tình trạng bệnh tiến triển, rất nhiều nguy cơ đã tử vong nhưng không thể liên lạc qua điện thoại cũng như thư từ, 1 ca mất dấu lúc 16 tháng khi bệnh nhân đang ổn định, không tái phát. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 11 tháng. Tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 2 năm và 3 năm là 12,5% và 0%. Điều này cho thấy carcinôm tế bào thần kinh nội tiết có tiên lượng xấu hơn rất nhiều so với carcinôm tế bào gai hay carcinôm tuyến của cổ tử cung. Theo nghiên cứu trước cũng tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB - IIIB, tỉ lệ sống còn toàn bộ 3 năm là 62% và 5 năm là 55%^[3]. Nhìn chung, các nghiên cứu về carcinôm tế bào thần kinh nội tiết của cổ tử cung có tiên lượng sống còn rất thấp. Kết quả hồi cứu của Cohen và cs^[6] trên 188 bệnh nhân cho thấy tỉ lệ sống còn 2 năm và 5 năm ở giai đoạn sớm là 36,8% và giai đoạn tiến xa là 9,8%. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy tiên lượng rất xấu của carcinôm tế bào thần kinh nội tiết cổ tử cung với kết quả sống còn toàn bộ 5 năm tính chung ở giai đoạn sớm là dưới 50% và ở giai đoạn tiến xa là từ 0 - 20%.

Sống còn toàn bộ theo kích thước bướu

Chúng tôi ghi nhận các ca có kích thước bướu < 4 cm có, trung vị sống còn không bệnh là 15 tháng, so với 11 tháng ở nhóm có kích thước bướu từ ≥ 4 cm, $p = 0,759$, không ý nghĩa thống kê. Kích thước bướu là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư cổ tử cung loại carcinôm tế bào gai hay carcinôm tuyến, tăng nguy cơ tái phát tại chỗ, giảm sống còn độc lập với giai đoạn. Mốc 4cm được lấy để phân chia bướu kích thước nhỏ và lớn. Đối với các carcinôm tế bào nhỏ thần kinh nội tiết cổ tử cung bướu trên 4cm, khuyến cáo nên bắt đầu với liệu pháp đa mô thức hóa trị và xạ trị, phẫu thuật được xem là bổ túc sau, nếu bệnh nhân đáp ứng với điều trị ban đầu và không có bằng chứng di căn (SGO)^[7]. Nếu bệnh nhân ở giai đoạn sớm, kích thước dưới 4cm và không di căn hạch, khuyến cáo điều trị là phẫu thuật cắt tử cung triệt để và nạo hạch chậu kết hợp với hóa trị hỗ trợ hay hóa xạ trị hỗ trợ sau mổ^[7,12].

Sống còn toàn bộ theo giai đoạn bướu

Chúng tôi trung vị thời gian sống còn toàn bộ ở giai đoạn sớm, tiến xa và di căn lần lượt là 14 tháng, 11 tháng và 2 tháng, $p = 0,002$ khác biệt có ý nghĩa thống kê. Cohen và cs hồi cứu 188 bệnh nhân, có

135 bệnh nhân giai đoạn I - IIA, 45 giai đoạn IIB-IVA và 8 bệnh nhân giai đoạn IVB. Kết quả sống còn 5 năm ở giai đoạn I - II, IIB - IVA và giai đoạn IVB là 36,8%, 9,8% và 0% (với P = 0,001)^[6].

Sống còn toàn bộ theo tình trạng hạch chậu

Nghiên cứu này ghi nhận trung vị thời gian sống còn toàn bộ của các ca có và không có hạch chậu là 9 và 11 tháng (p = 0,303, không ý nghĩa thống kê). Do tính chất hiếm gặp của carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung, bệnh lại diễn tiến nhanh, tiên lượng nói chung xấu và chưa có các nghiên cứu cho thấy giá trị tiên lượng của di căn hạch chậu. Các nghiên cứu trước đây cho thấy rằng những bệnh nhân có hay không di căn hạch đều có tiên lượng sống thấp dù đã phối hợp nhiều cách điều trị khác nhau^[6,13].

Sống còn toàn bộ theo mô thức điều trị

Chúng tôi ghi nhận trung vị sống còn toàn bộ ở những ca hóa trị đơn thuần và điều trị đa mô thức lần lượt là 9 tháng và 15 tháng (p = 0,005, khác biệt có ý nghĩa thống kê). Tất cả các ca hóa trị đầu tiên đều với ý định là sẽ xạ trị hay phẫu trị sau đó. Tuy nhiên, trong lúc hóa trị, một số ca bệnh tiến triển nhiều quá chỉ định điều trị tại chỗ, tại vùng nên chỉ được hóa trị đơn thuần. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy rõ phối hợp đa mô thức (hóa trị và xạ trị) tốt hơn hóa trị đơn thuần. Hóa trị tiến hành đầu tiên cũng có nguy cơ là bệnh nhân không còn chỉ định xạ trị sau hóa trị. Để khắc phục điều này, nhiều tác giả khuyến cáo hóa xạ trị đồng thời là điều trị tiêu chuẩn cho carcinôm tế bào thần kinh nội tiết cổ tử cung giai đoạn tiến xa^[3].

Sống còn toàn bộ theo đáp ứng điều trị

Chúng tôi ghi nhận trung vị thời gian sống còn toàn bộ ở bệnh nhân có đáp ứng hóa trị so với không đáp ứng là 9 tháng và 13 tháng (p = 0,117, khác biệt không ý nghĩa). Chang và cs ghi nhận đáp ứng hoàn toàn trong 6/7 bệnh nhân sau khi hóa trị VAC/PE tiền phẫu. Tuy nhiên, bước vi thể còn hiện diện trong tất cả các ca, sau đó các bệnh nhân được hóa trị thêm 3 đợt sau phẫu trị. Kết quả có 3 bệnh nhân không có bằng chứng sau 16 tháng, 45 tháng và 56 tháng sau theo dõi^[10]. Ngược lại Lee và cs cho rằng không có lợi ích về sống còn toàn bộ trong 6 bệnh nhân sau hóa trị tân hỗ trợ nhưng đây là con số rất nhỏ để kết luận chính xác sự khác biệt^[34].

Phân tích đa biến sống còn toàn bộ

Kết quả phân tích đa biến cho thấy giai đoạn bệnh và mô thức điều trị (hóa trị đơn thuần so với đa mô thức). Điều này khá phù hợp với kết quả của các tác giả khác^[8].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tổng cộng 24 ca carcinôm tế bào thần kinh nội tiết ở cổ tử cung, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Tuổi trung bình mắc bệnh là 47,3 tuổi. Bước có kích thước lớn, trung bình 4,2cm, ở giai đoạn muộn (IIB: 41,7% và IIIB: 33,3%). Hóa trị là mô thức được lựa chọn điều trị đầu tiên cho các trường hợp chẩn đoán ban đầu là carcinôm tế bào thần kinh nội tiết (22/24 ca = 91,7%). 10 ca chỉ được hóa trị đơn thuần (41,7%), còn lại là điều trị đa mô thức, thường nhất là hóa trị sau đó xạ trị (12 ca). 83,4% bệnh nhân được hóa trị từ 4 chu kỳ trở lên trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn chỉ là 8,3%.

- Bệnh tiến triển nhanh và điều trị kém hiệu quả với hầu hết ca đều tử vong một thời gian ngắn sau điều trị. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 11 tháng, tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 2 năm và 3 năm lần lượt là 12,5% và 0%. Trên phân tích đa biến giai đoạn bệnh và mô thức điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập của sống còn toàn bộ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rindi G., Petrone G., Inzani F. (2014), "The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction", *Endocr Pathol*, 25 (2), 186-92.
2. Nguyễn Văn Tiến và cộng sự. "Báo cáo 02 trường hợp Ung thư cổ tử cung loại tế bào nhỏ thần kinh nội tiết" Sinh hoạt chuyên đề khoa học BV. Ung Bướu TP. HCM 2018.
3. Leitao M.M., Zivanovic O. (2017) Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. ; Available from: www.uptodate.com@2018.
4. Trần Đặng Ngọc Linh (2013), "Hiệu quả xạ trị trong ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB", Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh.
5. Salvo G., Gonzalez Martin A., Gonzales N. R., et al. (2019), "Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix", *Int J Gynecol Cancer*, 29 (6), 986-995.
6. Cohen J. G., Kapp D. S., Shin J. Y., et al. (2010), "Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients", *Am J Obstet Gynecol*, 203 (4), 347. e1 - 6.
7. Gardner G. J., Reidy-Lagunes D., Gehrig P. A. (2011), "Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document", *Gynecol Oncol*, 122 (1), 190-8.

8. Pei X., Xiang L., Ye S., et al. (2017), "Cycles of cisplatin and etoposide affect treatment outcomes in patients with FIGO stage I-II small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix", *Gynecol Oncol*, 147 (3), 589-596.
9. Wang K. L., Chang T. C., Jung S. M., et al. (2012), "Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study", *Eur J Cancer*, 48 (10), 1484 - 94.
10. Chang T. C., Hsueh S., Lai C. H., et al. (1999), "Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy in early-stage small cell cervical cancer", *Anticancer Drugs*, 10 (7), 641-6.
11. Ishikawa M., Kasamatsu T., Tsuda H., et al. (2018), "Prognostic factors and optimal therapy for stages I-II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: A multi-center retrospective study", *Gynecol Oncol*, 148 (1), 139 - 146.
12. Tangjitgamol S., Ramirez P. T., Sun C. C., et al. (2005), "Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor, and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study", *Int J Gynecol Cancer*, 15 (4), 646-56.
13. Chen Jergin MD; Macdonald, O Kenneth MD; Gaffney, David K. MD, PhD (2008), "Incidence, Mortality, and Prognostic Factors of Small Cell Carcinoma of the Cervix", 111 (6), p 1394-1402.
14. Lee J. M., Lee K. B., Nam J. H., et al. (2008), "Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study", *Ann Oncol*, 19 (2), 321 - 6.

HUYẾT HỌC - TỔNG QUÁT

BỆNH SỢI: CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

PHẠM HÙNG CƯỜNG¹, ĐOÀN VĂN LÂM²

Đại cương: Bệnh sợi (*Desmoid Type Fibromatosis -DF*) là bệnh lý hiếm gặp. Theo định nghĩa của Tổ Chức Y Tế Thế Giới (*WHO*) đây là tình trạng tăng sinh nguyên bào sợi đơn dòng xuất phát từ mô liên kết sâu, đặc trưng bởi sự phát triển có chọn lọc và có khuynh hướng phát tại vùng và không cho di căn xa, có thể có nhiều khối trên cùng chi hoặc phần cơ thể. Do bệnh lý hiếm gặp nên có rất ít các nghiên cứu pha III, tuy nhiên gần đây có nhiều thay đổi trong quan điểm điều trị cũng như phương thức điều trị đối với bệnh lý này.

Background: *Desmoid - type fibromatosis is a rare and locally aggressive monoclonal, fibroblastic proliferation characterized by a variable and often unpredictable clinical course. According to the World Health Organization (WHO), DF is a clonal fibroblastic proliferation that arises in the deep soft tissues and is characterized by infiltrative growth and a tendency toward local recurrence but an inability to metastasize. Currently, there is no established or evidence - based treatment approach available for this disease.*

Từ khóa: Bệnh sợi, *Desmoid type Fibromatosis, beta-catenin, CTNNB1.*

DỊCH TỄ HỌC

Như đã đề cập, DF là bệnh lý hiếm gặp có tần suất hiếm: 5 - 6 / 100.000 dân. Lứa tuổi thường gặp là 30 - 40 tuổi. Trong số đó có 5 - 10% phát triển trên cơ địa đa polyp đại trực tràng có tính chất gia đình. Do bệnh hiếm nên không có nghiên cứu pha III, chỉ có vài nghiên cứu pha 2 và các phân tích hậu kiểm.

CHẨN ĐOÁN

Giải phẫu bệnh

Theo các khuyến cáo, cần có xác nhận giải phẫu bệnh (GPB) trước khi tiến hành điều trị. Để có kết quả GPB, không nên thực hiện sinh thiết mở mà khuyến cáo sinh thiết lõi kim (Core biopsy 14G, 16G).

Tỷ lệ chẩn đoán sai cao, theo các tác giả lên tới 30 - 40% các trường hợp. Về mặt vi thể, DF đặc trưng bởi tình trạng tích lũy β -catenin trên mẫu nhuộm hóa mô miễn dịch. Tuy nhiên, tình trạng tích lũy β -catenin này cũng gặp trên các mẫu mô bướu khác không phải bệnh sợi. Trong khi đó đột biến gen CTNNB1 (gen mã hóa cho β -catenin) giúp xác định bệnh sợi phân biệt với các bướu phần mềm khác.

Do đó, việc chẩn đoán bệnh sợi nên được xác nhận bởi các chuyên gia về bướu phần mềm và đối với các trường hợp không rõ ràng, nên được thực hiện phân tích đột biến.

Có gần 85 - 90% có đột biến gen mã hóa β -catenin và APC. Các đột biến gen mã hóa β -catenin xảy ra trên codon 32-45 trên exon 3. Các đột biến thường gặp: T41A, S45F (50%, 25%), S45P (9%), đột biến mất đoạn (codon 32 - 49%).

Đột biến gen mã hóa β -catenin có liên quan đến tiên lượng: Đột biến S45F có liên quan đến nguy cơ tái phát (4 nghiên cứu). Bên cạnh đó, các nghiên cứu cho thấy, khi bệnh nhân có đột biến S45F điều trị với Imatinib 800 mg có tỷ lệ lui bệnh cao hơn (85%) so với thể hoang dại (43%).

Tóm lại, những các khuyến cáo hiện nay khuyến khích mạnh mẽ việc phân tích β -catenin trong các bướu và để tiên đoán đáp ứng với liệu pháp imatinib. Tuy nhiên, cho đến nay không có dữ liệu tiến cứu về giá trị của trạng thái đột biến β -catenin (CTNNB1) tại thời điểm ban đầu chẩn đoán, nhưng các nghiên cứu vẫn đang được thực hiện.

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

Phó Trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

² ThS.BS. Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, Bộ môn Ung thư Đại học Y - Dược TP. HCM

Hình ảnh học

Cũng giống như các bướu phần mềm khác, MRI là phương tiện hình ảnh chính và có thể được sử dụng giúp chẩn đoán, đánh giá giai đoạn và theo dõi.

ĐIỀU TRỊ

Trước năm 2000, phẫu thuật được xem là điều trị chính yếu đối với bệnh sợi. Tuy nhiên, hiện nay, phẫu thuật ngay tại thời điểm chẩn đoán không còn là điều trị tiêu chuẩn đối với bệnh sợi. Các nghiên cứu hồi cứu chỉ ra rằng, tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển tại thời điểm 5 năm là 50% khi theo dõi đối với các bệnh nhân không có triệu chứng. Các bệnh nhân không được can thiệp điều trị nên được theo dõi sát. Cho đến thời điểm hiện tại, vẫn chưa có tiêu chuẩn chính xác để đưa ra quyết định nên điều trị hay chỉ theo dõi tại thời điểm được chẩn đoán. Đối với các sang thương được theo dõi, việc quyết định thời điểm can thiệp điều trị phụ thuộc vào tốc độ phát triển, vị trí và kích thước sang thương.

Phẫu thuật

Như đã đề cập, thời điểm trước năm 2000, phẫu thuật được xem là điều trị tiêu chuẩn đối với bệnh sợi cũng giống như các loại sarcom phần mềm khác. Nhiều báo cáo loạt ca tại các viện cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh tại thời điểm năm năm là 80%. Vị trí bướu là một trong những yếu tố tiên lượng tái

phát: Thành bụng, ổ bụng có tiên lượng tốt, trong khi thân mình và chi thường có tỷ lệ tái phát cao. Bệnh đã tái phát là yếu tố nguy cơ tái phát rất cao. Cũng theo các nghiên cứu, rìa phẫu thuật không phải luôn luôn là yếu tố quan trọng liên quan đến tỷ lệ tái phát. Tuy nhiên, *β-catenin* lại là yếu tố tiên lượng tái phát, nhóm bệnh nhân có đột biến gen mã hóa *β-catenin* có tỷ lệ tái phát thấp hơn nhóm bệnh nhân có gen thể hoang dại. Về mặt lâm sàng, các yếu tố liên quan đến việc tái phát bao gồm vị trí, kích thước, tuổi bệnh nhân; trong khi rìa diện cắt không liên quan đến tỷ lệ tái phát. Điều này đặt ra vấn đề khi phẫu thuật, ưu tiên trong việc bảo tồn chức năng cơ quan mang bướu đặc biệt bướu ở chi và vùng đầu cổ. Tuy nhiên, vẫn phải đảm bảo rìa diện cắt âm tính trên vi thể.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy việc theo dõi là khả quan, và kết quả nhiều bệnh nhân có hiện tượng thoái lui. Hiện tượng thoái lui tự phát này có liên quan đến môi trường miễn dịch của cơ thể chủ. Vì thế, các nghiên cứu vẫn đang được tiến hành để hiểu rõ hơn vai trò của miễn dịch đối với bệnh này.

Các chỉ định tương đối phẫu thuật bao gồm: thuyên tắc, thủng hoặc ở vùng ảnh hưởng đến thẩm mỹ. Đau không phải là chỉ định để phẫu thuật. Đối với phụ nữ mang thai, nếu bướu ở vị trí không ảnh hưởng gì đến thai kỳ thì vẫn chỉ nên được theo dõi.

Nghiên cứu	Thời điểm	Số lượng bệnh	Bệnh nguyên phát/ Tái phát	Thời gian (tháng)	DFS 5 năm (%)	DFS 5 năm < 1mm/ > 1mm (%)	p
Merchant	1982 - 1997	105	105/0	49	75	76/74	0.5
Gronchi	1966 - 2001	203	128 75	130 153	88 59	79/82	0.5
Lev	1995 - 2005	189	140 49	68	80	47/65 80/80	0.19 0.09
Bonvalot	1988 - 2003	89	89/0	76	44	35/60	0.001
Huang	1987 - 2007	151	113 38	102	87 56	64/92 35/71	0.09
Salas	1965 - 2008	307	307/0	59	60	60/60	
Mullen	1970 - 2009	177	133 44	40	61	52/82	0.08
Crago	1982 - 2011	495	382 113	60	69	69/69	0.7
Van Bro	1989 - 2011	132	132/0	38	82,4	80/85	0.7
Cates	1983 - 2011	97	97/0	38	N	58/87	0.02

Bảng 1. Thời gian sống còn không bệnh tiến triển và mối liên quan đến rìa diện cắt (<1mm và >1mm)

Nghiên cứu	Thời điểm	Số lượng bệnh	Bệnh nguyên phát/ Tái phát	Thời gian (tháng)	DFS 5 năm (%)	DFS 5 năm WT/T41A/S45F (%)
Laza	1985 - 2005	138	89/39	N	49	65/57/23
Dômont	1987 - 2007	101	57/44	62	49	75/43/N
Colombo	1998 - 2011	179	179/0	50	70	91/66/45
Mullen	1984 - 2009	115	95/20	N	71	74/55/60
Van Bro	1989 - 2013	101	101/0	41	77	87/88/46

Bảng 2. Tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển trong mối tương quan với đột biến gen mã hóa β -catenin

Truyền thuốc cục bộ (isolated limb perfusion) và áp lạnh (cryoablation)

Đối với các bệnh nhân có bệnh tiến triển tại chỗ, tình trạng bệnh nhân không cho phép phẫu thuật hoặc ảnh hưởng đến chức năng của cơ quan, việc truyền thuốc cục bộ chi với yếu tố xơ hóa bursơ alpha (TNF) và melphalan được xem là một lựa chọn hiệu quả. Với thời gian theo dõi trung vị là 7 năm, 90% (25 trường hợp) có bệnh ổn định.

Áp lạnh cũng là một lựa chọn đối với các bursơ ngoài ổ bụng có kích thước nhỏ đến vừa. Tuy nhiên, các nghiên cứu vẫn đang được tiến hành.

Xạ trị

Các chỉ định xạ trị bao gồm bệnh nhân không có triệu chứng, tình trạng không cho phép phẫu thuật, bệnh tiến triển. Tổng liều 56Gy, phân liều 2Gy/ngày có thể kiểm soát tốt được xem là kiểm soát tốt bệnh tiến triển.

Xạ trị bổ túc làm giảm tỷ lệ tái phát đối với các trường hợp phẫu thuật không triệt để hoặc đối với các bệnh nhân tái phát.

Điều trị nội khoa

Các liệu pháp điều trị toàn thân bao gồm: liệu pháp kháng hormon (ER/PR dương tính), NSAIDs, hóa trị liều thấp, TKI và hóa trị liều đầy đủ. Gần đây là liệu pháp nhắm trúng đích với con đường tín hiệu Notch.

Liệu pháp kháng hormon (tamoxifen) được dùng đơn lẻ hoặc kết hợp với NSAIDs. Tuy nhiên, hiệu quả trên lâm sàng và hình ảnh học vẫn chưa rõ ràng nên vẫn chưa có khuyến cáo chung đối với liệu pháp này. Tuy nhiên vì độc tính và chi phí thấp nên cũng là một lựa chọn.

Hóa trị đối với các trường hợp thất bại với liệu pháp kháng hormon hoặc bệnh tiến triển nhanh, gây triệu chứng, đe dọa tính mạng thì hóa trị liều thấp

với Methotrexate, Vinblastin, Vinorelbine, doxorubicin đơn độc hoặc kết hợp 6 - 8 chu kỳ.

Cũng có bằng chứng đối với hiệu quả của TKI (Imatinib) đối với các bệnh tiến triển với tỷ lệ bệnh ổn định cao 60 - 80%, tuy nhiên tỷ lệ lui bệnh thấp (6 - 16%). Khi thất bại với Imatinib thì việc sử dụng TKI thế hệ tiếp theo (Nilotinib) có tiềm năng trong việc ổn định bệnh. Trong một nghiên cứu hồi cứu gần đây cho thấy Sorafenib có tỷ lệ đáp ứng cao hơn 25% và tỷ lệ bệnh ổn định là 70%.

Con đường tín hiệu Notch cũng là một chiến lược điều trị toàn thân mới. Gamma secretase là chất dẫn truyền tín hiệu nội bào trong con đường tín hiệu Notch. Chất PF - 03084014 là chất ức chế gamma secretase đường uống. Trong nghiên cứu pha II, tiến hành trên 17 bệnh nhân có bệnh sợi tiến triển thì có 5 trường hợp bệnh đáp ứng 1 phần và 12 trường hợp bệnh ổn định. Tuy nhiên, thời điểm hiện tại hết thuốc và vẫn chưa có nghiên cứu nào được tiến hành tiếp theo.

Các nghiên cứu đang được tiến hành

Một nghiên cứu ngẫu nhiên pha II (DESMOPAZ) đánh giá pazopanib so với methotrexate cộng với vinblastine ở 94 bệnh nhân đang thực hiện ở Pháp (NCT01876082). Ở Ý, một nghiên cứu pha II đánh giá toremifene ở DF đang tuyển dụng (NCT02353429). Ở Tây Ban Nha, có một nghiên cứu đang tiến hành với nab - paclitaxel ở DF và Ewing sarcomas. Một thử nghiệm khác đang đánh giá chất ức chế mTOR sirolimus ở trẻ em và thanh niên (NCT01265030).

Nói chung, hợp lý là khi sử dụng nhân tố ít độc hơn trước liệu theo cách từng bước. Do thiếu dữ liệu, vẫn chưa có đề xuất một trình tự hoàn thiện của các lựa chọn điều trị toàn thân hiện có. Trong số các lựa chọn điều trị toàn thân có thể, các yếu tố có thể được xem xét bao gồm có tính đến sự tăng trưởng năng động của khối u và mức độ khẩn cấp của điều trị, tỷ lệ đáp ứng dự kiến, kế hoạch thời gian điều trị

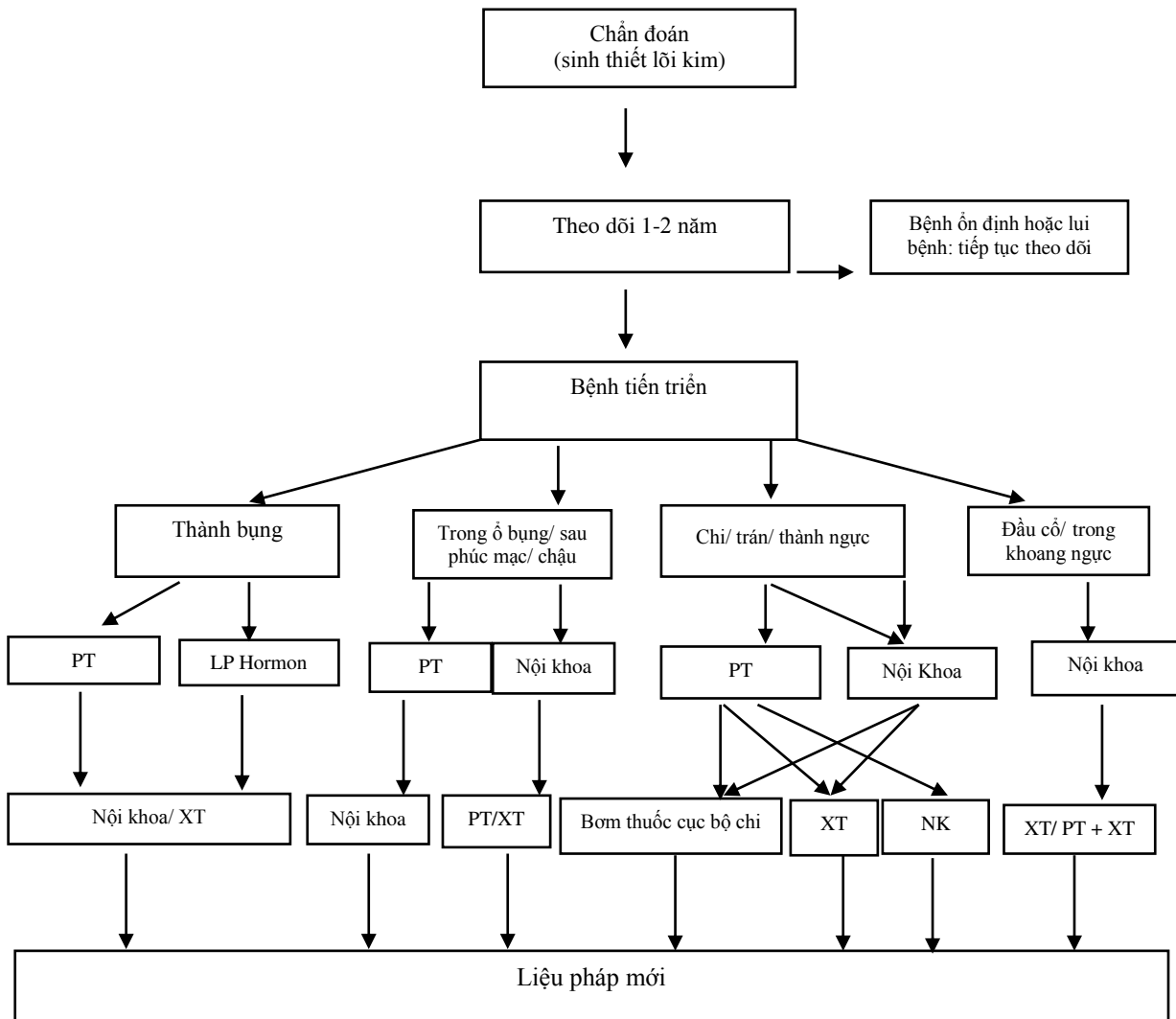
và độc tính của thuốc dùng. Thường là thời gian điều trị dài hạn là cần thiết với một số TKI để đạt được sự thu nhỏ khối u và kiểm soát sự phát triển khối u. Các nghiên cứu so sánh và ngẫu nhiên lâu dài trong môi trường điều trị y tế để thu được nhiều dữ liệu dựa trên bằng chứng có thể giúp hướng dẫn lập kế hoạch điều trị.

KẾT LUẬN

Đối với bệnh sợi, khi đã được chẩn đoán xác định, nên được theo dõi sát trong 1 - 2 năm đầu và MRI là phương tiện được khuyến cáo sử dụng. Sau khi được chẩn đoán, bệnh nhân nên được khám lại

sau 8 - 12 tuần và chụp phim lại. Sau đó là mỗi 3 tháng trong năm đầu; mỗi 6 tháng trong 2 - 5 năm tiếp theo và hàng năm sau năm năm. Trong trường hợp bệnh tiến triển, các bước điều trị tiếp theo nên được thực hiện. Các yếu tố nên được xem xét để quyết định xử lý: kích thước bướu ban đầu, tỷ lệ phát triển, vị trí giải phẫu, nguy cơ tổn thương cơ quan, thần kinh, tình trạng chèn ép và làm giảm chức năng cơ quan. Trong hầu hết các trường hợp, chiến lược điều trị có thể thay đổi. Dưới đây là lưu đồ điều trị và theo dõi đối với bệnh sợi.

Lưu đồ xử lý bệnh sợi



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone; 2013; 4 th edition, Lyon: IARC.
2. Penel N, Coindre JM, Bonvalot S et al. Management of desmoid tumours: a nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer* 2016; 58: 90 - 96.
3. Kasper B, Stroebel P, Hohenberger P. Desmoid tumors - clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist* 2011; 16: 682 - 693.
4. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S et al. on behalf of the Desmoid Working Group. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise - a Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) initiative. *Eur J Cancer* 2015; 51: 127 - 136.
5. Huss S, Nehles J, Binot E et al. b-catenin (CTNNB1) mutations and clinicopathological features of mesenteric desmoid-type fibromatosis. *Histopathology* 2013; 62: 294 - 304.
6. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochaix P et al. CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Mod Pathol* 2012; 25: 1551–1558.
7. Andritsch E, Beishon M, Bielack S et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 110: 94 - 105.
8. Cates JM, Stricker TP. Surgical resection margins in desmoid-type fibromatosis: a critical reassessment. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1707 – 1714.
9. Wang WL, Nero C, Pappo A et al. CTNNB1 genotyping and APC screening in pediatric desmoid tumors: a proposed algorithm. *Pediatr Dev Pathol.*2012; 15: 361 - 367.
10. Colombo C, Bolshakov S, Hajibashi S et al. Difficult to diagnose desmoid tumours: a potential role for CTNNB1 mutational analysis. *Histopathology* 2011; 59: 336 - 340.
11. ago AM, Chmielecki J, Rosenberg M et al. Near universal detection of alterations in CTNNB1 and Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing and genomic analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 606 - 615.
12. Lazar AJ, Tuvín D, Hajibashi S et al. Specific mutations in the beta catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008; 173: 1518 – 1527.
13. Do[^]mont J, Salas S, Lacroix L et al. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer* 2010; 102: 1032–1036. *Annals of Oncology* 2406 | Kasper et al. Volume 28 | Issue 10 | 201714. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer* 2013; 119: 3696–3702.
15. Van Broekhoven DL, Verhoef C, Gru[^]n[^]hagen DJ et al. Prognostic value of CTNNB1 gene mutation in primary sporadic aggressive fibromatosis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1464–1470.
16. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P et al. Correlation of CTNNB1 mutation status with progression arrest rate in RECIST progressive desmoidtype fibromatosis treated with imatinib: translational research results from a phase 2 Study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-01). *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1924–1927.
17. Otero S, Moskovic EC, Strauss DC et al. Desmoid-type fibromatosis. *Clin Radiol* 2015; 70: 1038–1045.

BÁO CÁO VỀ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN KHI SỬ DỤNG PEMBROLIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU

VÕ ĐỨC HIẾU¹, PHẠM XUÂN DŨNG², NGUYỄN VĂN VĨNH³, DIỆP BẢO TUẤN⁴, LÊ ANH TUẤN⁵

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tại Việt Nam, Pembrolizumab là thuốc miễn dịch được cấp phép sử dụng trong thực hành điều trị ung thư, loại thuốc này đã được sử dụng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Chợ Rẫy vào năm 2018. Việt Nam chưa có nghiên cứu độc lập nào về tính hiệu quả và an toàn của thuốc Pembrolizumab.

Mục tiêu: Đánh giá tính hiệu quả cũng như độ an toàn của Pembrolizumab.

Phương pháp nghiên cứu: Thu thập số liệu hồi cứu theo hồ sơ bệnh án của tất cả các bệnh nhân thỏa điều kiện đã và đang điều trị ung thư bằng Pembrolizumab từ tháng 01/2018 đến tháng 8/2019.

Kết quả: Khảo sát hồi cứu trên tất cả 15 bệnh nhân (≥ 18 tuổi). Tỷ lệ đáp ứng chung 72,7%, tiến triển 27,3%, thời gian sống trung bình là 4,6 tháng (138 ngày), số chu kỳ sử dụng phác đồ điều trị có Pembrolizumab là 3,8 chu kỳ.

Kết luận: Đánh giá bước đầu tính hiệu quả và độ an toàn của Pembrolizumab cho thấy bệnh nhân có thời gian sống còn, thời gian sống không tiến triển kéo dài và tỷ lệ đáp ứng cao. Tác dụng phụ trong quá trình điều trị có xảy ra nhưng ở mức độ nhẹ và có thể phục hồi. Cần tiến hành thêm nghiên cứu tiền cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá chính xác tính hiệu quả và độ an toàn của thuốc Pembrolizumab.

ABSTRACT

Preliminary evaluation of efficiency and safety of pembrolizumab among cancer patients in Ho Chi Minh City Oncology Hospital

Introduction: Pembrolizumab, an immunotherapy licensed for use in cancer treatment practice in Vietnam, has been used at Ho Chi Minh City Oncology Hospital and Cho Ray Hospital since 2018. In Vietnam there has been no independent studies on the efficiency and safety of Pembrolizumab.

Objective: To evaluate efficacy and safety of Pembrolizumab.

Research methodology: Data is retrospectively collected from medical records of eligible patients who has used Pembrolizumab for cancer treatment from November 2018 to August 2019.

Results: Retrospective investigation is conducted on a total of 15 patients (≥ 18 years). Overall response rate is 72.7%, rate of progression is 27.3%, mean survival time is 4.6 months, number of treatment cycles of regimens including Pembrolizumab is 3.8 cycles.

Conclusion: The preliminary evaluation of the efficiency and safety of Pembrolizumab shows long survival time, long progressive - free survival time and high response rate in patients. Side effects during treatment had occurred but been mild and reversible. Further prospective studies with a larger sample size are needed to accurately assess the efficiency and safety of Pembrolizumab.

¹ BSCCKII. Trưởng Phòng Chỉ đạo tuyến, Bác sĩ điều trị Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

³ DSCKI. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ TS.BS. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ ThS.BSCCKII. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong nhiều vấn đề sức khỏe toàn cầu nguy hiểm. Một cơ chế ngăn chặn sự kích hoạt của các đáp ứng chống lại khối u trong vi môi trường của tế bào ung thư chính là sự lẩn tránh miễn dịch, khiến cho việc điều trị các trường hợp ung thư tiến triển trở nên khó khăn⁽¹⁾.

Protein gây chết tế bào theo chương trình 1 (PD-1) là một thụ thể miễn dịch bề mặt, biểu hiện cao trên tế bào lympho và đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa đáp ứng của tế bào T nhằm làm giảm tổn thương của các mô lành xung quanh⁽²⁾. PD-1 cũng biểu hiện cao bên trong tế bào u T_{REG} và có thể làm tăng hoạt động ức chế miễn dịch của những tế bào này. Quá trình này đòi hỏi sự gắn kết của PD-1 vào các phối tử của nó, là PD-L1 hoặc PD-L2, làm giảm quá trình sản xuất cytokines và thúc đẩy việc tạo thành các protein kháng sự chết tế bào theo chương trình, kìm hãm các chức năng gây độc tế bào của tế bào T⁽³⁾.

Tuy nhiên PD-L1 kiểm soát trên nhiều loại tế bào ung thư, điều này khiến các tế bào ung thư dễ dàng lẩn tránh trước các đợt tầm soát miễn dịch thông qua ức chế các đáp ứng đối với tế bào T⁽⁴⁾. Vì lý do này, liệu pháp trúng đích nhắm vào PD-1 để duy trì việc kích hoạt tế bào T hứa hẹn là một lĩnh vực cần khám phá trong tương lai.

Các nghiên cứu của Landmark đã chứng minh hiệu quả của các liệu pháp kháng PD-1/PD-L1 cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn (NSCLC), ung thư niệu, ung thư tế bào thận, ung thư bàng quang, ung thư ruột kết, v.v^(5,6). Các kháng thể đầu tiên chống lại thụ thể bề mặt PD-1, nivolumab và pembrolizumab, hiện đã được chấp thuận cho sử dụng trên lâm sàng.

Tại Việt Nam, Pembrolizumab là thuốc miễn dịch mới được cấp phép sử dụng trong thực hành lâm sàng điều trị ung thư từ cuối năm 2017 và đang được sử dụng ở một số bệnh viện lớn như bệnh viện K, bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, bệnh viện Bình Dân TP. HCM... Tại TP. Hồ Chí Minh, loại thuốc miễn dịch trị ung thư này được sử dụng tại Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện Ung Bướu vào năm 2018.

Hiện cho đến nay, Việt Nam chưa có nghiên cứu độc lập nào về tính hiệu quả và an toàn của thuốc Pembrolizumab, tất cả đều dựa trên thành quả của các nghiên cứu trên thế giới. Vì lý do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để đánh giá tính hiệu quả cũng như độ an toàn của Pembrolizumab trong điều trị ung thư.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân mắc các loại ung thư đã và đang điều trị bằng thuốc Pembrolizumab tại bệnh viện Ung Bướu từ ngày 01/2018 đến 8/2019.

Bệnh nhân phải thỏa 4 tiêu chí sau mới được đưa vào nghiên cứu:

(1) Bệnh nhân được chẩn đoán mắc các loại ung thư theo thường quy chuẩn tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh;

(2) Bệnh nhân là người có độ tuổi ≥ 18 tuổi;

(3) Bệnh nhân không sử dụng các thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch trước đó;

(4) Bệnh nhân đã và đang điều trị ung thư bằng Pembrolizumab.

Bệnh nhân không đầy đủ thông tin trong hồ sơ cho phép hoàn thành phân tích sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hàng loạt ca cắt ngang phân tích. Nghiên cứu hồi cứu số liệu của bệnh nhân từ trước khi sử dụng thuốc cho đến thời điểm nghiên cứu.

Cỡ mẫu

Nghiên cứu lấy mẫu toàn bộ những bệnh nhân phù hợp với tiêu chí tuyển chọn vào nghiên cứu trong thời gian nghiên cứu.

Quy trình nghiên cứu

Điều tra viên thu thập số liệu hồi cứu của tất cả các bệnh nhân đã và đang điều trị ung thư bằng Pembrolizumab từ 01/2018 đến 8/2019. Nếu bệnh nhân đến tái khám điều trị tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh. Bệnh nhân sẽ được điều tra viên/ nghiên cứu viên tư vấn giải thích về việc tham gia nghiên cứu. Nếu bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, các thông tin của bệnh nhân sẽ được thu thập. Đề tài được phê duyệt bởi Hội đồng Y đức của bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Tất cả các thông tin liên quan đến bệnh nhân đều được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

Để đánh giá tính hiệu quả của thuốc chúng tôi đo lường thời gian sống chung của bệnh nhân (OS), thời gian sống không tiến triển (PFS) và tỷ lệ đáp ứng thuốc của bệnh nhân. OS được tính từ khi bệnh nhân điều trị cho đến khi bệnh nhân không gặp biến cố tử vong do ung thư. PFS được tính từ khi bệnh nhân điều trị cho đến khi bệnh nhân không có tiến triển về bệnh ung thư. Mức độ tiến triển của bệnh được đánh giá dựa trên diễn tiến lâm sàng của bệnh nhân. Tỷ lệ đáp ứng được tính dựa trên đánh giá

lâm sàng của bác sỹ về khả năng đáp ứng với thuốc của bệnh nhân. Tất cả các biến số hiệu quả trên đều được đánh giá từ khi bệnh nhân sử dụng thuốc cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu (26/8/2019). Dữ liệu về OS, PFS và khả năng đáp ứng thuốc đều được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án do đó có thể dễ dàng thu thập.

Để đánh giá độ an toàn của thuốc, chúng tôi đánh giá tác dụng phụ của thuốc trong suốt quá trình từ khi bệnh nhân sử dụng Pembrolizumab cho đến khi ngừng sử dụng Pembrolizumab. Tác dụng phụ của thuốc được đánh giá dựa trên hướng dẫn chuẩn của bệnh viện Ung Bướu TP. HCM về đánh giá tác dụng phụ do thuốc. Tất cả các thông tin về tác dụng phụ của thuốc được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án của bệnh nhân do đó cũng dễ dàng thu thập.

Ngoài các thông tin về tính hiệu quả và độ an toàn của thuốc, chúng tôi cũng thu thập từ hồ sơ bệnh án các thông tin về đặc điểm dân số học như tuổi, giới, khu vực cư trú..., tiền sử y tế như các bệnh đi kèm, tiền sử sử dụng thuốc, uống rượu..., và tiền sử điều trị như loại ung thư, phương pháp điều trị...

Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm Excel 2016 để nhập liệu và phần mềm Stata 15 để phân tích số liệu.

Dân số có ý định điều trị (ITT) được sử dụng để phân tích số liệu hiệu quả. Đối với phân tích OS, PFS, phương pháp Kaplan - Meier được sử dụng để ước tính xác suất sống còn chung, xác suất sống không tiến triển của bệnh nhân. OS và PFS giữa các loại ung thư cũng được mô tả.

Mức độ đáp ứng của bệnh nhân được thống kê thành tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển.

Tác dụng phụ của thuốc sẽ được thống kê thành tần suất xuất hiện ở bệnh nhân.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu, có tổng cộng 16 trường hợp ung thư đã và đang sử dụng Pembrolizumab. Tuy nhiên có 01 trường hợp vì độ tuổi < 18 tuổi nên đã loại ra khỏi nghiên cứu. Do đó, nghiên cứu chỉ mô tả thống kê cho 15 trường hợp bệnh nhân có ung thư được điều trị bằng Pembrolizumab.

Đặc điểm chung của bệnh nhân

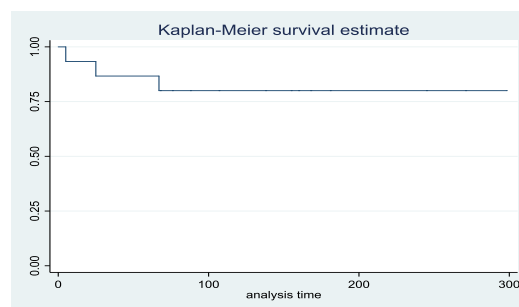
Độ tuổi trung bình của bệnh nhân 54,7. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 27 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất là 78 tuổi. Có 10/15 nam (66,67%) và 5/15 nữ

(33,33%) tham gia nghiên cứu. Đặc điểm chung của bệnh nhân được tóm tắt trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân tham gia nghiên cứu (n = 15)

Tuổi bệnh nhân		
(Trung bình ± Độ lệch chuẩn) (Khoảng giá trị)	54,7 ± 6,1 (27 - 78)	
Giới tính	n	%
Nam	10	66,7
Nữ	5	33,3
Loại ung thư		
Ung thư phổi không tế bào nhỏ	5	33,3
Ung thư đầu cổ	3	20,0
Melanoma ác (lòng bàn chân, mắt, da thành ngực+bụng...)	7	46,7

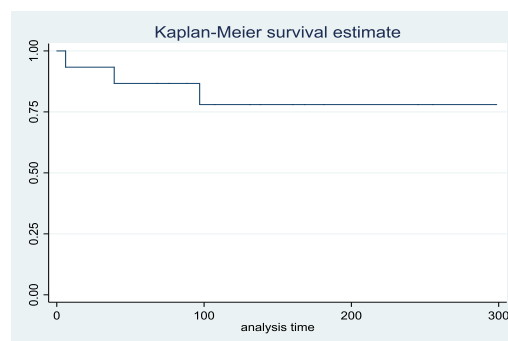
Kết quả bước đầu về thời gian sống còn (OS)



Hình 1. Đường Kaplan - Meier thời gian sống còn (ngày) (n = 15)

Trung vị OS là 138 ngày {5,298}. Khả năng sống còn của bệnh nhân trong suốt thời gian nghiên cứu là 80%. Khả năng sống còn giảm xuống 80% vào ngày 26 sau điều trị với Pembrolizumab.

Kết quả bước đầu về thời gian sống không tiến triển - PFS



Hình 2. Đường Kaplan-Meier thời gian sống không tiến triển của bệnh nhân (n = 15)

Trung vị PFS là 131 ngày [5,298]. Khả năng không tiến triển của bệnh nhân trong suốt thời gian nghiên cứu là 78,0%. Khả năng không tiến triển

giảm xuống 78,0% vào ngày 98 sau khi điều trị với Pembrolizumab.

Tình trạng đáp ứng

Trong số 11 bệnh nhân có thể đánh giá, tỉ lệ đáp ứng chung là 72,7%, tỉ lệ tiến triển là 27,3%. Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có tỷ lệ đáp ứng tốt nhất so với các loại ung thư khác.

Bảng 2. Tình trạng đáp ứng với Pembrolizumab (n = 11)

Đáp ứng	Loại ung thư			Tổng n (%)
	Melanom ác n (%)	Ung thư phổi không tế bào nhỏ n (%)	Ung thư vùng đầu cổ n (%)	
Bệnh ổn định	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (9,1)
Tiến triển	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (27,3)
Đáp ứng hoàn toàn	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (9,1)
Đáp ứng một phần	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (60,0)	6 (54,5)

Tác dụng phụ (AE, SAE) trong quá trình điều trị

Có đến 8/15 (53,3%) bệnh nhân không có tác dụng phụ khi sử dụng Pembrolizumab. Các tác dụng phụ khác chiếm 6,7% đến 20% thường mức độ nhẹ và dễ hồi phục. SAEs hiếm xảy ra, chỉ chiếm 6,7% bao gồm viêm phổi mô kẽ, thiếu máu và rối loạn tri giác. Các tác dụng phụ này có thể hồi phục.

Bảng 3. Tác dụng phụ AE trong quá trình điều trị (n = 15)

Tác dụng phụ N (%) 7/15 (46,7)	n (%)
AE (Độ 1,2)	
Ho (khan, đàm lẫn máu)	3 (20,0)
Khó thở, khó khè (không kèm viêm phổi mô kẽ)	2 (13,3)
Sốt (không kèm giảm bạch cầu)	2 (13,3)
Phù nề sang thương (giả bùng phát)	2 (13,3)
Ngứa, mẩn đỏ da	2 (13,3)
Tiêu chảy	2 (13,3)
Suy kiệt, giảm cân	2 (13,3)
Tăng bạch cầu (không sốt và nhiễm trùng)	1 (6,7)
Nôn ói	1 (6,7)
Nhức đầu	1 (6,7)
Tiêu tiểu không tự chủ	1 (6,7)
SAE (Độ 3,4)	
Thiếu máu (gây chóng mặt, mệt mỏi)	1 (6,7)
Viêm phổi mô kẽ	1 (6,7)
Rối loạn tri giác	1 (6,7)

KẾT LUẬN

Đánh giá bước đầu tính hiệu quả và độ an toàn của Pembrolizumab cho thấy bệnh nhân có thời gian sống còn, thời gian sống không tiến triển kéo dài và tỷ lệ đáp ứng cao. Tác dụng phụ trong quá trình điều trị có xảy ra nhưng ở mức độ nhẹ và có thể phục hồi. Cần tiến hành thêm nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá chính xác tính hiệu quả và độ an toàn của thuốc Pembrolizumab.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. (2010). The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev.; 236: 219 - 242.
- Hanahan D., Weinberg R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. Cell.; 144: 646 - 674.
- Mellman I., Coukos G., Dranoff G. (2011). Cancer immunotherapy comes of age. Nat Clin Pract Oncol.; 2: 480 - 489.
- Nishimura H., Nose M., Hiai H., Minato N., Honjo T. (1999). Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. Immunity.11: 141.
- Pardoll D.M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer.; 12: 252.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A (2015). Cancer statistics,. CA Cancer J Clin. 65(1): 5 - 29.

ĐẶT BUỒNG TIÊM DƯỚI DA DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM

PHẠM ĐỨC NHẬT MINH¹, DIỆP BẢO TUẤN², PHẠM HÙNG CƯỜNG³, NGUYỄN TUẤN HƯNG⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả đặt buồng tiêm dưới da (BTDD) dưới hướng dẫn siêu âm tại Bệnh viện Ung Bướu.

Phương pháp: Báo cáo loạt ca 54 bệnh nhân được đặt buồng tiêm dưới da dưới hướng dẫn siêu âm từ 01/09/2018 đến 31/03/2019 tại BVUB và theo dõi đến 30/09/2019.

Kết quả: 54 bệnh nhân ung thư có chỉ định hóa trị đường tĩnh mạch lâu dài được đặt buồng tiêm dưới da dưới hướng dẫn siêu âm tại phòng mổ tiểu phẫu. Tất cả được thực hiện dưới gây tê tại chỗ, với đường vào là tĩnh mạch hầu theo kỹ thuật Seldinger (bên phải 96,7%, bên trái 3,7%). Thời gian phẫu thuật trung bình 31 phút. 11,1% phải đấm kim lần thứ hai trở lên. 1,9% có biến chứng phù khi truyền dịch sớm ngay sau khi đặt. Không có biến chứng sớm khác. Theo dõi tối thiểu 06 tháng có 74,1% bệnh nhân còn sống còn mang buồng tiêm, 3,7% bệnh nhân phải lấy bỏ buồng tiêm do nhiễm trùng hay tắc nghẽn.

Kết luận: Tất cả bệnh nhân đều có thể tiếp cận đường tĩnh mạch hầu dưới hướng dẫn siêu âm, kỹ thuật Seldinger, với thời gian thực hiện trung bình 31 phút. 1,9% có biến chứng sớm là phù do truyền dịch ngay sau khi đặt và 3,7% cần lấy bỏ buồng tiêm trong thời gian theo dõi do nhiễm trùng hay tắc nghẽn. 74,1% bệnh nhân còn sống với buồng tiêm còn sử dụng.

Từ khóa: Buồng tiêm dưới da.

ABSTRACT

Objective: To study the results obtained from the implantation of Port - a - cath under ultrasound guide at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Materials and methods: Cases report of 54 patients who have had Port - a - cath operated from Sept/01/2018 to March/31/2019 at HCM City Oncology Hospital.

Results: 54 patients were obtained Port - a - cath under ultrasound guide, local anaesthesia with Seldinger technique through right jugular vein 96,7% and left jugular vein 3,7%. The average operation time was 31 min. 1,9% of patients have subcutaneous swelling during perfusion right after operation but no other early complications. Follow up at least 06 months, 74,1% are still making use of their port - a - cath, 3,7% had catheter removal.

Conclusions: Port - a - cath under ultrasound guide is a safe and technically feasible procedure for cancer patients needing longterm chemotherapy but the guidelines of caring should be installed.

Keyword: Port - a - cath.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đường truyền tĩnh mạch trung tâm đóng vai trò quan trọng trong điều trị cho bệnh nhân cần truyền tĩnh mạch lâu dài. Từ khi Broviac giới thiệu catheter

vùi một phần sau đó cải tiến bởi Hickman vào thập niên 1970s và từ thập niên 1980 với sự ra đời của buồng tiêm dưới da, việc tiếp cận tĩnh mạch trên bệnh nhân ung thư dễ dàng hơn nhiều và port - a -

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

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

³ PGS.TS. Trưởng Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM,
Phó Trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

⁴ BSKKI. Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

cath đã trở thành thường quy để điều trị hóa chất ở bệnh nhân ung thư các nước phương Tây⁽¹⁰⁾.

BTDD bao gồm catheter có đầu tận tại vị trí chỗ nối tĩnh mạch chủ trên - nhĩ phải và phần đầu gần nối với buồng tiêm vùi dưới da. Thông thường ở thành ngực trước. Hệ thống này cho phép tiếp cận an toàn hệ mạch máu trong điều trị đường tĩnh mạch.

Do dụng cụ được vùi hoàn toàn dưới da nên có nhiều ưu điểm hơn so với hệ thống catheter không vùi hay vùi một phần hay từ đường ngoại biên như nguy cơ nhiễm trùng thấp, hoạt động thể chất của bệnh nhân không bị giới hạn. Những ưu điểm này đặc biệt có lợi cho bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất tĩnh mạch.

Kỹ thuật đặt BTDD có thể thực hiện bằng kỹ thuật mổ mở, kỹ thuật Seldinger hay Seldinger dưới hướng dẫn siêu âm trong đó thực hiện dưới hướng dẫn siêu âm thường được sử dụng hiện nay trên thế giới. Đường tiếp cận tĩnh mạch thường là tĩnh mạch hầu, ngoài ra có thể là tĩnh mạch dưới đòn, nách, đầu hay tĩnh mạch đùi. Do dưới hướng dẫn của siêu âm, việc luồn catheter vào tĩnh mạch sẽ chính xác hơn, ít biến chứng hơn, thời gian ngắn hơn. Tuy nhiên, kỹ thuật này cần được đào tạo⁽⁷⁾.

Tại bệnh viện Ung Bướu, chúng tôi đã thực hiện đường truyền tĩnh mạch trung tâm từ ngoại biên PICC, từ trung tâm không vùi hay có vùi, phẫu thuật đặt buồng tiêm bằng kỹ thuật mổ mở hay Seldinger. Nay chúng tôi báo cáo kết quả kỹ thuật đặt buồng tiêm dưới da kỹ thuật Seldinger dưới hướng dẫn siêu âm.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Đánh giá kết quả kỹ thuật đặt buồng tiêm dưới da dưới hướng dẫn siêu âm cho bệnh nhân ung thư được hóa trị tại bệnh viện Ung Bướu với êkip nhân viên mạch máu lâm sàng.

BỆNH NHÂN VÀ PHƯƠNG PHÁP

Từ 10/2018 đến tháng 03/2019, 54 bệnh nhân ung thư được đặt buồng tiêm dưới da dưới hướng dẫn siêu âm tại phòng mổ tiểu phẫu khu 47 Nguyễn Huy Lượng. Theo dõi tối thiểu 6 tháng (đến 30/09/2019).

Dụng cụ

Phòng mổ vô trùng, bộ dụng cụ tiểu phẫu, sang trải lớn vô trùng, máy siêu âm với đầu dò 7.5MHz và bộ buồng tiêm dưới da Celsite 7.5F.

Phương pháp thực hiện

Tất cả bệnh nhân được thực hiện tại phòng mổ tiểu phẫu 47 Nguyễn Huy Lượng, với sự theo dõi

của nhân viên gây mê. Tất cả các trường hợp được gây tê tại chỗ có thể kèm thêm thuốc mê tĩnh mạch. Kỹ thuật áp dụng là kỹ thuật Seldinger dưới hướng dẫn siêu âm. Tất cả các trường hợp đều dùng đường vào là tĩnh mạch hầu. Buồng tiêm sử dụng là loại Silicon với catheter 7.5F.

Chống chỉ định

Bệnh nhân bị rối loạn đông máu, nhiễm trùng vùng da dự kiến đặt BTDD, sốt nhiễm trùng hay huyết khối tĩnh mạch dự kiến đặt.

Tất cả bệnh nhân được khám tư vấn trước mổ về lợi ích và nguy cơ, ký biên bản cam kết phẫu thuật với xét nghiệm chức năng đông máu ổn định. Đầu do phẫu thuật viên thực hiện. Bệnh nhân trở về khoa trong ngày.

Thiết kế nghiên cứu

Báo cáo loạt ca những trường hợp đặt BTDD dưới hướng dẫn siêu âm tại khu 47 Nguyễn Huy Lượng từ 10/2018 đến 03/2019. Theo dõi đến tháng 09/2019.

Ghi nhận và phân tích số liệu qua phần mềm SPSS 16.0.

Chúng tôi quan tâm đến các biến chứng xảy ra trong lúc phẫu thuật cũng như biến chứng sớm trong vòng 30 ngày sau phẫu thuật. Biến chứng muộn là những biến chứng xảy ra sau thời gian này. Kết thúc nghiên cứu ghi nhận tình trạng buồng tiêm ở các bệnh nhân.

KẾT QUẢ

Từ 01/10/2018 đến 31/03/2019, chúng tôi đã thực hiện 54 trường hợp đặt BTDD dưới hướng dẫn siêu âm tại phòng mổ tiểu phẫu khu 47 Nguyễn Huy Lượng bệnh viện Ung Bướu.

Đặc điểm lâm sàng

Tuổi trung bình: 52 tuổi (18 đến 81 tuổi).

Nam chiếm 37%, nữ chiếm 63%.

BMI trung bình: 21,3% (nhỏ nhất:14,8, lớn nhất: 27,9, độ lệch chuẩn: 3,01).

Bảng 1. Chẩn đoán bệnh lý dẫn đến đặt BTDD để hóa trị

Bệnh lý	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Lymphom Hodgkin	2	3,7
Lymphom không Hodgkin	19	35,2
Bạch cầu cấp	1	1,9
K vú 1 bên	7	13
K vú 2 bên	7	13

K hạ hầu	1	1,9
K thực quản	3	5,6
K buồng trứng	2	3,7
K đại trực tràng	12	22,2
Tổng	54	100%

Bảng 2. Bệnh nhân đã được hóa trị trước

Hóa trị trước	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Có	42	77,8
Không	12	22,2
Tổng	54	100

Nhận xét: Khoảng 4/5 bệnh nhân đã được hóa trị trước khi đặt BTDD.

Bảng 3. Bệnh nhân đã được xạ trị vùng dự kiến đặt BTDD trước

Xạ trị trước	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Có	5	9,3
Không	49	90,7
Tổng	54	100

Nhận xét: Khoảng 10% bệnh nhân có xạ trị trước vùng dự kiến đặt BTDD.

Tất cả 54 trường hợp được thực hiện dưới gây tê tại chỗ.

Thời gian phẫu thuật trung bình 31 phút (ngắn nhất 15 phút, dài nhất 70 phút, độ lệch chuẩn 11,7 phút).

Bảng 4. Thời gian phẫu thuật

Thời gian	Số trường hợp	Tỷ lệ %
<30 phút	40	74
30 - 44 phút	7	13
≥45 phút	7	13
Tổng	54	100

Trong 07 trường hợp đặt BTDD kéo dài ≥45 phút có 2 bệnh nhân ít hợp tác (1 bệnh nhân có thai lớn và 1 bệnh nhân tràn dịch màng bụng chèn ép gây khó thở, thường xuyên phải ngồi), 3 bệnh nhân luồn guide wire khó xuống được tĩnh mạch chủ trên.

Bảng 5. Đường vào

Đường vào	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Tĩnh mạch hầu P	52	96,3
Tĩnh mạch hầu T	2	3,7

Tĩnh mạch dưới đòn	0	0
Tĩnh mạch đầu	0	0
Tĩnh mạch nách	0	0
Tĩnh mạch đùi	0	0
Tổng	54	100

100% trường hợp luồn catheter vào được tĩnh mạch hầu. Không có trường hợp nào đặt đường tĩnh mạch dưới đòn, nách, đùi, tĩnh mạch đầu hay tĩnh mạch khác.

52/54 trường hợp (96,3%) có đường vào là tĩnh mạch hầu P, 2/54 trường hợp (3,7%) có đường vào là tĩnh mạch hầu T.

1 trường hợp phải đổi đường vào tĩnh mạch hầu T sang tĩnh mạch hầu P do không luồn được vào tĩnh mạch chủ trên.

6/54 trường hợp (11,1%) phải đâm kim lần thứ hai trở lên.

Bảng 6. Biến chứng sớm

Biến chứng	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Phù	1	1,9%
Thuyên tắc khí	0	0
Xuất huyết	0	0
Tràn khí màng phổi	0	0
Tràn máu màng phổi	0	0
Tổn thương động mạch	0	0
Tuột hay hở hay gập góc catheter	0	0

Trường hợp bị phù trong lúc truyền dịch ngay sau khi đặt buồng tiêm. Dù X quang kiểm tra chỗ nối buồng tiêm và catheter bình thường, catheter đúng vị trí nhưng vẫn phẫu thuật lại trong ngày, kiểm tra chỗ nối tốt nhưng vẫn nối lại catheter và buồng tiêm. Ngưng truyền dịch và 48h sau sử dụng bình thường.

Bảng 7. Biến chứng muộn

Biến chứng	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Nhiễm trùng	1	1,9%
Tắc buồng tiêm	1	1,9%
Lộ buồng tiêm	0	0
Bể đứt catheter	0	0
Thuyên tắc tĩnh mạch sâu nơi catheter	0	0

1 trường hợp bệnh nhân bị LKH nghi ngờ nhiễm trùng BTDD (truyền dịch qua đường buồng tiêm thì bị sốt). Dù cấy máu ngoại vi và cấy máu từ

buồng tiêm vi trùng không mọc nhưng vẫn lấy bỏ buồng tiêm.

1 trường hợp bị tắc sau 3 tháng sử dụng phải lấy bỏ buồng tiêm.

Đến 30/09/2019 (tối thiểu 06 tháng sau khi đặt buồng tiêm), 40 bệnh nhân (74,1%) còn sống còn mang buồng tiêm dưới da, 12 bệnh nhân mất cùng với buồng tiêm và 2 bệnh nhân (3,7%) phải lấy bỏ buồng tiêm.

BÀN LUẬN

Lựa chọn loại dụng cụ

Dụng cụ tiếp cận tĩnh mạch (VADs) giúp tiếp cận tĩnh mạch trung tâm lâu dài dùng để lấy máu hay điều trị (gồm truyền dịch, thuốc hay truyền máu), giữ được lâu dài nhiều tuần giúp tránh phải đâm kim nhiều lần.

Ở bệnh nhân ung thư, đường tiếp cận tĩnh mạch trung tâm giúp giảm số lần đâm kim, giúp giảm biến chứng thoát mạch đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi, mạch máu dễ tổn thương, tăng áp tĩnh mạch do đoạn nhũ nạo hạch, dịch truyền ưu trương hay có độ pH < 5, >9, thường truyền máu.

Có nhiều loại dụng cụ tiếp cận tĩnh mạch trung tâm: Như catheter không vùi, catheter có vùi, qua ngã ngoại vi PICC hay buồng tiêm dưới da Port - a - cath. Bản thân từng loại dụng cụ cũng có nhiều loại như dựa vào thành phần cấu tạo (nhựa, kim loại, titan) , catheter bằng silicone hay polyurethane, kích thước, một lòng hay nhiều lòng, có tấm thêm kháng khuẩn hay kháng sinh?

Bảng 8. Lựa chọn loại dụng cụ tiếp cận tĩnh mạch trung tâm

Dễ đặt và lấy bỏ
Catheter không vùi > PICC > Catheter có vùi hay Port - a - cath
Nguy cơ nhiễm trùng
Catheter không vùi > Catheter có vùi > PICC > Port - a - cath
Thẩm mỹ
Catheter không vùi > Catheter có vùi > PICC > Port - a - cath
Thời gian sử dụng lâu dài
Port-a-cath > Catheter có vùi > PICC > Catheter không vùi

Kể từ khi buồng tiêm dưới da ra đời, điều trị nội khoa cho bệnh nhân ung thư trở nên dễ dàng hơn nhiều nhờ vào đường tiếp cận tĩnh mạch dễ dàng để truyền hóa chất thời gian dài. Ngoài ra, chất lượng cuộc sống cũng tốt hơn do không hạn chế trong sinh hoạt hàng ngày so với các đường tiếp cận tĩnh mạch khác. Do đó, buồng tiêm dưới da là lựa chọn tốt cho những bệnh nhân ung thư đặc biệt cần điều trị hóa

chất đường tĩnh mạch mà thời gian sống thêm không quá ngắn.

Một bất lợi là giá thành buồng tiêm vẫn còn khá cao trong điều kiện kinh tế Việt Nam. Riêng ở Việt Nam, chi phí đặt lại không khác biệt nhiều giữa catheter không vùi và BTDD.

Cách tiếp cận

Theo Schiffer⁽⁷⁾, tất cả bệnh nhân nên được phẫu thuật tại phòng mổ, với khăn trải vô trùng lớn. Trong nghiên cứu này, phẫu thuật được thực hiện bởi phẫu thuật viên và dưới gây tê tại chỗ, có thể thêm thuốc mê tĩnh mạch nhẹ. Tại một số nước, kỹ thuật này do bác sĩ chẩn đoán hình ảnh hoặc bác sĩ gây mê hoặc bác sĩ mạch máu can thiệp thực hiện. Bác sĩ chẩn đoán hình ảnh tuy quen với siêu âm nhưng lại lo ngại trong việc phẫu thuật, bóc tách. Do đó, phẫu thuật viên cần được đào tạo thêm về siêu âm can thiệp sẽ dễ dàng thực hiện kỹ thuật này.

Một số ít nghiên cứu được thực hiện dưới gây mê. Kháng sinh phổ rộng tĩnh mạch 1 liều trước mổ và duy trì kháng sinh và giảm đau uống trong 1 tuần.

Lựa chọn đường vào

Đường vào được ưa chuộng là đường tĩnh mạch hầu vì đây là tĩnh mạch nằm nông, kích thước lớn nên dễ tiếp cận. Tĩnh mạch dưới đòn cũng là một lựa chọn nhưng theo tác giả Wolasker⁽¹⁰⁾ thì đường này có nhiều biến chứng về tràn khí màng phổi, tràn máu màng phổi hơn so với đường tĩnh mạch hầu dù catheter ngắn hơn. Ngoài ra một biến chứng đáng sợ của đường tĩnh mạch dưới đòn là tổn thương động mạch hay đứt catheter do cán giữa xương sườn 1 và xương đòn. Tuy nhiên, theo Schiffer⁽⁷⁾, nhóm phẫu thuật cần thành thạo các đường vào khác nhau như tĩnh mạch đầu, tĩnh mạch nách, tĩnh mạch dưới đòn, tĩnh mạch hầu, tĩnh mạch đùi để thích ứng với những thay đổi trong lúc phẫu thuật và yêu cầu thực tế của bệnh nhân.

Biến chứng

Dù có nhiều ưu điểm nhưng việc đặt và duy trì sử dụng vẫn còn có biến chứng. Biến chứng sớm không do nhiễm trùng theo Ballurini⁽¹⁾ 2% có tràn khí màng phổi, 3% đâm kim vào động mạch, 1% xuất huyết, viêm tĩnh mạch, 14% có loạn nhịp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng loạn nhịp thường gặp chỉ thoáng qua khi guide wire luồn sâu, chỉ cần tập trung thao tác nhẹ nhàng, rút nhẹ guide wire là nhịp tim trở về bình thường. Điều quan trọng là cần theo dõi monitor liên tục điện tim trong lúc mổ và việc thay đổi loạn nhịp tim thoáng qua này lại là dấu hiệu chỉ điểm đường đi guide wire đã xuống đến tim. Không có biến chứng sớm nào khác ngoại trừ 1 bệnh nhân bị phù do truyền dịch ngay sau khi đặt

BTDD. Cho đến nay vẫn chưa thống nhất rõ ràng về thời gian bắt đầu sử dụng sau khi đặt buồng tiêm nhưng các tác giả khuyên nên cần có thời gian cho lành vết thương. Nên từ khi gặp biến chứng này, theo tác giả Schiffer⁽⁷⁾ chúng tôi không sử dụng buồng tiêm trong tối thiểu 48h sau khi đặt.

Biến chứng muộn quan trọng hơn nhiều vì đó là nguyên nhân chính dẫn đến việc lấy bỏ buồng tiêm.

Nhiễm trùng vẫn là biến chứng muộn chính yếu. Theo các nghiên cứu, tỷ lệ nhiễm trùng được báo cáo khác biệt nhau và có thể lên đến 31%⁽⁷⁾. Trong nghiên cứu này, thời gian theo dõi còn ngắn (ngắn nhất 06 tháng, dài nhất 1 năm), có 3,7% bệnh nhân cần lấy bỏ buồng tiêm do nhiễm trùng (sốt khi sử dụng buồng tiêm) hay tắc nghẽn (sau 3 tháng sử dụng).

Bảng 9. Biến chứng muộn

	Số ngày sử dụng	Nhiễm trùng	Thuyên tắc tĩnh mạch sâu	Tắc nghẽn
Bothe ⁽³⁾	90	1,0/1000	0,6/1000	-
Lokich ⁽⁶⁾	127	0,6/1000	1,2/1000	-
Harvey ⁽⁵⁾	330	0,4/1000	0,3/1000	-
Freytes	305	0,2/1000	0,3/1000	0,4/1000
Torramade ⁽⁹⁾	277	0,2/1000	0,1/1000	0,2/1000
Biffi ⁽²⁾	180	0,16/1000	0,06/1000	-
Wolasker ⁽¹⁰⁾	353	0,23/1000	0,07/1000	0,06/1000

Chẩn đoán nhiễm trùng thường dựa vào biểu hiện lâm sàng. Nếu có dấu hiệu sưng hay nóng đỏ đau tại vị trí đặt buồng tiêm thì việc chẩn đoán sẽ dễ dàng. Tuy nhiên, theo Wolasker, 62,7% trường hợp bệnh nhân chỉ có sốt mà không có biểu hiện tại chỗ. Hầu hết tác giả đều cho rằng cấy máu ngoại biên và cấy máu từ buồng tiêm có độ nhạy thấp. Chính lý do này, biểu hiện lâm sàng là dấu hiệu chính để quyết định lấy bỏ buồng tiêm. Trong một số trường hợp, các tác giả đề nghị dùng kháng sinh cho những bệnh nhân không có dấu nhiễm trùng nặng. Theo Sotir, tỷ lệ bảo tồn catheter lên đến 60 - 80%.

Chúng ta có thể chia biến chứng muộn không nhiễm trùng quan trọng nhất thành tắc nghẽn và viêm tắc tĩnh mạch sâu. Theo các tác giả De Gicco, biến chứng này dao động rất nhiều từ 7% đến 50%. Còn theo Wolasker, biến chứng này gặp trong 4,8% với 0,06 tắc nghẽn và 0,07 viêm tắc tĩnh mạch sâu trên 1000 ngày sử dụng catheter. Biểu hiện lâm sàng của viêm tắc tĩnh mạch sâu dựa trên phù, đau, tuần hoàn bàng hệ ở chi. Xử trí bảo tồn nội khoa với thuốc chống đông khi catheter còn thông. Trong trường hợp tắc nghẽn thì dùng tiêu sợi huyết.

KẾT LUẬN

Qua 54 trường hợp bệnh nhân ung thư được đặt buồng tiêm dưới da dưới hướng dẫn siêu âm thực hiện tại BVUB từ 01/10/2018 đến 31/03/2019 và theo dõi đến 09/2019, chúng tôi nhận thấy: Thời gian phẫu thuật trung bình 31 phút, tất cả đều có thể tiếp cận bằng tĩnh mạch hầu, kỹ thuật Seldinger với 1,9% có biến chứng sớm là phù do truyền dịch ngay sau khi đặt và 3,7% cần lấy bỏ buồng tiêm trong thời

gian theo dõi do nhiễm trùng hay tắc nghẽn. 74,1% bệnh nhân còn sống với buồng tiêm còn sử dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ballurini C, Intra M, Pisani Ceretti A et al (1999), Complication of subcutaneous infusion port in the general oncology population, Oncology. 56 (2), 97 - 102.
2. Biffi R, de Braud F, Orsi F et al. Totally implantable central venous access ports for long term chemotherapy: A prospective study analyzing complications and costs of 333 devices with a minimum follow up of 180 days. Ann Oncol. 1998 (7): 767 - 73.
3. Bothe A, Piccionne W, Ambrosino J et al. Implatable central venous access system. Am J Surg. 1984: 147 (4): 456 - 9.
4. De Gicco M, Matovic M, Ballesteri I et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long term silastic catheter: A prospective study. Thrombo Res. 1997: 86 (2) 101 - 13.
5. Harvey W, Pick T, Reed K et al. A prospective evaluation of the port a cath implantable venous access system in chronically ill adults and children. Surg Gynecol Obster. 1989: 169 (6): 495 - 500.
6. Lokich J, Bothe A, Benotti et al. Complication and management of implanted venous access catheters. J Clin Oncol. 1985: 3 (5) 710 - 7.

7. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, Gorman M, Ligibel J, Mansfield P, Levine M. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1; 31(10): 1357 - 70.
8. Sotir MJ, Lewis C, Bisher EW et al. Epidemiology of device-associated infections related to a long term implantable vascular access device. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 20 (3): 187 - 91.
9. Torramade J, Gienfuegos J, Hernandez J et al. The complication of central veinous access system: a study of 218 patients. *Eur J Surg*. 2003; 159 (6 - 7) 323 - 7
10. Wolasker N, Yazbek G, Nishinari K et al. Totally implantable venous catheters for chemotherapy: experience in 500 patients. *Sao Paulo Med J*. 2004; 122 (4): 147 - 51.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT U MÀNG NÃO VÒM SỌ TẠI BỆNH VIỆN K

NGUYỄN MINH THUẬN¹, NGUYỄN ĐỨC LIÊN², LÊ VĂN QUẢNG³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả lâm sàng, đặc điểm hình ảnh và kết quả phẫu thuật u màng não vòm sọ.

Phương pháp nghiên cứu: Vừa hồi cứu vừa tiến cứu 37 hồ sơ bệnh án của người bệnh u màng não vòm sọ được chẩn đoán và phẫu thuật tại khoa Ngoại thần kinh Bệnh viện K Tân Triều năm 6/2017 - 6/2019.

Kết quả: Tỷ lệ nam/nữ là 1/2,4, tập trung ở nhóm tuổi trên 60 chiếm 40,5%. Triệu chứng chủ yếu là đau đầu (86,5%), động kinh (37,8%), yếu chi (24,3%), u màng não ở vị trí đỉnh chiếm tỷ lệ cao nhất (32,4%). Kích thước của u: Nhỏ hơn 3cm (27%), từ 3 - 6cm (56,8%), trên 6cm (16,2%). Kết quả phẫu thuật: 91,9% lấy được toàn bộ u, 8,1% lấy gần hết u. Biến chứng sau mổ (10,8%): 2 trường hợp phù não sau mổ, 1 trường hợp rò dịch não tủy, 1 trường hợp nhiễm trùng da vết mổ, không có người bệnh tử vong.

Kết luận: U màng não vòm sọ diễn biến từ từ nên tuổi phát hiện bệnh thường trên 60 tuổi, kích thước u lớn (3 - 6cm). Phẫu thuật lấy hết u chiếm 91,9% trường hợp.

Từ khóa: U màng não vòm sọ.

SUMMARY

Results of surgery treatment convexity meningiomas at K Hospital

Objective: Describe clinical, radiology features and the surgical results of convexity meningiomas. **Materials and methods:** Retrospective and prospective study of 37 patients with convexity meningiomas who were diagnosed and neurosurgical treatment at department of neurosurgery, K hospital from 6/2017 to 6/2019.

Results: Mean age at diagnosis $56 \pm 11,2$; male/female = 1/2,4. Clinical features: headache (86,5%); seizures (37,8%); motor weak (24,3%). Tumor dimension: less than 3cm (27%); 3 - 6cm (56,8%) and more than 6cm (16,2%). The surgical results: 91,9% patients were radical removed of the tumor; subtotal removed was archived in 8,1%. Complications (10,8%): 2 patient with cerebral edema, 1 patient with cerebrospinal fluid leakage and 1 patient with scalp infection, mortality 0%.

Conclusions: Convexity meningiomas were the progressive lesions with the diagnosed age was more than 60 years when the tumors were big size (3 - 6cm). Total removed with microneurosurgery was archived in 91,9%.

Key word: Convexity meningiomas.

ĐẶT VẤN ĐỀ

U màng não vòm sọ định nghĩa là u của vùng trên lều mà điểm bám của nó nằm trên vùng màng cứng bao phủ vùng lồi của bán cầu đại não và chiếm tỉ 20% các loại u màng não nội sọ^[1]. Phân loại đầu tiên của u màng não vòm sọ do giáo sư Cushing lập ra bao gồm vùng thái dương, vùng trán, vùng cạnh đường giữa, vùng đỉnh, vùng chẩm. Tiên lượng của cuộc phẫu thuật còn tùy thuộc mức độ xâm lấn của u vào các cấu trúc quan trọng. Việc phẫu thuật

điều trị loại u này thường dễ dàng hơn u màng não ở vị trí khác do đường vào khối u rộng rãi, ranh giới với nhu mô não lành thường rõ ràng nên khả năng cắt bỏ triệt để khối u cao hơn, đặc biệt trong giai đoạn sớm, đây là loại UMN mà khả năng lấy toàn bộ u bằng phẫu thuật rất cao 89 - 94%^[1]. Tại Khoa Ngoại Thần kinh bệnh viện K Tân Triều, chúng tôi phẫu thuật theo Simpson lấy u dưới kính vi phẫu cho 37 bệnh nhân được chẩn đoán là u màng não vòm sọ. Để cập nhật tình hình điều trị căn bệnh này,

¹ ThS.BSNT. Trường Đại học Y Hà Nội

² BS. Bệnh viện K

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

Chúng tôi thực hiện đề tài nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và kết quả phẫu thuật u màng não vòm sọ tại bệnh viện K Tân Triều năm 2017 - 2019.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

37 bệnh nhân được chẩn đoán u màng não vòm sọ, điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại Thần kinh Bệnh viện K Tân Triều 6/2017 - 6/2019.

Phương pháp nghiên cứu và xử lý số liệu

Nghiên cứu mô tả lâm sàng cắt ngang không đối chứng, hồi cứu và tiến cứu.

Lập bệnh án mẫu nghiên cứu, sau đó nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS.

KẾT QUẢ

Tuổi và giới

Bảng 1. Phân bố độ tuổi khi được chẩn đoán

Tuổi	Số BN	Tỷ lệ %
≤ 30	1	2,7
31 - 40	2	5,4
41 - 50	8	21,6
51 - 60	11	29,7
≥ 61	15	40,5

Nhận xét: Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 56,0 ± 11,2 (thay đổi từ 29 - 77 tuổi). Nhóm 37 bệnh nhân của chúng tôi có 26 bệnh nhân nữ (70,3%), 11 bệnh nhân nam (29,7%), tỷ lệ nam/nữ là 1/2,4.

Triệu chứng lâm sàng

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng khi chẩn đoán

Triệu chứng lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Đau đầu	32	86,5
Nôn	4	10,8
Nhìn mờ	4	10,8
Động kinh	14	37,8
Liệt vận động	9	24,3
Rối loạn cảm giác	6	16,2
Rối loạn ý thức	5	13,5
Rối loạn ngôn ngữ	1	2,7
Sờ thấy khối vùng đầu	2	5,4
Không triệu chứng	2	5,4
Tổng số	37	100

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng đau đầu là triệu chứng chiếm tỷ lệ cao nhất (86,5%), sau đó là động kinh chiếm 37,8%, và yếu chi chiếm 24,3%. Một số triệu chứng khác ít phổ biến hơn là rối loạn tri giác (13,5%), mờ mắt (10,8%), nôn (10,8%).

Chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3. Vị trí của khối u màng não

Vị trí u trên phim CHT	Số BN	Tỷ lệ %
Trán	11	29,7
Thái Dương	6	16,2
Đỉnh	12	32,4
Chẩm	8	21,6
Tổng số	37	100

Bảng 4. Kích thước của khối u màng não

Kích thước u	Số BN	Tỷ lệ %
< 3cm	10	27
3 - 6cm	21	56,8
> 6cm	6	16,2
Tổng số	37	100%

Nhận xét: Kích thước u từ 3 - 6cm chiếm tỷ lệ cao nhất (56,8%). U màng não đỉnh chiếm tỷ lệ nhất trong nghiên cứu của chúng tôi (32,4%).

Bảng 5. Đặc điểm phẫu thuật lấy u

Lấy bỏ u	Số BN	Tỷ lệ %
Độ I	31	83,8
Độ II	3	8,1
Độ III	3	8,1
Độ IV, V	0	0
Tổng số	37	100

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 5), 34/37 bệnh nhân được phẫu thuật lấy bỏ u hoàn toàn (độ I, II theo Simpson) với tỷ lệ 91,9%.

Bảng 6. Kết quả lâm sàng sau phẫu thuật

Lâm sàng khi ra viện	Số BN	Tỷ lệ %	P (so với lúc vào viện)
Đau đầu	1	2,7	< 0.001
Động kinh	1	2,7	< 0.001
Liệt vận động	3	8,1	0.07
Rối loạn cảm giác	2	5,4	0.219

Nhận xét: Khi ra viện các triệu chứng lâm sàng đều cải thiện rất rõ rệt so với lúc vào viện, đặc biệt là triệu chứng đau đầu và động kinh ($p < 0.001$). Triệu chứng rối loạn ý thức sau mổ cải thiện tốt mổ. 3 bệnh nhân liệt vận động, 2 bệnh nhân rối loạn cảm giác và động kinh sau mổ đều đã có triệu chứng trên từ trước mổ, sau mổ triệu chứng được cải thiện nhiều nhưng chưa hồi phục hoàn toàn.

BÀN LUẬN

Tuổi và giới

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi phân bố từ 29 - 77, độ tuổi trung bình là $56 \pm 11,2$. Nhóm tuổi thường gặp nhất trong độ tuổi trên 60 (40,5%).

Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu của Jorge E. Alvernia^[2], Phạm Hoàng Anh^[3], cao hơn so với tác giả Dương Đại Hà^[4].

Trong hầu hết các báo cáo, với bệnh lý u màng não tỷ lệ nữ/nam dao động từ 2/1 - 3/1^[5]. Jorge E. Alvernia^[2] thông báo có 29% nam và 91% nữ (nữ/nam = 2,4/1); báo cáo của Dương Đại Hà với 204 bệnh nhân công bố tỷ lệ nữ/nam 1,8/1^[4]. Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nữ/nam là 2,4/1. Hầu hết các nghiên cứu đều có chung một nhận định là u màng não gặp ở nữ nhiều hơn nam.

Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của u màng não vòm sọ khá biến đổi, phụ thuộc vào vị trí, kích thước. Với các u nằm ở vòm sọ vùng trán, triệu chứng thường âm thầm, kéo dài và biểu hiện chính khi được chẩn đoán là những thay đổi về tâm thần, nhận thức.

Phát hiện sớm triệu chứng của u màng não là yếu tố quan trọng liên quan tới điều trị bệnh. Tuy nhiên, bệnh thường không có biểu hiện bất thường nhiều. Triệu chứng chỉ xuất hiện khi khối u đã lớn và cần phẫu thuật loại bỏ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau đầu là triệu chứng thường gặp nhất (86,5%), tiếp đến là động kinh (37,8%) và liệt vận động (24,3%). Andrew P. Morokoff và cộng sự^[6] thông báo triệu chứng thường gặp nhất đau đầu (39%), sau đó là co giật (20%), Jorge E. Alvernia^[2] cũng công bố kết quả tương tự như trên, có 39% số bệnh nhân bị đau đầu, 30% số bệnh nhân có triệu chứng động kinh.

Chẩn đoán hình ảnh

U màng não vòm sọ ở vùng trán là hay gặp nhất, trong nghiên cứu của Morokoff u ở vị trí này chiếm đến 53%^[6], còn theo Alvernia u màng não vòm sọ vùng trán chiếm 38%. Phạm Hoàng Anh công bố tỷ lệ u màng não vòm sọ chiếm tỷ lệ 51%^[3].

Nghiên cứu của chúng tôi trên 37 bệnh nhân, u nằm ở vị trí đỉnh là hay gặp nhất.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước u màng não hay gặp nhất 3 - 6cm (56,8%). Phạm Hoàng Anh (2014) cũng cho kết quả tương tự với u có kích thước 3 - 6cm chiếm 51%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của Dương Đại Hà là 50,6%^[4]

Đặc điểm phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 5), 34/37 bệnh nhân được phẫu thuật lấy bỏ u hoàn toàn (độ I, II theo Simpson) với tỷ lệ 91,9%. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của B.F.Hasseleid^[1] là 92,4% và của Dương Đại Hà^[4] là 87,9%, Jorge E. Alvernia là 91%^[2], N. Sanai 2010 là 87%^[7]. Còn 3 bệnh nhân còn lại không được phẫu thuật lấy được toàn bộ u là do khi đến viện khối u đều đã lớn, kích thước trên 6cm, có 1 phần chân u bám vào liềm đại não ăn vào các mạch máu lớn, tĩnh mạch cầu quan trọng hoặc xâm lấn vào các vùng chức năng quan trọng, đặc biệt là vùng vận động.

Biến chứng phẫu thuật

Biến chứng sau phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,8% (4 trường hợp).

Có 2 trường hợp phù não sau mổ, 1 trường hợp hợp được mổ lại ngay trong ngày vì có cả rối loạn ý thức, 1 trường hợp chỉ cần điều trị nội khoa tích cực, và đều ổn định khi ra viện. 1 trường hợp có rò dịch não tủy sau mổ, bệnh nhân được chọc dẫn lưu thất lưng và điều trị nội, khi ra viện không còn tình trạng rò dịch. 1 trường hợp bị nhiễm trùng vết mổ, điều trị kháng sinh và thay băng rửa vết thương.

Tỷ lệ biến chứng sau mổ của chúng tôi thấp hơn so với Peter Black^[8], tương đương với nghiên cứu của Dương Đại Hà^[4], Andrew P. Morokoff^[6], N. Sanai^[7].

KẾT LUẬN

U màng não vòm sọ gặp chủ yếu người lớn, trong độ tuổi trên 60 (40,5%). Triệu chứng thường gặp nhất là đau đầu (86,5%), động kinh (37,8%), các triệu chứng liệt vận động (24,3%). Chẩn đoán với chụp cộng hưởng từ là các lựa chọn ưu tiên. Phần lớn các u khi được phát hiện đã có kích thước lớn (77% có đường kính trên 3cm). Điều trị vi phẫu thuật lấy bỏ toàn bộ khối u được thực hiện ở 91,9% số bệnh nhân, có 10,8% biến chứng, không có nào trường hợp. Triệu chứng lâm sàng hầu hết được cải thiện sau mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hasseleid B.F., Meling T.R., Rønning P. và cộng sự. (2012). Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J Neurosurg*, 117(6), 999 - 1006.
2. Alvernia J.E., Dang N.D., và Sindou M.P. (2011). Convexity meningiomas: study of recurrence factors with special emphasis on the cleavage plane in a series of 100 consecutive patients. *J Neurosurg*, 115(3), 491 - 498.
3. Phạm Hoàng Anh (2014), Kết quả điều trị phẫu thuật u màng não vòm sọ ứng dụng hệ thống định vị thần kinh, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Dương Đại Hà (2012), Nghiên cứu chẩn đoán, kết quả phẫu thuật và yếu tố tiên lượng u màng não tại Bệnh viện Việt - Đức, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Pamiir M.N., Black P.M., và Fahlbusch R. (2010), Meningiomas: A Comprehensive Text, Saunders/Elsevier.
6. Morokoff A.P., Zauberman J., và Black P.M. (2008). Surgery for Convexity Meningiomas. *Neurosurgery*, 63(3), 427 - 434.
7. Sanai N., Sughrue M.E., Shangari G. và cộng sự. (2010). Risk profile associated with convexity meningioma resection in the modern neurosurgical era. *J Neurosurg*, 112 (5), 913 - 919.
8. Black P., Kathiresan S., và Chung W. (1998). Meningioma surgery in the elderly: a case - control study assessing morbidity and mortality. *Acta Neurochir (Wien)*, 140(10), 1013 -1016; discussion 1016 - 1017.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ LYMPHÔM KHÔNG HODGKIN AMIDAN GIAI ĐOẠN SỚM VỚI PHÁC ĐỒ CÓ RITUXIMAB

NGUYỄN THỊ TRANG DUNG¹, PHAN MINH CHÂU¹, NGUYỄN HỒNG HẢI², LƯU HÙNG VŨ³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị LKH amidan (LKH ANP) với phác đồ hóa trị có sử dụng rituximab qua tỉ lệ đáp ứng, tỉ lệ sống còn toàn bộ, tỉ lệ sống còn không bệnh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 68 bệnh nhân LKH ANP được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Ung Bướu từ 01/01/2014 đến 31/06/2015.

Kết quả: Tỉ lệ đáp ứng điều trị của nhóm có rituximab cao hơn hẳn nhóm không có rituximab với đáp ứng hoàn toàn là 80,6% so với 48,6%. Sống còn toàn bộ cũng cao hơn ở nhóm có rituximab với 100% so với 71,8% đạt được ý nghĩa thống kê, $p = 0,02 < 0,05$. Sống còn không bệnh 3 năm ở nhóm có rituximab với 100% cũng cao hơn so với nhóm không rituximab 71,8% có ý nghĩa thống kê, $p = 0,012 < 0,05$. Trong nhóm có sử dụng rituximab các yếu tố sau có ảnh hưởng tốt đến tiên lượng sống còn toàn bộ 3 năm gồm: tuổi < 60, không triệu chứng B, tuân thủ liệu trình tốt, đáp ứng hoàn toàn sau hóa trị, IPI thấp (0 - 1), LDH, β 2M máu trước hóa trị bình thường, KPS >80. Tuy nhiên những yếu tố này chưa là yếu tố tiên lượng độc lập. Nhìn chung độc tính trong nhóm hóa trị có rituximab cũng tương đương với độc tính trong nhóm hóa trị không rituximab. Đa số bệnh nhân nhóm có rituximab dung nạp và tuân thủ liệu trình khá tốt (83,9 %).

Kết luận: Về điều trị LKH ANP có CD20(+), phối hợp rituximab với hóa trị để tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị, sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh.

Từ khóa: Lymphôm không Hodgkin amidan nguyên phát, rituximab.

ABSTRACT

Evaluation to responsive treatment of primary non Hodgkin lymphoma amidan with rituximab at HCM city Oncology Hospital

Purpose: to determine the responsive treatment primary non Hodgkin lymphoma amidan with rituximab, the overall survival 3 years, the disease free survival 3 years.

Materials and methodes: Sixty - eight patients with primary non Hodgkin lymphoma amidan treated at the HCM City Oncology Hospital from January 2014 to June 2015 were analyzed retrospectively.

Result: Responsive Treatment rates with rituximab were higher than those without rituximab (80.6% versus 48.6%). The overall survival was also higher in the rituximab group with 100% vs 71.8% ($p = 0.02$). The disease free survival in the rituximab group was 100% higher than the non-rituximab group 71.8% ($p = 0.012$). In general, rituximab toxicity is equivalent to toxicity in the non - rituximab group.

Conclusions: Non Hodgkin lymphoma amidan has a CD20(+), which combines rituximab with chemotherapy to increase the rate of therapeutic response, overall survival, disease free survival.

Keywords: Non Hodgkin lymphoma amidan, rituximab.

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

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

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm không Hodgkin là nhóm bệnh lý tăng sinh tế bào lymphô ác tính với các biểu hiện lâm sàng đa dạng, có khuynh hướng lan tràn sớm và đáp ứng điều trị khác nhau. Trong số các lymphôm ngoài hạch, vị trí đường tiêu hóa thường gặp nhất (12 - 37%), kể đến là vùng đầu cổ (10 - 20%). Khoảng hơn phân nửa trường hợp LKH đầu cổ là lymphôm vòng Waldeyer trong đó vị trí amidan chiếm tỷ lệ 40-50%^[46,31]. LKH amidan nguyên phát (LKH ANP) là lymphôm có tổn thương tại amidan, có thể kèm theo hạch vùng tương ứng, thường bệnh ở giai đoạn I-II^[9] là giai đoạn sớm. Chẩn đoán dựa vào kết quả sinh thiết sang thương amidan hay sinh thiết trọn hạch vùng kèm hóa mô miễn dịch (HMMD), trong đó 70 - 90% trường hợp là lymphôm dòng tế bào B và đa số là lymphôm tế bào B lớn lan tỏa. Cách điều trị dựa theo mô bệnh học và giai đoạn bệnh. Chúng ta có thể hóa trị đơn thuần, hoặc phối hợp hóa xạ trị cho bệnh giai đoạn sớm. Năm 1997, rituximab^[88,92] - một kháng thể đơn dòng kháng CD20, được FDA chấp thuận trong điều trị LKH loại tế bào B mở ra một kỷ nguyên mới trong điều trị. Từ tháng 12/2006, BVUB bắt đầu sử dụng rituximab phối hợp hóa trị trên bệnh nhân LKH, CD20(+) và kết quả rất khả quan qua nhiều nghiên cứu được thực hiện tại đây. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu về LKH ANP nào được thực hiện để đánh giá tỉ lệ đáp ứng điều trị khi sử dụng rituximab phối hợp với hóa trị. Nên câu hỏi đặt ra là: tình hình điều trị LKH ANP trong thời đại có rituximab tại BVUB TP. HCM như thế nào? Vì thế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để khảo sát về đáp ứng điều trị của LKH ANP, đặc biệt khi điều trị phối hợp rituximab, nhằm rút ra kinh nghiệm cho việc điều trị loại bệnh lý này.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu chính

Đánh giá kết quả điều trị LKH ANP với phác đồ hóa trị có sử dụng rituximab qua tỷ lệ đáp ứng, tỉ lệ sống còn toàn bộ, tỉ lệ sống còn không bệnh, tỉ lệ sống còn bệnh không tiến triển 3 năm.

KẾT QUẢ

Trong 2 năm 2014 - 2015 có tất cả 1197 bệnh nhân LKH, trong đó có 88 bệnh nhân LKH ANP giai đoạn sớm. Từ nhóm này chúng tôi chọn được 31 trường hợp hóa trị R-CHOP/CEOP (nhóm có rituximab (R)) thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, còn lại chọn ngẫu nhiên hệ thống 37 trường hợp hóa trị CHOP/CEOP (nhóm không rituximab). Hồi cứu toàn bộ hồ sơ 68 trường hợp chúng tôi thu được kết quả sau:

Mục tiêu phụ

Khảo sát một số yếu tố lâm sàng và bệnh học được cho là liên quan đến tiên lượng bệnh.

Khảo sát độc tính của điều trị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân được chẩn đoán xác định LKH amidan tại khoa Nội 2 - BVUB TPHCM từ 01/01/2014 - 31/6/2015.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân LKH ANP mới được chẩn đoán xác định dựa vào mô bệnh học, HMMD CD20(+), hóa trị CHOP/CEOP ± R.

Giai đoạn bệnh là giai đoạn IE hay IIE theo Ann Arbor.

Bệnh nhân đồng ý điều trị.

Amidan là vị trí tổn thương đầu tiên hay là nơi biểu hiện chính.

Không có bệnh lý hạch đồng thời trừ sự hiện diện hạch cổ cùng bên với amidan tổn thương.

Tiêu chuẩn loại trừ

Giai đoạn bệnh là giai đoạn III hay IV.

Có hạch nách, hạch bẹn, hạch ổ bụng.

Xâm nhập hệ thần kinh trung ương/ chuyển dạng bạch cầu lymphô cấp.

Có bệnh nội khoa nặng kèm theo.

Bệnh LKH ANP tái phát.

LKH ANP loại GPB là tế bào T.

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả, dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Khảo sát xác suất sống còn toàn bộ 3 năm và xác suất sống còn không bệnh 3 năm bằng phương pháp Kaplan - Meier. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian tái phát và sống còn được kiểm định bằng phép kiểm Log - rank.

Dịch tể học và lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm dịch tể và lâm sàng

Đặc điểm	Nhóm có R Số ca (%)	Nhóm không R Số ca (%)	
Tuổi			
Trung bình	53	52	
< 40 tuổi	5 (16,1)	7 (18,9)	P = 0,8
40-60 tuổi	16 (51,6)	20 (54,1)	
> 60 tuổi	10 (32,3)	10 (27,0)	
Giới			
Nam	15 (48,4)	18 (48,6)	P = 0,9
Nữ	16 (51,6)	19 (51,4)	
Nơi cư ngụ			
TP. HCM	06 (19,4)	07 (18,9)	P = 0,4
Tỉnh	24 (77,4)	37 (81,1)	
Campuchia	01 (3,2)	00 (00)	
Thời gian khởi bệnh			
< 4 tháng	26 (83,9)	24 (64,9)	P = 0,07
≥ 4tháng	05 (16,1)	13 (35,1)	
Lý do vào viện			
Hạch cổ to	10 (32,3)	13 (35,1)	P = 0,06
Đau họng	07 (22,6)	03 (8,1)	
Nuốt vướng	09 (29,0)	14 (37,8)	
Amiđan to	04 (12,9)	07 (18,9)	
Khác	01 (3,2)	00 (00)	
Triệu chứng B	14 (45,2)	22 (59,5)	P = 0,2
Hội chứng đi kèm			
Chèn ép khó thở	4 (12,9)	5 (13,5)	P = 0,2
Không khó thở	27(87,1)	32(86,5)	
Chỉ số hoạt động cơ thể			
≥ 80	30 (96,8)	34(91,9)	P = 0,3
< 80	1 (3,2)	3 (9,1)	

Cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm cận lâm sàng

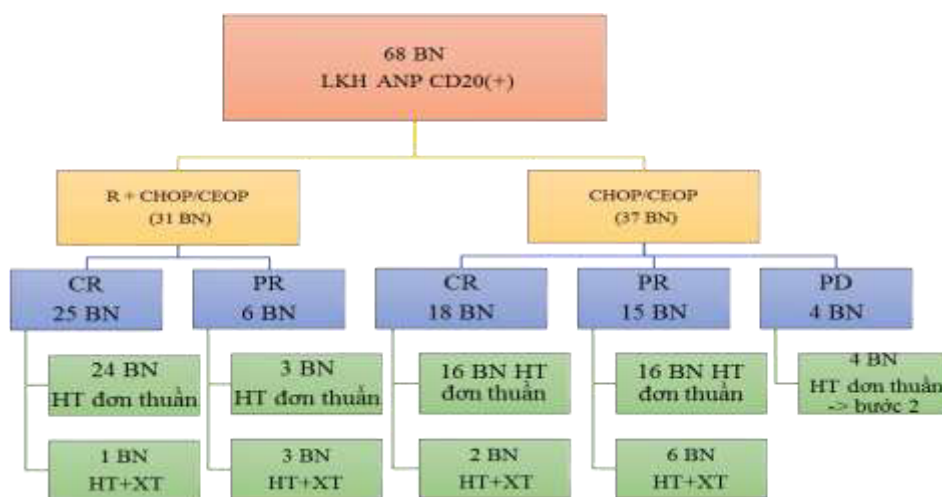
Đặc điểm	Nhóm có R Số TH (%)	Nhóm không R Số TH (%)	Giá trị p
LDH tăng	14 (45,2)	24 (64,9)	P = 0,08
β 2M tăng	2 (6,5)	7 (18,4)	P = 0,1
Hemoglobin			
Bình thường	27 (87,1)	32 (86,5)	P = 0,5
Giảm	04 (12,9)	05 (13,5)	

HUYẾT HỌC - TỔNG QUÁT

Bạch cầu			
Bình thường	27 (87,1)	33 (89,2)	
Tăng	04 (12,9)	04 (10,8)	
Giảm	00 (000)	00 (000)	P = 0,6
Tiểu cầu			
Bình thường	29 (93,5)	30 (83,3)	
Tăng	01 (3,2)	05 (13,9)	P = 0,3
Giảm	01 (3,2)	01 (02,8)	
HBsAg (+)	1 (3,2)	5 (13,5)	P = 0,1
Anti HCV (+)	1 (3,2)	0 (0)	P = 0,2
CT scan đầu cổ			
Amiđan	1 (03,2)	00,0	
Amiđan + hạch cổ	25 (80,6)	78,4	P = 0,4
Amiđan lan rộng	05(16,2)	21,6	
PP sinh thiết			
Bám sinh thiết	16 (51,6)	19 (51,4)	
Sinh thiết 1 phần	9 (29,0)	11 (29,7)	P = 0,9
Sinh thiết trọn	6 (19,4)	7 (18,9)	
Vị trí sinh thiết			
Amiđan	25 (80,6)	32 (86,5)	P = 0,3
Amiđan+ hạch cổ	6 (19,4)	5 (13,5)	
Nội soi tại mũi họng có tổn thương	31 (100)	37 (100)	
Tủy đồ bình thường	31 (100)	37 (100)	

Phương pháp điều trị

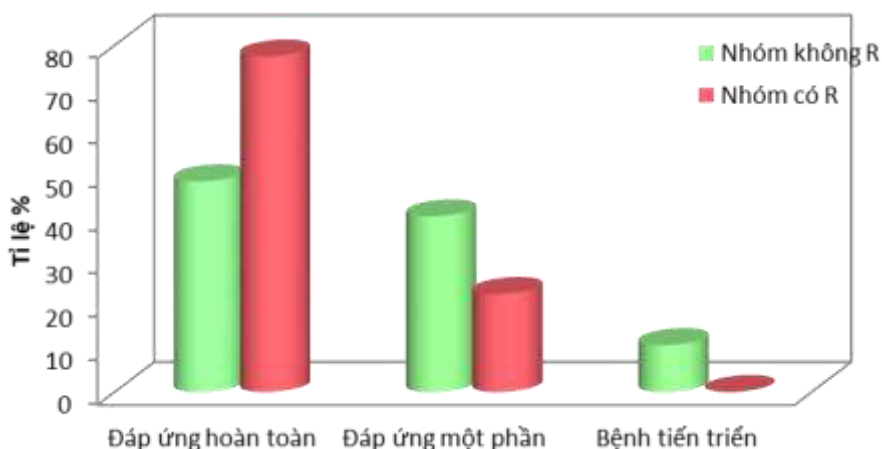
Biểu đồ 1. Tóm tắt tình hình điều trị 68 bệnh nhân LKH ANP



Hóa trị

Đáp ứng điều trị

Biểu đồ 2. Đáp ứng hóa trị sau 6 chu kỳ



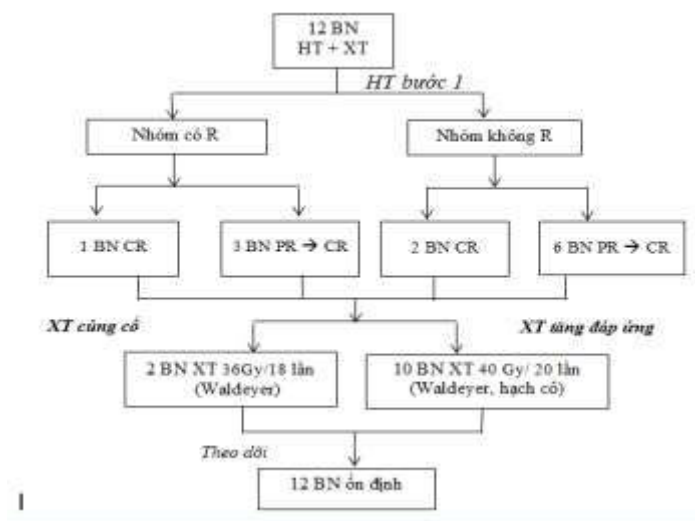
Độc tính hóa trị

Bảng 3. Tỷ lệ độc tính hóa trị của LKH ANP

Đặc Điểm	Nhóm Có R Số TH (%)	Nhóm Không R Số TH (%)
Giảm bạch cầu hạt độ 4	6 (19,35)	7 (18,9)
Giảm Hb độ 3	4 (12,9)	4 (10,8)
Giảm tiểu cầu độ 4	2 (6,5)	2 (5,4)
Giảm 3 dòng	5 (16,1)	5 (13,5)

Xạ trị

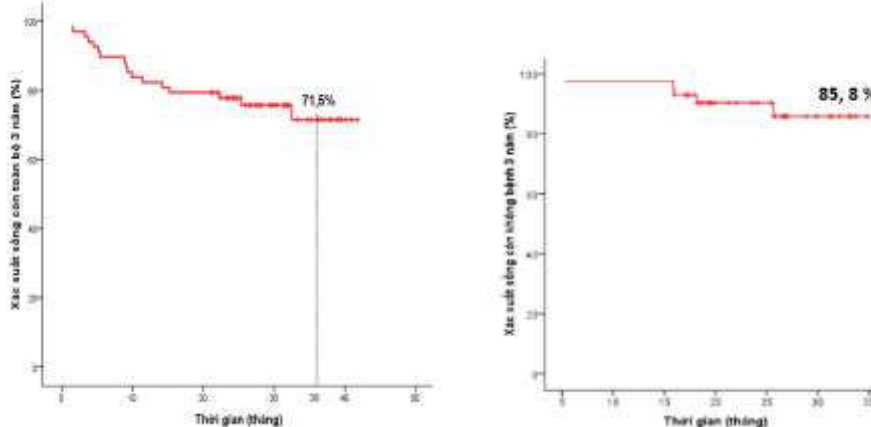
Biểu đồ 3. Tình hình xạ trị của 12 bệnh nhân trong nghiên cứu



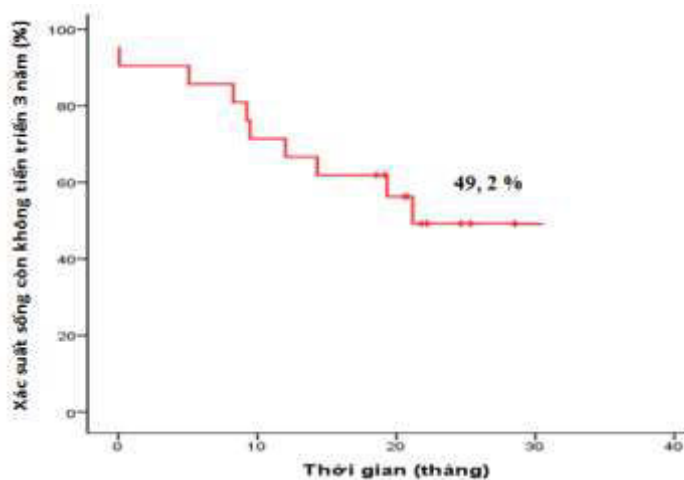
Bảng 4. Tỷ lệ mục đích xạ trị, trường chiếu, liều xạ

Xạ trị	Số TH (%)
Mục đích	
Phối hợp giai đoạn sớm	03 (75)
Tổn thương còn sót	09 (25)
Trường chiếu	
Khu trú vòng Waldeyer	02 (26,7)
Hạch và vòng Waldeyer	10 (83,3)
Liều xạ	
36Gy/18 lần	02 (83,3)
40Gy/20 lần	10 (26,7)

Theo dõi sống còn



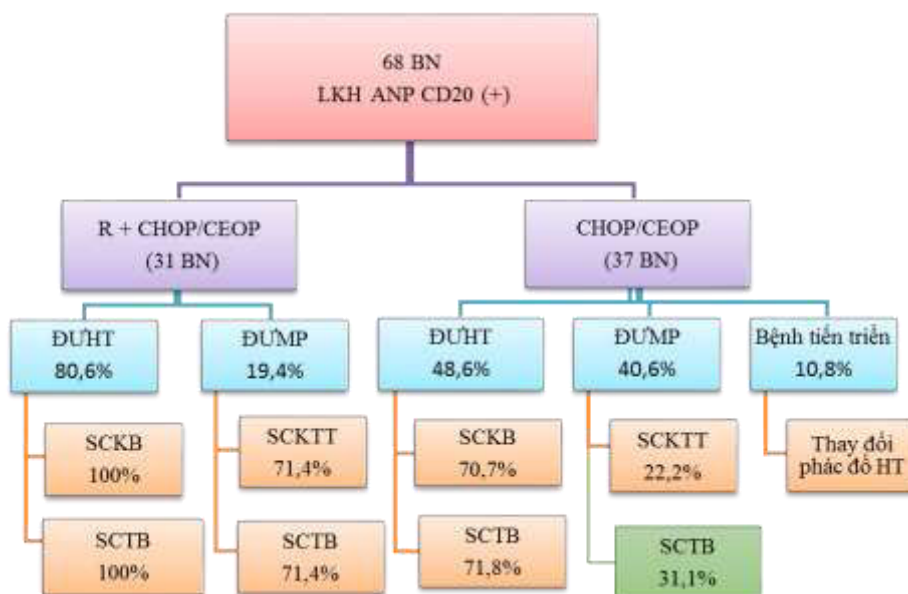
Biểu đồ 4. Sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh của LKH ANP



Biểu đồ 5. Sống còn không tiến triển 3 năm của LKH ANP

Bảng 5. Tỷ lệ đáp ứng điều trị

	NHÓM CÓ R	NHÓM KHÔNG R	GIÁ TRỊ P
Đáp ứng hoàn toàn	80,6%	48,6%	
Đáp ứng một phần	19,4%	40,6%	<i>p=0,026</i>
Bệnh tiến triển	00,0%	10,8%	



Biểu đồ 6. Kết quả điều trị của LKH ANP

Bảng 6. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ của LKH ANP

Yếu tố liên quan	Tỷ lệ %	P
LDH		
• Tăng	81,2%	0,4
• Bình thường	94,1%	
β2M		
• Tăng	50,0%	0,02
• Bình thường	96,6%	
KPS		
• >80	96,7%	0,000
• <80	00,0%	
Đủ liệu trình HT		
• Đủ	100%	0,001
• Không	60,0%	
Đáp ứng sau HT		
• CR	100%	0,003
• PR	66,7%	

Bảng 7. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn bệnh không tiến triển của LKH ANP

Yếu tố liên quan	Tỉ lệ %	P
LDH		
• Tăng	77,4%	0,4
• Bình thường	94,1%	
β2M		
• Tăng	50,0%	0,04
• Bình thường	88,5%	
KPS		
• >80	75,0%	0,000
• <80	00,0%	
Đủ liệu trình HT		
• Đủ	100%	0,001
• Không	60,0%	
Đáp ứng sau HT		
• CR	100%	0,003
• PR	66,7%	

BÀN LUẬN

Đặc điểm dịch tễ

Theo tổng kết này, tỉ lệ LKH ANP trong LKH chung là 7,3%. Theo y văn, tỷ lệ LKH ANP rất thay đổi, từ khoảng 2,5% đến 7,8% tùy nghiên cứu ở các khu vực khác nhau.

Bảng 8. Tỉ lệ LKH ANP theo y văn

Tác giả	Địa phương và thời gian	Số BN LKH chung	LKH ANP	
			n	%
Freeman C., 1972	100 bệnh viện ở Hoa Kỳ, 1950-1960	8.767	394	4,2
Economopoulos T., 1996	Athens, Hy Lạp, không rõ năm	318	15	4,6
Gurney K.A., 2002	DCS, Anh quốc, 1986-1993	11.334	456	4,4
Hahn J.S., 1997	Đại học Yonsei, Hàn Quốc, 1988 - 1995	329	24	6,2
Gao YH., 2003	Bắc Kinh, Trung Quốc, 2001 - 2003	3.964	213	5,9
Nguyễn Anh Thơ, 2010	BV. Ung Bướu TP. HCM, 2005 - 2007	1213	30	2,4
Chúng tôi	BV. Ung Bướu TP. HCM, 2014 - 2017	1.197	88	7,3

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ LKH ANP trong LKH chung cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. Khi so sánh với nghiên cứu khác trong nước của tác giả Nguyễn Anh Thơ, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ LKH ANP trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn dù cùng được thực hiện tại BVUB TP. HCM. Nghiên cứu trên được thực hiện vào năm 2010 khi mà HMMD chưa được BVUB triển khai và tất nhiên chẩn đoán được xác lập chỉ dựa vào GPB. Sang thương amidan trong LKH ANP thường là tổn thương dưới niêm, khác với dạng sần sùi trong tổn thương của carcinôm, chính vì điều này

mà vấn đề sinh thiết đúng và đầy đủ mẫu mô để đi đến kết luận chính xác khi chỉ dựa đơn thuần vào GPB chính là hạn chế của đề tài trên. BVUB TP. HCM bắt đầu triển khai HMMD từ đầu năm 2012, đó là thuận lợi đáng kể của đề tài khi mà tất cả các BN trong nghiên cứu đều được xác lập chẩn đoán dựa vào HMMD. Có lẽ chính điểm khác biệt trên là nguyên nhân dẫn đến sự khác nhau giữa hai con số dù cùng được thực hiện tại một cơ sở.

Khi tham khảo y văn cũng như những nghiên cứu khác trên thế giới chúng tôi nhận thấy sự khác biệt trong đánh giá LKH ANP có thật sự là LKH

NHNP hay không? Sự khác biệt trên trước tiên do khác biệt về định nghĩa. Về mức độ lan tràn như thế nào thì xếp là “nguyên phát”, đa số đều thống nhất là cần có tổn thương lymphôm chính tại một cơ quan hay vị trí ngoài hạch, có thể kèm thêm hạch vùng của cơ quan hay vị trí đó (về giai đoạn, các LKH giai đoạn I_E và II_E thường được coi là LKH NHNP). Tuy nhiên, có vài vị trí chưa được thống nhất nên xếp vào nhóm “ngoài hạch” hay “hạch”. Một số tác giả không xếp các vị trí như vòng Waldeyer, lách, tuyến ức là vị trí ngoài hạch^[17,78].

Nhìn chung, hiện nay ngày càng có nhiều tác giả thống nhất coi lymphôm ở các vị trí: vòng Waldeyer, lách, tuyến ức, ruột thừa, màng Peyer là lymphôm NHNP^[5,68,21,41,43], lý do là tuy các cấu trúc hay vị trí này có tổ chức lymphô, nhưng khi chúng bị tổn thương lymphôm, việc điều trị thường cần tập trung chính vào vị trí nguyên phát đó. Điều này có nghĩa là có sự chuyển đổi khái niệm: tuy cùng ký hiệu là “E” (tổn thương E trong bảng xếp giai đoạn Ann Arbor), nhưng trước đây là “*extralymphatic*” (ngoài mô lymphô), còn hiện nay thì đa số hiểu là “*extranodal*” (ngoài hạch)^[31,81,843,39].

Đặc điểm lâm sàng

Đa số bệnh nhân vào viện vì amidan to (35,3%), hạch to (26,5%), đau họng (22%) và nuốt vướng (16,2%). Nghiên cứu Ann Hematol (2010) là một nỗ lực với sự hợp tác của 12 viện nghiên cứu ở Bắc Mỹ, Châu Âu và Châu Á nghiên cứu trên những bệnh nhân mới được chẩn đoán LKH ANP, GPB đã được đánh giá bởi các chuyên gia, nghiên cứu cung cấp một cơ sở dữ liệu tin cậy về LKH ANP trên 1.602 bệnh nhân từ năm 1990 đến 2008 cho thấy khó nuốt, nuốt đau là hai triệu chứng thường gặp chiếm 72%, hạch cổ to là 60%, trong đó bệnh bulky chiếm một tỉ lệ đáng kể với 11% trường hợp và là nguyên nhân của các hội chứng chèn ép hô hấp cấp. Các triệu chứng khác dao động từ 1% đến 7% liên quan cơ quan thâm nhiễm xung quanh như đau tai, nhìn mờ, triệu chứng liên quan thần kinh,... Hầu hết các nghiên cứu khác về LKH ANP đều cho thấy khó nuốt là triệu chứng chính đưa bệnh nhân đến bệnh viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các triệu chứng liên quan tắc nghẽn tại chỗ cũng là các lý do chính đưa bệnh nhân đến bệnh viện. Điều này hoàn toàn phù hợp với y văn. Chúng tôi ghi nhận có 14,7% bệnh nhân có hội chứng chèn ép hô hấp cấp với 4 trường hợp phải khai khí đạo cấp cứu trước điều trị ở nhóm có rituximab. So với các nghiên cứu ở Châu Âu và Bắc Mỹ, tỉ lệ này có phần cao hơn (hầu hết dưới 10%) vì đa phần bệnh nhân đến khám khi triệu chứng mới phát, tổn thương lymphôm còn nhỏ. Tuy nhiên, tỉ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi lại hoàn toàn phù hợp với các ghi nhận ở Trung Quốc nơi có nhiều điểm tương đồng

với tình hình của Việt Nam. Điều này cho thấy sự khác biệt về trình độ nhận thức bệnh và chương trình giáo dục y tế ở các khu vực trên thế giới. Chính hội chứng chèn ép hô hấp cấp là nguyên nhân khiến bệnh nhân tử vong khi chưa bắt đầu điều trị, làm suy giảm thể trạng của bệnh nhân và đặc biệt là làm trì hoãn điều trị, hiệu quả điều trị và kết quả sống còn cũng theo đó mà sụt giảm. Chính vì vậy phát hiện sớm và điều trị kịp thời hội chứng trên là vô cùng quan trọng.

Tỉ lệ hạch to trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các tác giả ở Trung Quốc nhưng có phần cao hơn các nghiên cứu ở Châu Âu và Bắc Mỹ do BN trong nghiên cứu chúng tôi đa phần có giai đoạn bệnh trễ hơn, thời gian khởi bệnh kéo dài hơn. Sự khác biệt này đến từ những chênh lệch về điều kiện kinh tế, xã hội và y tế. Với LKH ANP do tính chất xâm lấn tại chỗ trong một cấu trúc hẹp có liên hệ nhiều cơ quan khác của vùng đầu cổ nên triệu chứng nhập viện của bệnh nhân rất đa dạng từ triệu chứng thường gặp nhất đến các triệu chứng ít gặp hơn như: đau tai, nhìn mờ, triệu chứng xâm lấn các dây thần kinh. Tuy nhiên nhìn nhận lâm sàng khi bệnh nhân đến khám tại BVUB cũng chưa thật sự khách quan và chính xác vì thường bệnh nhân sẽ đến khám tại các bệnh viện tai mũi họng hoặc bệnh viện đa khoa nên không phải lúc nào bệnh cũng được nhìn nhận và điều trị đúng mức.

Đặc điểm cận lâm sàng

Theo Shipp M. và cs^[79], LDH là một yếu tố tiên lượng độc lập của bệnh, liên quan với tổng khối bướu, và là một trong những yếu tố dự hậu của LKH nói chung và LKH ANP nói riêng. β 2M là một yếu tố tiên lượng độc lập cho khả năng đáp ứng hoàn toàn cũng như xác suất sống còn không bệnh của LKH ANP^[9].

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi LDH tăng chiếm 55,9%, β 2M tăng chiếm 13,2%, phù hợp vì mẫu bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu tất cả đều ở giai đoạn trễ (II). Kết quả này cũng tương đương với tổng kết của Qi Shu-Nan.^[73] hay của tác giả Qin Y.^[74] trên nhóm bệnh nhân LKH ANP Châu Á. Điều này được dễ dàng lý giải vì thể bệnh này bệnh diễn tiến tương đối nhanh, tỉ lệ bướu bulky cao, đa phần bệnh nhân nhập viện ở giai đoạn trễ. Tuy nhiên khi so sánh xác suất sống còn toàn bộ 3 năm và sống còn không bệnh tiến triển 3 năm của LKH ANP ở nhóm bệnh nhân có chỉ số LDH bình thường và LDH tăng và ở nhóm bệnh nhân có chỉ số β 2M bình thường và β 2M tăng cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa. Điều này không tương đồng với nghiên cứu của Min-Young Oh.^[69] nghiên cứu của Qi Shu-Nan.^[73] hay nghiên cứu Mohammadianpanah^[66]. Có thể lý giải do

mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ, số lượng bệnh nhân ở giai đoạn trễ cao hơn các nghiên cứu trên thế giới, thêm vào đó là những hạn chế trong điều trị cũng như theo dõi bệnh nhân đã dẫn đến sự không tương đồng trên.

100% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được nội soi tại mũi họng. Cấu trúc vùng tai mũi họng là vị trí giàu mô lymphô do đó trong hầu hết các khuyến cáo về bệnh lý lymphôm nói chung và LKH ANP nói riêng xét nghiệm này được coi là thường quy trong tiếp cận ban đầu, nhằm tránh bỏ sót các tổn thương ở vùng này. Đây được coi là xét nghiệm giúp lấy bệnh phẩm và quan trọng trong chẩn đoán bệnh, giai đoạn bệnh và theo dõi đánh giá đáp ứng với điều trị. Hơn 50% tổn thương amidan nằm ở bên trái, hơn 20% tổn thương lan rộng hai bên. So với nghiên cứu của L. de Leval^[59] đa số bệnh nhân được nội soi cho kết quả bướu còn khu trú với sang thương bên trái chiếm ưu thế, tuy nhiên chỉ có 5% bệnh nhân bướu lan rộng hai bên. Chính điểm khác biệt trên đã tạo nên những cách biệt về kết quả sống còn giữa 2 nghiên cứu. Điều này cũng được chúng tôi lý giải như sau vì đa phần bệnh nhân trong nghiên cứu của Suzuki R. đến khám rất sớm với triệu chứng nuốt vướng tại các trung tâm rất chuyên khoa nên được can thiệp điều trị từ rất sớm, và kết quả trên soi đa phần là bệnh còn ở giai đoạn khu trú. Còn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi đa phần đến khám sau một thời gian điều trị tại các bệnh viện đa khoa hoặc tự điều trị nên tỉ lệ bướu lan rộng hai bên chiếm tỉ lệ đáng kể.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân đều được sinh thiết để có kết quả GPB. Có 2 vị trí sinh thiết được thực hiện là sinh thiết amidan và sinh thiết hạch cổ. Nhìn chung sinh thiết amidan là phương pháp được sử dụng đa số chiếm 83,8%.

Trong LKH ANP, việc lấy mô bệnh phẩm đôi lúc rất khó khăn do đặc thù giải phẫu của cơ quan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các trường hợp mẫu mô bệnh phẩm được lấy qua nội soi tại mũi họng, tuy nhiên cũng có 11 trường hợp (chiếm 16,2%) sinh thiết amidan nhưng kết quả là tăng sinh lành tính làm kéo dài thời gian chẩn đoán bệnh. Có 4 bệnh nhân được sinh thiết hơn 1 lần với kết quả sinh thiết các lần trước là tăng sinh lành tính. Với tính chất nổi bật là tổn thương mô lymphô nên đa phần sang thương amidan khi phát hiện là các tổn thương dưới niêm với bề mặt trơn láng, điều này đòi hỏi

phải sinh thiết cẩn thận, người sinh thiết phải có kinh nghiệm, lấy được đúng mô bướu. Trong các trường hợp kết quả sinh thiết amidan không rõ ràng chúng tôi sẽ kết hợp thêm sinh thiết hạch cổ và tất cả trường hợp này đều cho kết quả rõ ràng qua sinh thiết hạch cổ.

Kết quả GPB chúng tôi thu được qua nghiên cứu đa phần thuộc nhóm lymphôm lan tỏa TB lớn. Các kết luận trên được bác sĩ GPB kết hợp với bệnh cảnh lâm sàng được bác sĩ lâm sàng cung cấp để cho ra kết luận ban đầu của GPB về thể bệnh. Từ năm 2012, BVUB bắt đầu tiến hành đọc kết quả mô bệnh học của LKH theo phân loại WHO 2008. Phân loại này nhấn mạnh chỉ khi phân tích hợp nhất các yếu tố bao gồm dữ liệu lâm sàng, hình thái học và nghiên cứu phân tử mới có thể phân chia LKH thành các thực thể bệnh riêng biệt. Phân loại này rất phức tạp do đó để dễ dàng trong thực hành lâm sàng, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ cũng phân chia LKH thành 3 thể dựa vào diễn tiến như sau: loại diễn tiến chậm, loại diễn tiến nhanh và loại diễn tiến rất nhanh. BVUB bắt đầu triển khai HMMD từ năm 2012 để giúp chẩn đoán xác định chính xác đồng thời hòa theo xu hướng thế giới trong khuynh hướng điều trị “may - đo” phù hợp từng cá thể. Ở các quốc gia phát triển, trước điều trị bất kỳ một bệnh lý lymphôm nào cần hội chẩn đủ ý kiến của 4 nhóm bác sĩ: bác sĩ hình ảnh học, bác sĩ GPB, bác sĩ di truyền học- sinh học phân tử, bác sĩ lâm sàng. Điều này thể hiện tầm quan trọng trong chẩn đoán GPB và HMMD trước điều trị. Tuy nhiên đối với tình hình thực tế tại Việt Nam điều này rất khó thực hiện.

Các phương pháp điều trị

Hóa trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân còn chỉ định điều trị đều được hóa trị với phác đồ CHOP/CEOP. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 - 8 chu kỳ hóa trị cho thấy nhóm có rituximab cho tỉ lệ cao hơn nhóm không có rituximab (80,6% và 48,6%) ($p=0,026$). Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu của các tác giả khác khi thêm rituximab vào phác đồ CHOP sẽ tăng tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, tăng sống còn không bệnh, và tăng tỉ lệ sống còn toàn bộ mà không thêm độc tính hóa trị trên nhóm bệnh nhân LKH ANP.

Bảng 9. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của LKH ANP

Nghiên cứu	N	Phác đồ	Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn	Giá trị p
Chúng tôi	68	R-CHOP like và CHOP-like	80,6% và 48,6%	0,001
Lê Thanh Tú ^[9]	40	R-CHOP và CHOP.	85% và 65%	0,0001
Inas.MohamedAli ^[14]	60	R-CHOP like và CHOP-like	86% và 73%	0,0001
GELA LNH 98-5 ^[25]	399	R-CHOP và CHOP	75% và 63%	0,005
MinT ^[72]	807	R-CHOP like và CHOP like	86% và 68%	0,0001

Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng hoàn toàn của mẫu nghiên cứu

Giai đoạn bệnh càng cao thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn càng giảm: theo y văn giai đoạn I > giai đoạn II, tuy nhiên do có 1 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu thuộc giai đoạn I nên chúng tôi không đánh giá được điều này.

Chỉ số tiên lượng quốc tế: nguy cơ càng cao thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn càng giảm.

Chỉ số LDH máu lúc chẩn đoán càng cao thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn càng giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Chỉ số $\beta 2$ microglobulin lúc chẩn đoán càng cao thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn càng thấp nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Tuổi: sống còn sẽ ngắn hơn ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi. Một số nghiên cứu sống còn ngắn hơn ở nhóm bệnh nhân tuổi từ trên 60 tuổi đến trên 70 tuổi. Trong một nghiên cứu so sánh tỷ lệ sống còn giữa hai nhóm tuổi < 60 tuổi và trên 60 tuổi có sự khác biệt là do tử vong do nguyên nhân khác không liên quan đến bệnh lymphôm và các phương pháp điều trị lymphôm. Một nghiên cứu khác thì chỉ ra ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi có sống còn ngắn hơn do tỷ lệ đáp ứng thấp hơn, tỷ lệ tái phát cao hơn và tỷ lệ giảm liều thuốc hóa trị cao hơn. Tuổi không phải là yếu tố dự báo tuyệt đối tỷ lệ sống còn. Những bệnh nhân lớn tuổi thường kèm các bệnh nội khoa ảnh hưởng tình trạng hoạt động cơ thể, khả năng chịu đựng cuộc hóa trị kém hơn.

Triệu chứng B: bệnh nhân có triệu chứng B thì có đáp ứng kém hơn và sống còn thấp hơn nhóm không có triệu chứng B. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân nhóm có rituximab khi có triệu chứng B thì có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Chỉ số tiên lượng quốc tế: về tiên lượng LTBBLLT, từ năm 1993 Shipp và Harrington qua mẫu nghiên cứu lớn đã đưa ra chỉ số tiên lượng quốc tế đối với LTBBLLT gồm 5 yếu tố trên lâm sàng: tuổi, chỉ số hoạt động cơ thể, giai đoạn, số vị

trí tổn thương ngoài hạch và LDH máu. Điểm IPI càng cao, nguy cơ càng cao thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn càng thấp (p=0,01).

Bảng 10. Độc tính của hóa trị

Độc tính	Giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 (nhóm có rituximab và nhóm không có rituximab)
Chúng tôi	9,7% và 18,9%
MinT	7% và 6%
GELA LNH 98-5	12% và 20%
Lê Thanh Tú	56% và 56%
Inas Mohamed Ali	75% và 30%

Chúng tôi nhận thấy ở nhóm có rituximab thì tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 cao hơn nhóm không có rituximab nhưng không có ý nghĩa thống kê, đa số bệnh nhân không có triệu chứng nhiễm trùng kèm theo mà thường được phát hiện thông qua xét nghiệm công thức máu khi bắt đầu chuẩn bị vào hóa trị chu kỳ tiếp theo.

Những nguyên tắc xử trí khi bệnh nhân giảm bạch cầu độ 3 - 4: sử dụng thuốc G - CSF để rút ngắn thời gian giảm bạch cầu hạt cũng như giảm độ nặng giảm bạch cầu hạt cũng như cần nhắc điều trị dự phòng khi bệnh nhân có tiền căn giảm bạch cầu hạt ở chu kỳ trước, sử dụng kháng sinh phổ rộng nếu có sốt đi kèm, hay phải dùng thêm kháng nấm, kháng virus nếu đã dùng kháng sinh mà vẫn còn sốt.

Xạ trị

Xạ trị đóng vai trò hỗ trợ sau hóa trị trong trường hợp giai đoạn khu trú hay còn sót hạch sau hóa trị hay hạch bulky ngay từ đầu. Đã có bốn nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm về vai trò của xạ trị đối với LKH diễn tiến nhanh giai đoạn khu trú (bao gồm LTBBLLT).

Nghiên cứu SWOG 8736^[71], 401 bệnh nhân LKH diễn tiến nhanh giai đoạn khu trú (75% LTBBLLT) phân ngẫu nhiên thành hai nhánh, một nhánh điều trị 8 chu kỳ CHOP đơn thuần, một nhánh phối hợp 3 chu kỳ CHOP sau đó xạ trị (40 - 55Gy). Trung bình theo dõi 4,4 năm, nhóm

bệnh nhân có phối hợp xạ trị cho tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ cao hơn (77% và 64%; 82% và 72%) đồng thời nhóm này có tác dụng phụ về tim mạch thấp hơn nhóm hóa trị CHOP đơn thuần. Cập nhật kết quả nghiên cứu sau 10 năm theo dõi cho thấy tỉ lệ tái phát ở nhóm phối hợp hóa xạ trị cao hơn. Không có sự khác biệt về tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ. Ở nhóm bệnh nhân có từ 1 yếu tố nguy cơ trở lên thì sống còn toàn bộ 5 năm chỉ đạt 70%, điều này lý giải là ở nhóm bệnh nhân này hóa trị CHOP 3 chu kỳ là không đủ.

Thử nghiệm GELA LNH 93 - 4, bệnh nhân lymphôm diên tiến nhanh (80% LTBLLT), > 60 tuổi, LDH và KPS bình thường, nghiên cứu ngẫu nhiên hoặc 4 chu kỳ CHOP đơn thuần hoặc 4 chu kỳ CHOP theo sau xạ trị 40Gy. Ở vào thời điểm theo dõi trung bình 7 năm không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa SCKTT và SCTB 5 năm giữa 2 nhóm. Nhóm nhận xạ có tỉ lệ tái phát tại chỗ thấp hơn^[18].

Nghiên cứu ECOG 1484, nghiên cứu 172 bệnh nhân LKH diên tiến nhanh giai đoạn khu trú (82% LTBLLT) đáp ứng hoàn toàn sau 8 chu kỳ hóa trị CHOP phân ngẫu nhiên thành 2 nhánh có nhận xạ 30Gy và nhánh theo dõi. Nhóm có xạ cho tỉ lệ sống còn không bệnh cao hơn có ý nghĩa (69% và 53%), sống còn toàn bộ 5 năm cũng cao hơn (87% và 73%)^[49].

Từ mẫu nghiên cứu của nghiên cứu SWOG 8736 → nghiên cứu pha 2 SWOG 0014 phối hợp rituximab vào 3 chu kỳ CHOP sau đó xạ trị 40 - 46Gy: nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân LKH diên tiến nhanh, mới chẩn đoán có CD20(+), có ít nhất một yếu tố nguy cơ. Có 60 bệnh nhân thỏa điều kiện, trung bình theo dõi 5,3 năm, cho kết quả sống còn không bệnh 2 năm là 93%, 4 năm là 88%, sống còn toàn bộ 2 năm là 95%, 4 năm là 92%^[71].

Nghiên cứu Lee SF và công sự cho kết quả: nhóm bệnh nhân lymphôm vòng Waldeyer điều trị hóa trị phối hợp xạ trị cho tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm cao hơn nhóm không xạ trị là 65,4% so 36,4%^[60].

Từ kết quả của các nghiên cứu trên cho thấy hóa trị vẫn là điều trị chủ yếu, xạ trị chỉ có vai trò hỗ trợ sau xạ trị giúp kiểm soát tại chỗ tránh tái phát, những trường hợp có yếu tố nguy cơ thì hóa trị 3 chu kỳ là không đủ.

Phác đồ với hóa xạ trị tuần tự với liều xạ khuyến cáo 36 - 40Gy được khuyến dùng thông qua nhiều nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 12 bệnh nhân được xạ trị hỗ trợ sau hóa với tổng liều xạ 36 - 40Gy. Kết quả sau xạ trị có 3 bệnh nhân củng cố sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn, 9 bệnh

nhân tăng đáp ứng một phần thành đáp ứng hoàn toàn. Điều này phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới về xạ trị hỗ trợ sau hóa cho nhóm bệnh nhân LKH ANP. Do số bệnh nhân được xạ trị không nhiều nên chúng tôi không đi sâu phân tích các biến chứng của xạ trị.

Theo dõi sống còn

Xác suất sống còn toàn bộ 3 năm ở 2 nhóm có và không sử dụng rituximab đạt đáp ứng hoàn toàn lần lượt là 100% và 71,8%. Xác suất sống còn không bệnh 3 năm ở 2 nhóm lần lượt là 100% và 70,7%. Sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê. Điều này hoàn toàn phù hợp với y văn.

Khi so sánh với các nghiên cứu khác trong khu vực về sống còn ở các bệnh nhân LKH ANP được điều trị không có rituximab chúng tôi nhận thấy sống còn của mình là tương đương. Tuy nhiên khi so sánh với các nghiên cứu ở Châu Âu và Bắc Mỹ, chúng tôi nhận thấy sống còn ở nhóm không sử dụng rituximab trong nghiên cứu này thấp hơn đáng kể (các nghiên cứu này có xác suất sống còn 3 năm từ 65 đến 75%). Bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi đa số ở giai đoạn II, thêm vào đó ở nhóm bệnh nhân không sử dụng rituximab có một tỉ lệ đáng kể amidan to kèm 2 vùng hạch cổ, hội chứng chèn ép hô hấp cấp và một bộ phận bệnh nhân cần khai khí đạo trước điều trị

KẾT LUẬN

Qua khảo sát 68 bệnh nhân được chẩn đoán LKH amđan nguyên phát giai đoạn sớm, trong đó có 31 bệnh nhân được hóa trị có rituximab và 37 bệnh nhân hóa trị không có rituximab, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỉ lệ đáp ứng điều trị của nhóm có rituximab cao hơn hẳn nhóm không có rituximab với đáp ứng hoàn toàn là 80,6% so với 48,6%.

- Sống còn toàn bộ cũng cao hơn ở nhóm có rituximab với 100% so với 71,8% đạt được ý nghĩa thống kê, $p = 0,02 < 0,05$.

- Sống còn không bệnh 3 năm ở nhóm có rituximab với 100% cũng cao hơn so với nhóm không rituximab 71,8% có ý nghĩa thống kê, $p = 0,012 < 0,05$.

- Đối với những bệnh nhân chỉ đạt đáp ứng một phần, nhóm có rituximab có tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển cao hơn, nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê.

- Trong nhóm có sử dụng rituximab các yếu tố sau có ảnh hưởng tốt đến tiên lượng sống còn toàn bộ 3 năm gồm: tuổi < 60, không triệu chứng B, tuân thủ liệu trình tốt, đáp ứng hoàn toàn sau hóa trị, IPI

thấp (0 - 1), LDH, β 2M máu trước hóa trị bình thường, KPS > 80. Tuy nhiên những yếu tố này chưa là yếu tố tiên lượng độc lập.

- Nhìn chung độc tính trong nhóm hóa trị có rituximab cũng tương đương với độc tính trong nhóm hóa trị không rituximab. Đa số bệnh nhân nhóm có rituximab dung nạp và tuân thủ liệu trình khá tốt (83,9%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Trần Văn Bé - U lymphô không Hodgkin - huyết học lâm sàng - nhà xuất bản y học, tr. 164 - 178.
2. Phạm Xuân Dũng (2003), "Lymphôm không Hodgkin người lớn dịch tể - chẩn đoán - điều trị". Tạp chí y học TP.HCM, 7 (4), pp. 519 - 527.
3. Phạm Xuân Dũng (2012), "Đánh giá kết quả điều trị lymphôm không Hodgkin ở người lớn". Luận văn tiến sĩ, Đại Học Y Dược TP. HCM.
4. Lê Tấn Đạt, Nguyễn Chấn Hùng (2004), "Lymphôm không Hodgkin ngoài hạch ở người lớn: Dịch tể, chẩn đoán và điều trị". Luận văn tốt nghiệp nội trú chuyên ngành ung thư học, Đại Học Y Dược TP. HCM.
5. Đỗ Xuân Hợp (1997), "Giải phẫu đầu mặt cổ". Giải phẫu học đại cương, xuất bản lần thứ 2, Nhà xuất bản Y học, tr 421 - 433.
6. Nguyễn Chấn Hùng (2006), "Gánh nặng ung thư tại TP.HCM". Tạp chí y học TPHCM, 10 (5).
7. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng, Quách Thanh Khánh, Nguyễn Hải Nam, Nguyễn Chấn Hùng (2014), "5 ung thư hàng đầu của thành phố Hồ Chí Minh". Tạp chí ung thư học Việt Nam, Hội Ung Thư Việt Nam, số 3, tr 22.
8. Nguyễn Quang Quyền (1995), "Hầu", Bài giảng Giải phẫu học, Nhà xuất bản Y học, tr 361-372.
9. Nguyễn Anh Thơ (2009), "Chẩn đoán, điều trị lymphôm amidan nguyên phát". Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa 1 chuyên ngành ung thư.
10. Lê Thanh Tú (2011), "Đánh giá hiệu quả CHOP + Rituximab so với CHOP đơn thuần trên bệnh nhân trẻ tuổi lymphôm lan tỏa tế bào to, CD20(+), tổng kết 6 năm tại BV truyền máu huyết học TP.HCM". Tạp chí y học TP.HCM, 15 (4), tr 194-201.

Tiếng Anh

1. Abdelhamid T., Samra M., Ramadan H., Mehessin M., Mokhtar N. (2011), "Clinical

prognostic factors of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma: a retrospective study". J Egypt Natl Canc Inst, 23 (1), pp. 17-24.

2. Aisenberg A.C. (1991), "Extranodal lymphoma: Presentation, natural history, and special treatment consideration", in: Aisenberg A.C. Malignant Lymphoma: Biology, Natural History and Treatment, pp. 235-310. Lea & Febiger, Philadelphia- London, USA, 1991.
3. Aisenberg A.C. (2000), "Historical review of lymphomas". British Journal of Hematology, 109 (3), pp. 466-476.
4. Ali I.M., Sameh Zaki S., Yasser El-Kerm Y., et al. (2008), "Comparative Study Between CHOP-Like Chemotherapy Plus Rituximab Versus CHOP-Like Chemotherapy Alone in Young Patients With Good Prognosis Diffuse Large-B-Cell Lymphoma". *Journal of the Medical Research Institute*, 29 (2), pp.124-131.
5. Aukema S.M., Siebert R., Schuurin E., et al. (2011). "Double-hit B-cell lymphomas". *Blood*, 117 (8), pp. 2319-2331.
6. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. (2007), "Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action". *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 3 (5), pp. 262-272.
7. Bernicot I., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., et al. (2005), "Characterization of IGH Rearrangements in Non-Hodgkin's B-cell Lymphomas by Fluorescence In Situ Hybridization". *Anticancer Research*, 25 (5), pp. 3179-3182.
8. Bonnet C., Fillet G., Mounier N., et al. (2007), "CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe Etude des Lymphomes de Adulte". *Journal of Clinical Oncology*, 25 (7), pp. 787-792.
9. Bosly A., Bron D., Van Hoof A., et al. (2008), "Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP". *Annals of Hematology*, 87 (4), pp. 277-283.
10. Brown D., Gatter K. (2015). "Diffuse large B cell lymphoma- Bone marrow diagnostic - an illustrated guide" , pp. 153-158.
11. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., et al. (2011), "The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving

- concepts and practical applications". *Blood*, 117 (19), pp. 5019-5031.
12. Castillo J.J., Beltran B.E., Miranda R.N., et al. (2011), "Epstein - Barr Virus – Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Elderly: What We Know So Far". *The Oncologist*, 16 (1), pp. 87-96.
 13. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al. (2007), "Revised response criteria for malignant lymphoma". *Journal of Clinical Oncology*, 25 (5), pp. 579-586.
 14. Choi Y.W., Seong H.S., Ahn M.S., et al. (2014), "Patterns of neutropenia and risk factors for febrile neutropenia of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP". *Journal of Korean Medical Science*, 29 (11), pp. 1493-1500.
 15. Coiffier B., Lepage E., Brière J., et al. (2002), "CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma". *The New England Journal of Medicine*, 346 (4), pp. 235-242.
 16. de Leval L., Bonnet C., Copie-Bergman C., et al. (2012), "Diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study". *Annals of Oncology*, 23 (12), pp. 3143–3151.
 17. Devita V. T. Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (2014), "Non-Hodgkin's lymphoma", DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principle and practice of oncology, 10th edition.
 18. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (2011), "Non-Hodgkin's lymphoma", DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition, pp. 1858-1859.
 19. Doll D.C. (1999), "Introduction: Extranodal lymphomas". *Seminars in Oncology*, 26(3), pp. 249-250.
 20. Dotti G., Stella C.C., Mangoni L., et al. (1995), "Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) prevents dose-limiting neutropenia in lymphoma patients receiving standard dose chemotherapy". *Haematologica*, 80 (2), pp. 142-145.
 21. Dunleavy K.M. et al. (2017), "Lymphomas of the Head and Neck Treatment & Management".
 22. Fabiani B., Delmer A., Lepage E., et al. (2004). "CD10 expression in diffuse large B-cell lymphomas does not influence survival". *Virchows Arch*, 445 (6), pp. 545–551.
 23. Falini B., Fizzotti M., Pucciarini A., et al. (2000), "A monoclonal anti-body (MUM1p) detects expression of the MUM1/IRF4 pro-tein in a subset of germinal center B cells, plasma cells and activated T cells". *Blood*, 95 (6), pp. 2084-2092.
 24. Feugier P., Van Hoff A., Sebban C., et al. (2005), "Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte". *Journal of Clinical Oncology*, 23 (18), pp. 4117-4126.
 25. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S., et al. (1993), "Comparison of a standard regimen (CHOP), with three intensive chemotherapy regimen for advanced non-hodgkin's lymphoma". *The New England Journal of Medicine*, 328 (14), pp. 1002-1006.
 26. Freifeld A.G., Sepkowitz K.A. (2011), "No place like home? Outpatient management of patients with febrile neutropenia and low risk". *Journal of Clinical Oncology*, 29 (30), pp. 3952-3954.
 27. Friedberg J.W. (2012), "Double-Hit Diffuse Large B-Cell Lymphoma", *Journal of Clinical Oncology*. 4 (1), pp. 1-7.
 28. Friedberg J.W., Chengazi V. (2003), "PET scan in the staging of lymphoma: current status". *The Oncologist*, 8, pp. 438-447.
 29. Fukuda T., Yoshida T., Okada S., et al. (1997), "Disruption of the Bcl6 Gene Results in an Impaired Germinal Center Formation". *J Exp Med*, 186 (3), pp. 439-448.
 30. Gao Y.H., Li Y.X., Zhao L.J., Yuan Z.Y., Liu X.F., Yu Z.H. (2003), "Treatment of early stage primary tonsil non-Hodgkin's lymphoma". *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 24(4), pp.190–192.
 31. Greb A., Bohlius J., Schiefer D., et al. (2008), "High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive NonHodgkin Lymphoma (NHL) in adults (Review)". *Cochrance Database System Rev*.
 32. Green T.M., Young H.K., Visco C., et al. (2012). "Immunohistochemical Double-Hit Score Is a Strong Predictor of Outcome in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vinristine, and Prednisone". *Journal of Clinical Oncology*, 30 (28), pp. 3460-3467.

33. Gutierrez A., Bento L., Bautista-Gili A.M., et al. (2015), "Differential Impact of Relative Dose-Intensity Reductions in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP21 or R-CHOP14". *PLoS One*, 10 (4).
34. Gutiérrez-García G., Cardesa-Salzman T., Climent F., et al. (2011), "Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy". *Blood*, 117 (18), pp. 4836-4843.
35. Habermann T. M., Weller E.A., Morrison V.A., et al. (2006), "Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma". *Journal of Clinical Oncology*, 24 (19), pp. 3121-3127.
36. Hanna E., Wanamaker J., Adelstein D., Tubbs R., Lavertu P. (1997), "Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 123(12), pp.1318-1823.
37. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., et al. (2004), "Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray". *Blood*, 103 (1), pp. 275-282.
38. Hirakawa T., Yamaguchi H., Yokose N., et al. (2010), "Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma". *Annals of Hematology*, 89 (9), pp. 897-904.
39. Horning S. J., Weller E., Kim K., et al. (2004), "Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484". *Journal of Clinical Oncology*, 22 (15), pp. 3032-3038.
40. Huang Y., Ye S., Cao Y., et al. (2012), "Outcome of R-CHOP or CHOP regimen for germinal center and nongerminal center subtypes of diffuse large B-cell lymphoma of Chinese patients". *TheScientificWorldJournal*.
41. Imhoff G.W., Boerma E.J., van der Holt B., et al. (2006), "Prognostic Impact of Germinal Center-Associated Proteins and Chromosomal Breakpoints in Poor-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma". *Journal of Clinical Oncology*, 24 (25), pp. 4135-4142.
42. Isaacson P.G., Norton A.J. (1999), "General features of extranodal lymphomas", in: Isaacson P.G., Norton A.J. (eds). *Extranodal lymphomas*, pp 1-4, Churchill Livingstone, Edinburg, UK, 1999.
43. Jacobson J.O., Wilkes B.M., Kwaiakowski D.J., et al. (1993), "Bcl-2 rearrangements in de novo diffuse large cell lymphoma. Association with distinctive clinical features". *Cancer*, 72 (1), pp. 231-236.
44. Johnson N, Franceschi S., Schmid S. (2005), "Tumour of the oral cavity adropharynx : Squamous cell carcinomain Pathoogy &Genetics", *Head and Neck Tumours (World Health Organization Clasification of Tumours)*, L. Barnes, J.W.Eveson, and P. Reichart, Editors, IRCA Press, pp.168 -175.
45. Johnson P.W., Whelan J., Langhurst S., et al. (1993), "Beta-2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non - Hodgkin's lymphoma". *British Journal of Cancer*, 67 (4), pp. 792-797.
46. Karlin L., Coiffier B. (2013), "Improving survival and preventing recurrence of diffuse large B-cell lymphoma in younger patients: current strategies and future directions". *Onco Targets Ther*, 6, pp. 289-296.
47. Korsmeyer S.J., Hieter P.A., Ravetch J.V., et al. (1981), "Developmental hierarchy of immunoglobulin gene rearrangements in human leukemic pre-B-cells". *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*, 78 (11), pp. 7096-7100.
48. Laskar S., Muckaden M.A., Bahl G., et al. (2006), "Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasopharynx: Prognostic factors and outcome of 113 Indian patients". *Leuk Lymphoma*, 47 (10), pp. 2132-2139.
49. Laskar S., Mohindra P., Gupta S., et al (2008), "Non-Hodgkin lymphoma of the Waldeyer's ring: clinicopathologic and therapeutic issues". *Leuk Lymphoma*, 49(12), pp. 2263-2271.
50. Lee S.F., Ng T.Y., Wong F.C., Tung S.Y. (2017), "The Role of Radiotherapy in Early-stage Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Waldeyer Ring: A Retrospective Cohort Study". *American Journal of Clinical Oncology*.
51. Loddenkemper C., Anagnostopoulos I., Hummel M., et al. (2004). "Differential Emu enhancer activity and expression of BOB.1/OBF.1, Oct2, PU.1, and immunoglobulin in reactive B-cell populations, B-cell non-Hodgkin lymphomas, and

- Hodgkin lymphomas". *Journal of Pathology*, 202, pp. 60-69.
52. Lopez-Guillermo A., Colomo L., Jimenez M., et al. (2005), "Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin". *Journal of Clinical Oncology*, 23 (12), pp. 2797–804.
 53. Lowry L., Smith P., Qian W., et al. (2011), "Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial". *Radiother Oncol*, 100 (1), pp. 86-92.
 54. Miller T.P., Dahlberg S., Cassady J.R., et al. (1998), "Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and high-grade non hodgkin's lymphoma". *The New England Journal of Medicine*, 339 (1), pp. 21-26.
 55. Miyazaki K., Yamaguchi M., Suzuki R., et al. (2011), "CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab". *Annals of Oncology*, 22 (7), pp. 1601-1607.
 56. Mohammadianpanah M., Omidvai S., Mosalei A., et al. (2005), "Treatment results of tonsillar lymphoma: a 10-year experience". *Ann Hematol*, 84 (4), pp. 223–226.
 57. Mounier N., Briere J., Gisselbrecht C., et al. (2003), "Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)". *Blood*, 101 (11), pp. 4279-4284.
 58. Nicolaidis C., Dimou S., Pavlidis N., et al. (1998), "Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas". *The Oncologist*, 3 (3), pp.189-197.
 59. Oh M.Y., Chung J.S., Song M.K., et al. (2013) "Prognostic value of Waldeyer's ring involvement of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP". *International Journal of Hematology*, 97, pp. 397–402.
 60. Oscier D.G., Gardiner A.C. (2001), "Lymphoid neoplasms". *Best Practice Res Clin Haematol*, 14, pp. 609-630.
 61. Persky D.O., Unger J.M., Spier C.M., et al. (2008), "Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014". *Journal of Clinical Oncology*, 26 (14), pp. 2258-2263.
 62. Pfreundschuh M., Trümper L., Osterborg A., et al. (2006), "CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group". *The Lancet Oncology*, 7 (5), pp. 379-391.
 63. Qi S.N., Li Y.X., Wang H., et al. (2009), "Diffuse large B-cell lymphoma: clinical characterization and prognosis of Waldeyer Ring versus lymphnode presentation". *Cancer*, 115 (21), pp. 4980–4989.
 64. Qin Y., Shi Y.K., He X.H., et al. (2006), "Clinical features of 89 patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil". *Ai Zheng*, 25(4), pp. 481-485.
 65. Reyes F., Lepage E., Ganem G., et al. (2005), "ACVBP versus CHOP plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphoma". *The New England Journal of Medicine*, 352 (2), pp. 1197-1205.
 66. Salplahta D., Comănescu M.V., Anghelina F. (2012). "Non-Hodgkin lymphomas of Waldeyer's ring". *Rom J Morphol Embryol*, 53(4):1057–1060,
 67. Savage K.J., Johnson N.A., Ben-Neriah S., et al. (2009), "MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy". *Blood*, 114(17), pp. 3533-3537.
 68. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M., et al. (2007), "The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP". *Blood*, 109 (5), pp.1857-1861.
 69. Shipp M.A. (1993), "Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Who Has "High-Risk" Disease". *Blood*, 83 (5), pp. 1565-1173.
 70. Sobin L.H., Wittekind C.H. (Eds) (2002), "Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphomas", in: *TNM Classification Of Malignant Tumours, 6th edition*, pp. 357-69, UICC (International Union Against Cancer). Wiley-Liss, New York, USA, 2002.
 71. Stiff P.J., Unger J.M., Cook J.R., et al. (2013), "Autologous transplantation as consolidation for

- aggressive non-Hodgkin's lymphoma". *The New England Journal of Medicine*, 369 (18), pp. 1681-1690.
72. Swerdlow S., et al. (2008), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, *IARC Press*, Lyon, France.
 73. Takahashi H., Tomita N., Yokoyama M., et al. (2012), "Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era". *Cancer*, 188, pp. 4166–4172.
 74. Teckie S., Qi S., Lovie S., et al. (2015), "Long-term outcomes and patterns of relapse of early-stage extranodal marginal zone lymphoma treated with radiation therapy with curative intent". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92 (1), pp. 130-137.
 75. Terada Y., Nakamae H., Aimoto R., et al. (2009), "Impact of relative dose intensity (RDI) in CHOP combined with rituximab (R-CHOP) on survival in diffuse large B-cell lymphoma". *J Exp Clin Cancer Res*, 28, pp. 116.
 76. Thomas P.M., Steve D., et al. (1998), "Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma". *The New England Journal of Medicine*, 339, pp. 21-26.
 77. Tsang T.R., Gospodarowicz M.K. (2000), "Non-Hodgkin's lymphomas", in: Gunderson L.L., Tepper J.E.(Eds). *Clinical Radiation Oncology*, pp. 1158-1188. Churchill Livingstone, Pennsylvania, USA, 2000.
 78. U.S. Food and Drug (2012), *Rituxan full prescribing*, <http://www.accessdata.fda.gov/>.com.
 79. Uherova P., Ross C.W., Schnitzer B., et al. (2001), "The Clinical Significance of CD10 Antigen Expression in Diffuse B-Cell Lymphoma". *Am J Clin Pathol*, 115(4), pp. 582-588.
 80. Vaidya R. et al. (2014), "Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era". *Annals of Oncology*, 25 (11), pp. 2124-2133.
 81. van Besien K., Ha C.S., Murphy S., et al. (1998), "Risk Factors, Treatment, and Outcome of Central Nervous System Recurrence in Adults With Intermediate-Grade and Immunoblastic Lymphoma". *Blood*, 91 (4), pp. 1178-1184.
 82. Weiner G. J. (2010), "Rituximab: mechanism of action". *Semin Hematol*, 47 (2), pp. 115-123.
 83. Winter J.N., Weller E.A., Horning S.J., et al. (2006). "Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study". *Blood*, 107, pp. 4207–4213
 84. XuY., McKenna R.W., Molberg K.H., Kroft S.H. (2001), "Clinicopathologic Analysis of CD10+ and CD10 – Diffuse Large B-Cell Lymphoma". *American Journal of Clinical Pathology*, 116 (2), pp. 183-190.
 85. Ying H. (2012), "Outcome of R-CHOP or CHOP Regimen for Germinal Center and Nongerminal Center Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma of Chinese Patients". *The Scientific World Journal*.
 86. Zhang Z., Shen Y., Shen D., Ni X. (2012), "Immunophenotype classification and therapeutic outcomes of chinese primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma". *BMC Gastroenterol*, 12, pp. 77.

KẾT QUẢ GHI NHẬN ĐA UNG THƯ NGUYÊN PHÁT TẠI HẢI PHÒNG 2017 - 2019

LÊ MINH QUANG¹, NGUYỄN THANH TÙNG², TRẦN ĐỨC LINH², TRẦN QUANG HƯNG³

TÓM TẮT

Định nghĩa: Ung thư ở một vị trí khác với u ban đầu hoặc/ và có sự phân biệt mô học (thành phần vi mô của tế bào và/ hoặc mô) so với ung thư ban đầu mà đã loại trừ tình trạng tái phát di căn được coi là một ung thư nguyên phát thứ 2.

Mục tiêu: Ghi nhận một số đặc điểm nhóm người bệnh mắc từ 2 ung thư trở lên.

Phương pháp nghiên cứu: Ghi nhận trong toàn bộ bệnh nhân nhập viện tại TTUB Việt Tiệp từ T8/2017 đến T3/2019 theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu có theo dõi dọc.

Kết quả: Tổng số ca đa ung thư được ghi nhận từ năm 2017 - 2019 tại Hải Phòng là 52 ca trong đó 15 ca nữ (28,85%) và 37 ca nam (71,15%). Độ tuổi trung bình là 62,37 với tỷ lệ lớn nhất là từ 50 - 70 tuổi (80,76%). Đa ung thư phổ biến nhất ở nam là ung thư thực quản, ung thư đầu mặt cổ, ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, đa ung thư phổ biến nhất ở nữ giới là ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư cổ tử cung, ung thư giáp trạng, Tỷ lệ ung thư đầu mặt cổ + thực quản, ung thư hai vị trí trên cùng đường tiêu hóa cao.

SUMMARY

Definition: The cancer is in a different location than the original tumor and/or has a histological differentiation (the micro - composition of the cell and/or tissue) from the original cancer which excludes the recurrence metastasis is considered 2nd primary cancer.

Objectives and implications: Patients with multiple cancers at the same time are not uncommon, but are a major challenge that needs to be detected early to increase treatment effectiveness and reduce the burden of disease for patients and their families.

Research methods: Recorded in all patients hospitalized at TTUB hospital of Vietnam Czech Republic from August 2017 to March 2019 using convenient sampling methods. Retrospective studies combined longitudinal follow - up.

Results: The total number of multi-cancer cases reported from 2017 - 2019 in Hai Phong was 52 cases, of which 15 were female (28.85%) and 37 were male (71.15%). The median age is 62.37 with the largest percentage being 50 - 70 years old (80.76%).

The most common cancer in men is esophageal cancer, head and neck cancer, stomach cancer, colorectal cancer, and the most common cancer among women is breast cancer, colorectal cancer, cervical cancer, thyroid cancer, Head to neck cancer ratio of esophagus, cancer in two places on the same gastrointestinal tract is high.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong ba thập kỷ qua, sự phát triển của sàng lọc xét nghiệm ngăn ngừa và phát hiện sớm một số bệnh ung thư giai đoạn điều trị nhiều hơn, và tiến bộ điều trị có tăng tỷ lệ sống tương đối 5 năm cho tất cả các bệnh ung thư kết hợp từ 50% trong 1975 - 1977 đến 66% trong 1996 - 2004. Viện Ung thư Quốc gia

Mỹ ước tính rằng hơn 11 triệu người sống sót sau ung thư ở Mỹ, hơn gấp 3 lần con số vào năm 1970.

Ngoài những lo ngại về ung thư tái phát, những người bệnh nhân ung thư cũng lo lắng về nguy cơ phát triển một loại ung thư mới.

¹ PGS.TS. Phó Giám đốc Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng

² Trung tâm Ung Bướu Hải Phòng

³ ThS. Phó Giám đốc Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng

Bệnh nhân ung thư có nguy cơ mắc ung thư nguyên phát mới cao hơn 20% so với dân số nói chung. Khi số người sống sót sau ung thư và người già tăng lên, sự xuất hiện của nhiều bệnh ung thư nguyên phát cũng có khả năng tăng lên. Nhiều bệnh ung thư bao gồm hai hoặc nhiều bệnh ung thư nguyên phát xảy ra ở một cá nhân bắt nguồn từ một vị trí chính hoặc mô và đó không phải là một phần xâm lấn, cũng không phải là tái phát hoặc di căn. Các nghiên cứu về nhiều bệnh ung thư đã được thực hiện chủ yếu ở các cơ sở dân số, và gần đây trong các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu kiểm soát trường hợp dẫn đến hiểu biết thêm về các yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của nhiều bệnh ung thư nguyên phát. Những yếu tố này bao gồm khuynh hướng di truyền đối với bệnh ung thư; các khía cạnh gây ung thư hoặc ung thư thông thường của các yếu tố lối sống, nội tiết tố và môi trường; điều trị ung thư nguyên phát trước đó; và tăng cường giám sát những người sống sót sau ung thư.

Bệnh nhân 2 ung thư nếu được phát hiện sớm có thể cải thiện rõ rệt thời gian sống thêm toàn bộ và chất lượng cuộc sống

Một số phương pháp chẩn đoán đơn giản có thể giúp phát hiện sớm ung thư thứ 2.

Vi vậy TTUB bệnh viện Việt Tiệp tiến hành ghi nhận để quản lí và nâng cao hiệu quả điều trị với nhóm bệnh nhân này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Ghi nhận trong toàn bộ bệnh nhân nhập viện tại TTUB BV. Việt Tiệp từ T8/2017 đến T3/2019 theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu theo dõi dọc.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân có chẩn đoán từ 2 ung thư trở lên được phát hiện trước, trong hoặc sau điều trị.

Có kết quả GPB là mô bệnh học, tế bào học hoặc xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh có giá trị. (Có thể làm tại TTUB Việt Tiệp hoặc cơ sở y tế khác).

Đã loại trừ khả năng ung thư xâm lấn rộng, tái phát hay di căn.

Bệnh nhân chấp nhận tham gia nghiên cứu.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 52 ca bệnh nhân đa ung thư mới, chiếm khoảng 2% tổng số bệnh nhân mới mắc. Tỷ lệ này ngang bằng so với tác giả Alexia Vogt thống kê 2 - 17%, so với một số nghiên cứu khác là khá thấp tuy nhiên thời gian nghiên cứu khác của chúng tôi còn ngắn, chương trình sàng lọc ung thư của chúng tôi còn hạn chế. Vấn đề này đang từng bước được cơ sở chúng tôi cải thiện.

Tuổi	Số lượng BN	Tỷ lệ %
< 50 tuổi	7	13,46
50 - 60 tuổi	19	36,53
60 - 70 tuổi	23	44,23
> 70 tuổi	3	5,78
Tổng	52	100

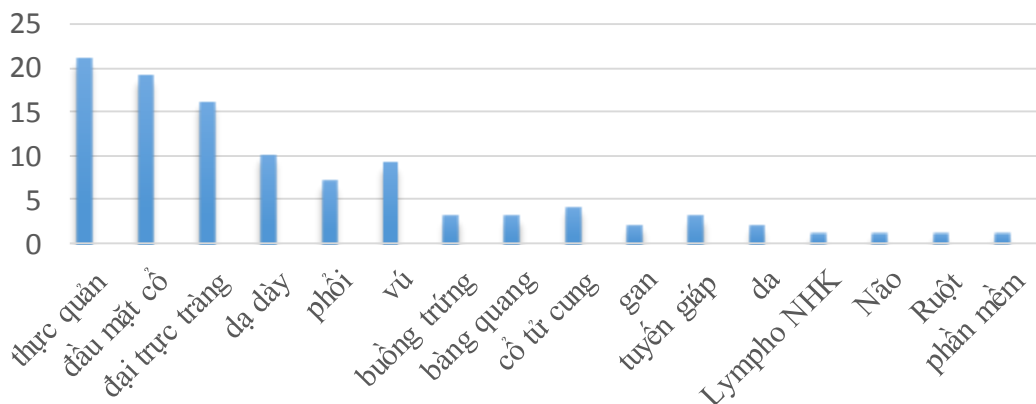
Bảng 1. Tỷ lệ mắc thô theo lứa tuổi

Tỷ lệ mắc đa ung thư tập trung lứa tuổi 50 - 70 tuổi, trong đó tập trung chủ yếu lứa tuổi 60 - 70 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 62,37. Tuy nhiên trong những năm gần đây, tỷ lệ BN ung thư trẻ tuổi và cao tuổi có xu hướng tăng lên. Điều này giải thích do sự tăng tuổi thọ cũng như ảnh hưởng của điều kiện môi trường sống ảnh hưởng lên tỷ lệ mắc bệnh.

Bảng 2. Phân bố các bệnh đa ung thư được ghi nhận

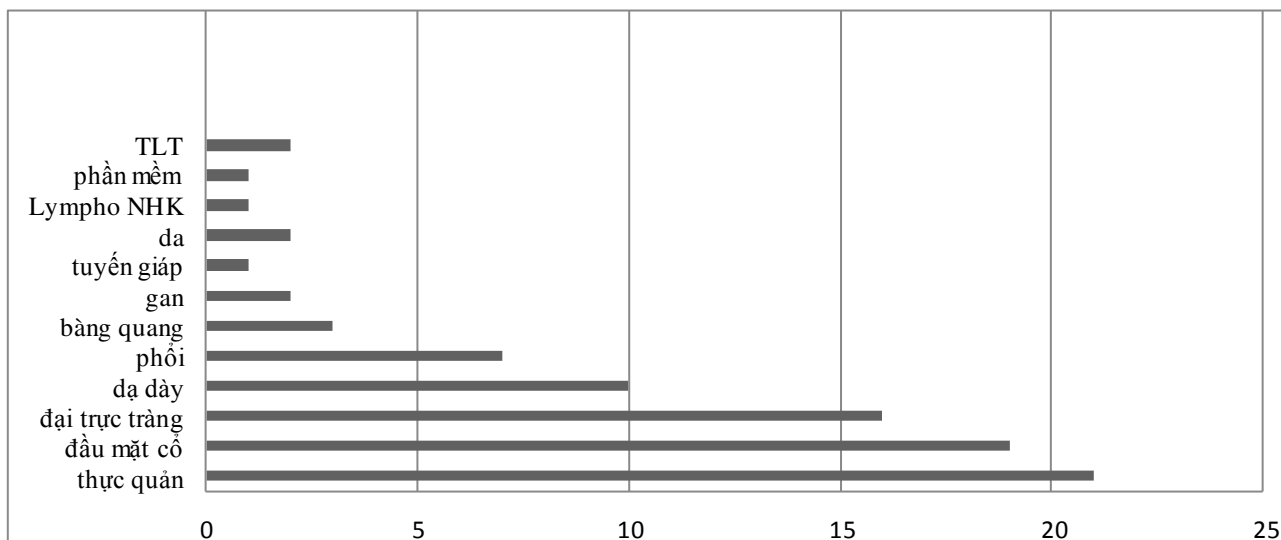
Đầu cổ - Thực quản	15	Vú - Lưỡi	01
Phổi - Thực quản	04	Vú - Buồng trứng	01
Dạ dày - Đại trực tràng	05	Vú - Phổi	01
Vú - Đại trực tràng	03	Vú - Não	01
Thận - Đại trực tràng	02	Vú - Cổ tử cung	01
Dạ dày - Vòm	01	Đại tràng - Thực quản	01
Dạ dày - Gan	01	Trực tràng - Lympho NHK	01
Dạ dày - Buồng trứng	01	Cổ tử cung - Đại tràng	01
Dạ dày - Bàng quang	01	Cổ tử cung - Ruột non	01

Hạ họng - Da	01	Phổi - Phần mềm	01
Tiền liệt tuyến - Bàng quang	01	Buồng trứng - Hắc tố da	01
Tiền liệt tuyến - Đại tràng	01	Tuyến giáp - Thực quản	01
Phổi - Trực tràng	01	Tuyến giáp - Cổ tử cung	01
Trực tràng - Gan - Bàng quang	01	Vú - Tuyến giáp	01



Biểu đồ 1. Phân bố ung thư 2 giới

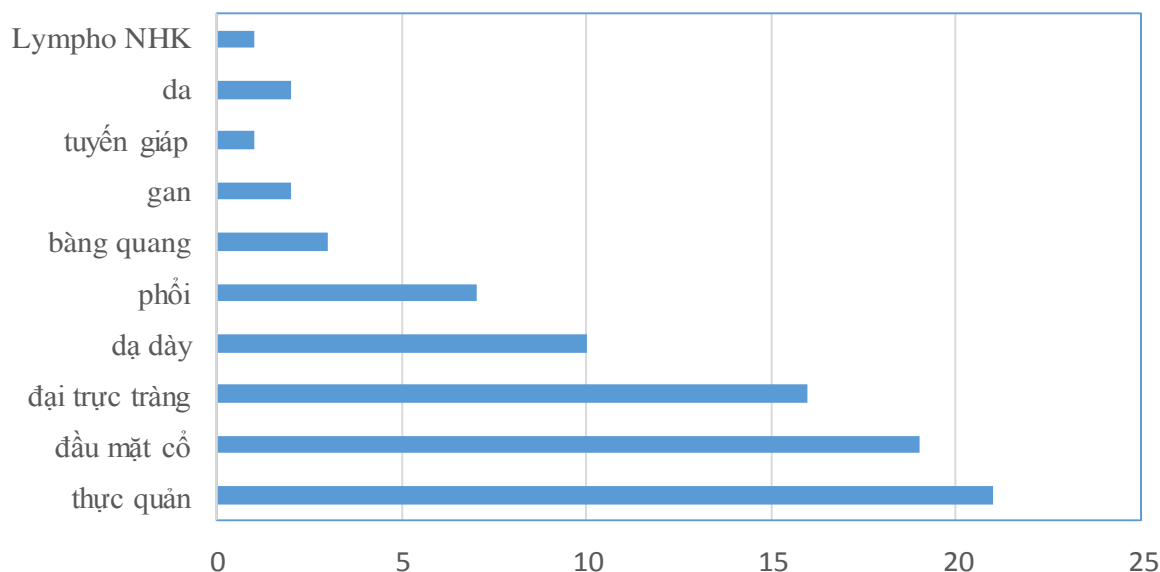
Những ung thư phổ biến nhất là ung thư thực quản, ung thư đầu mặt cổ, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư vú. Tỷ lệ này khác biệt với một số nghiên cứu khác của các tác giả Mỹ với tỷ lệ ung thư tiền liệt tuyến, ung thư đại trực tràng và ung thư vú có tỷ lệ đa ung thư cao nhất nhưng ngang bằng với tác giả Durmus Etiz cũng là đầu cổ, vú và tiêu hóa. Điều này có thể do phân bố bệnh ung thư tại từng địa phương, thời gian nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn, giai đoạn bệnh muộn hơn và chương trình sàng lọc các bệnh nhân đa ung thư vùng đầu cổ được thực hiện tại trung tâm chúng tôi.



Biểu đồ 2. Phân bố ung thư ở nam

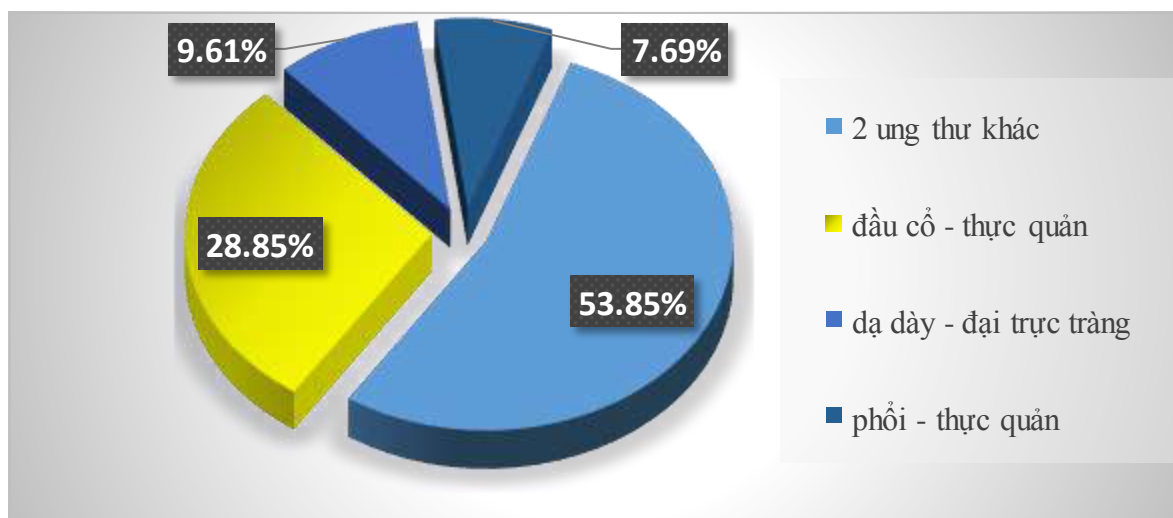
Những ung thư phổ biến nhất ở nam là ung thư thực quản, ung thư đầu mặt cổ, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư phổi. Tỷ lệ đa ung thư ở nam giới có vẻ liên quan nhiều tới yếu tố lối sống với việc lạm dụng rượu bia, thuốc lá.

Biểu đồ 3. Phân bố ung thư ở nữ giới



Những đa ung thư phổ biến nhất ở nữ giới là ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư cổ tử cung, ung thư tuyến giáp, ung thư buồng trứng. Tỷ lệ phân bố ở 2 giới của đa ung thư có sự khác biệt rõ với tỷ lệ phân bố ung thư nói chung, điều này được giải thích do tiên lượng của một số ung thư hay gặp như gan, phổi xấu. Thời gian sống thêm ngắn.

Biểu đồ 4. Phân bố nhóm bệnh



Ta có thể thấy nhờ có chương trình sàng lọc ung thư thứ 2 trên các bệnh nhân ung thư đầu cổ, nhóm bệnh nhân ung thư đầu cổ của chúng tôi có 2 ung thư được phát hiện nhiều nhất với 28,5%, tiếp đến là các ung thư dạ dày - đại trực tràng, phổi thực quản.

Bảng 3. Thời gian phát hiện ung thư thứ 2

Thời gian	Số BN	Tỷ lệ BN
Trước điều trị	15	28,85%
Trong hoặc ngay sau điều trị	23	44,23%
Sau điều trị từ 2 tháng	14	26,92%
Tổng	52	100%

Nhờ có sự chú ý sàng lọc nên các bệnh nhân được phát hiện ung thư thứ 2 của chúng tôi ngay trong hoặc sau điều trị chiếm tỷ lệ cao nhất 44,23%. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc sàng lọc sớm cho bệnh nhân.

Bảng 4. Các phương pháp điều trị trước đó

Phương pháp	Số BN	Tỷ lệ BN
HC + XT	18	48,64%
HC	11	29,73%
XT	8	21,63%
Tổng	37	100%

Các bệnh nhân đã hóa trị + xạ trị chiếm tỷ lệ cao nhất 48,64%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận phương pháp phẫu thuật do trong các nghiên cứu, phẫu thuật không phải yếu tố nguy cơ gây ung thư thứ 2. Tuy nhiên, với hóa trị và xạ trị lại là yếu tố có thể là nguy cơ gây ung thư thứ 2.

Trong các phương pháp phát hiện ung thư thứ 2, nội soi tai mũi họng và nội soi thực quản được chúng tôi thực hiện nhiều nhất với lần lượt 26,92% và 25%. Trong chương trình sàng lọc 2 ung thư trên bệnh nhân đầu cổ và thực quản của chúng tôi, các bệnh nhân có ung thư thực quản được cho nội soi tai mũi họng thường xuyên, còn bệnh nhân ung thư đầu cổ được nội soi thực quản mỗi 3 tháng. Tuy nhiên, với bệnh nhân ung thư thứ 2 là vú, chúng tôi lại phát hiện chủ yếu nhờ các thăm khám lâm sàng.

Bảng 5. Phương pháp phát hiện ung thư thứ 2

Phương pháp	Số BN	Tỷ lệ BN
Nội soi tai mũi họng	14	26,92%
Nội soi dạ dày	13	25%
Chụp XQ	5	9,61%
Chụp CT Scanner	8	15,38%
Siêu âm	4	7,69%
Khác	11	21,15%

KẾT LUẬN

Tổng số ca hai ung thư mới mắc được ghi nhận từ năm 2017 - 2019 tại Hải Phòng là 52 ca chiếm khoảng 2% tổng số bệnh nhân mới mắc. Tỷ lệ mắc đa ung thư tập trung lứa tuổi 50 - 70 tuổi, trong đó tập trung chủ yếu lứa tuổi 60 - 70 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 62,37. Những ung thư phổ biến nhất là ung thư thực quản, ung thư đầu mặt cổ, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư vú. Những ung thư phổ biến nhất ở nam là ung thư thực quản, ung thư đầu mặt cổ, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư phổi. Những đa ung thư phổ biến nhất ở nữ giới là ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư cổ tử cung, ung thư tuyến giáp, ung thư buồng trứng. Nhóm bệnh nhân ung thư đầu cổ có 2 ung thư được phát hiện nhiều nhất với 28,5%, tiếp đến là các ung thư dạ dày - đại trực tràng, phổi thực quản.

Khi bệnh nhân đã có CD ung thư, cần thăm khám lâm sàng và làm các XN, CĐHA đầy đủ để tránh bỏ qua các ung thư phối hợp.

Thăm khám lâm sàng là rất quan trọng trong việc phát hiện sớm ung thư giáp, tuyến vú.

Tỉ lệ ung thư đầu mặt cổ + thực quản, ung thư hai vị trí trên cùng đường tiêu hóa cao, nên:

1. Soi thực quản, dạ dày với các BN ung thư đầu mặt cổ.
2. Soi tai mũi họng với các bệnh nhân có ung thư thực quản.
3. Soi đại trực tràng với các BN ung thư dạ dày và ngược lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Isabelle Soerjomataram, Jan Willem Coebergh 2009 "Epidemiology of Multiple Primary Cancers" pp 85 - 105.
2. Howe, H. L. (2003) A review of the definition for multiple primary cancers in the United States. Workshop proceedings from December 4 - 6, 2002, in Princeton, New Jersey. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries.
3. Soerjomataram I1, Coebergh JW 2009 "Epidemiology of multiple primary cancers" "Methods Mol Biol. 2009; 471:85 - 105. doi: 10.1007/978 - 1 - 59745 - 416 - 2 - 5.
4. Alexia Vogt,Sabine Schmid,1 Karl Heinimann, 3, 4 2017 "Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review" Published online 2017 May 2.doi: 10.1136/esmooopen - 2017 - 000172.

5. Matthew J. Hayat, Nadia Howlader 2006 "Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program" 10.1634/theoncologist.12 – 1 - 20The Oncologist January 2007 vol. 12 no. 1 20 - 37.
6. Durmus Etiz, Evrim Metcalfe, Melek Akcay 2017 "Multiple primary malignant neoplasms: A 10 - year experience at a single institution from Turkey" cancerjournal, volume 13, pp 16 - 20.

ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH CỘNG HƯỞNG TỪ U MÀNG NÃO NỀN SỌ ĐIỀU TRỊ BẰNG ĐAO GAMMA QUAY

NGUYỄN THANH HÙNG¹, PHẠM CẨM PHƯƠNG¹, NGUYỄN HUYỀN TRANG², LÊ THỊ LUYẾN²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm cộng hưởng từ u màng não nền sọ điều trị bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2014 đến 6/2017.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu trên 70 bệnh nhân u màng não nền sọ điều trị bằng dao gamma quay.

Kết quả: Tuổi trung bình $50,82 \pm 12,77$, tuổi thấp nhất là 22, cao nhất 86, tỷ lệ nữ/nam là 2,04. Vị trí gặp nhiều nhất là vùng xoang hang (31,43%) và vùng góc cầu tiểu não (31,43%). Đường kính dọc trung bình $29,06 \pm 10,52\text{mm}$, đường kính ngang trung bình $21,90 \pm 8,71\text{mm}$. Phần lớn trên T1W, u đồng tín hiệu (48,57%) hoặc giảm tín hiệu (45,72%). Trên T2W, u tăng tín hiệu (75,71%) hoặc đồng tín hiệu (20,00%). Sau tiêm thuốc đối quang từ, khối u ngấm thuốc mạnh (85,71%). Tỷ lệ dấu hiệu đôi màng cứng: 45,71%, phù não: 11,43%.

Kết luận: Trên phim cộng hưởng từ giúp xác định chính xác vị trí, kích thước, tính chất của khối u màng não vùng nền sọ.

Từ khoá: U màng não nền sọ, cộng hưởng từ.

SUMMARY

The magnetic resonance imaging characterization of skull base meningioma treated by rotating gamma knife

Objectives: Description of the magnetic resonance imaging characterization of skull base meningioma treated by rotating gamma knife at Nuclear Medicine and Oncology Center - Bach Mai Hospital from January 2014 to June 2017.

Subjective and Methods: Retrospective study were conducted in 70 skull base meningioma patients treated by rotating gamma knife.

Results: The mean age was $50,82 \pm 12,77$, the youngest was 22 years old, the oldest was 86 years old, the women/men rate 2.04. The tumor in the cavernous sinus accounts for 31.43%. The vertical and horizontal average size tumor were 29.06 ± 10.52 mm and $21.90 \pm 8.71\text{mm}$. Most of the tumors are isointense (48.57%) or hypointense on T1W (45.72%) and hyperintense (75.71%) or isointense (20.00%) on T2W. After the contrast administration 85.71% of the tumor presented accentuated. The dural sign was seen in 47.71% of the tumor. Cerebral edema: 11.43%.

Conclusion: MRI can determine exactly position, size and characteristic of skull base meningioma.

Keywords: Skull base meningioma, magnetic resonance imaging (MRI).

ĐẶT VẤN ĐỀ

U màng não (UMN) là bệnh lý thường gặp trong các khối u thần kinh trung ương, trong đó u màng não nền sọ (UMNNS) chiếm 40% UMN^[1]. Chẩn đoán xác định UMNNS dựa trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là chụp cộng hưởng từ (CHT) với độ chính xác lên tới 100%^[2]. Trên phim CHT cho

phép cắt nhiều bình diện, độ phân giải cao, giúp chẩn đoán chính xác vị trí, kích thước và bản chất khối u. Do đặc điểm khối u nằm ở vị trí nền sọ liên quan đến nhiều cơ quan trọng yếu như dây thị, động mạch cảnh trong, xoang tĩnh mạch nên thường khó mổ, hoặc mổ không lấy được hết u và bệnh hay tái phát, vì vậy việc xác định chính xác vị trí và bản chất khối u

¹ Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai

² Khoa Y Dược - Đại học Quốc Gia Hà Nội

trên phim chụp CHT giúp bác sĩ lựa chọn phương pháp can thiệp đúng. Hiện nay, xạ phẫu bằng dao gamma quay là kĩ thuật hiện đại được lựa chọn để điều trị thay thế hoặc bổ trợ sau mổ UMNNS vì tính an toàn, không xâm lấn và hiệu quả cao. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm: *Mô tả đặc điểm CHT của UMNNS điều trị bằng dao gamma quay.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 70 bệnh nhân (BN) chẩn đoán UMNNS trên phim CHT sọ não điều trị bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai trong khoảng thời gian từ tháng 1/2014 đến tháng 6/2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn

BN được chẩn đoán xác định UMNNS trên phim CHT sọ não, khối u có đặc điểm thỏa mãn các tiêu chuẩn^[3]:

Đồng hoặc giảm tín hiệu trên chuỗi xung T1W.

Đồng hoặc tăng tín hiệu trên chuỗi xung T2W.

Ngấm thuốc mạnh sau tiêm đối quang từ.

Có hoặc không có dấu hiệu đuôi màng cứng.

BN có đầy đủ hồ sơ bệnh án, phim CHT sọ não.

Được hội đồng hội chẩn có chỉ định điều trị bằng dao gamma quay.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN không đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn nêu trên.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Thu thập thông tin nghiên cứu trên bệnh án của BN nghiên cứu.

Thiết bị nghiên cứu

Máy CHT 1,5 Tesla.

Xử lý số liệu

Các dữ liệu thu thập được nhập vào phần mềm SPSS version 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Số BN nghiên cứu là 70 BN, tỷ lệ nam giới 32,9% (23 BN), nữ giới 69,1% (47 BN). Tỷ lệ nữ/nam là 2,04. Tuổi trung bình 50,82 ± 12,77 (từ 22 - 86 tuổi).

Phần lớn các BN có tình trạng toàn thân tốt, chỉ số hoạt động cơ thể theo thang điểm ECOG từ 1 đến 2 (97,1%).

Đặc điểm CHT của UMNNS điều trị bằng dao gamma quay

Vị trí u trên CHT

Bảng 1. Vị trí khối u

Vị trí	Số BN	Tỷ lệ%
Cánh xương bướm	9	12,86
Trên hố yên	13	18,57
Xoang hang	22	31,43
Góc cầu tiểu não	22	31,43
Hố sau	4	5,71
Tổng	70	100

Nhận xét: Vị trí gặp nhiều nhất là xoang hang (31,43%) và góc cầu tiểu não (31,43%). UMN hố sau ít gặp (5,71%).

Kích thước u trên CHT

Bảng 2. Kích thước khối u

Kích thước Đường kính	Trung bình ± SD (mm)	Nhỏ nhất (mm)	Lớn nhất (mm)
	Đường kính dọc	29,06 ± 10,52	12
Đường kính ngang	21,90 ± 8,71	7	50

Nhận xét: Hầu hết các khối u có kích thước < 50mm.

Đặc điểm tín hiệu

Bảng 3. Đặc điểm tín hiệu

Đặc điểm tín hiệu	Tín hiệu trên T1W		Tín hiệu trên T2W	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Đồng tín hiệu	34	48,57	14	20,00
Tăng tín hiệu	4	5,71	53	75,71
Giảm tín hiệu	32	45,72	3	4,29
Tổng	70	100	70	100

Nhận xét: Phần lớn trên T1W, u đồng tín hiệu tăng tín hiệu (75,71%) hoặc đồng tín hiệu (20,00%).

Tính chất ngấm thuốc

Bảng 4. Tính chất ngấm thuốc

Tính chất ngấm thuốc	Số BN	Tỷ lệ %
Ngấm thuốc mạnh	60	85,71
Ngấm thuốc ít	10	14,29
Không ngấm thuốc	0	0,00
Tổng	70	100

Nhận xét: Phần lớn khối u có tính chất ngấm thuốc mạnh (85,71%).

Dấu hiệu đuôi màng cứng

Bảng 5. Dấu hiệu đuôi màng cứng

Dấu hiệu đuôi màng cứng	Số BN	Tỷ lệ %
Có	32	45,71
Không	38	54,29
Tổng số	70	100

Nhận xét: Có 45,71% khối u có dấu hiệu đuôi màng cứng.

Một số đặc điểm khác

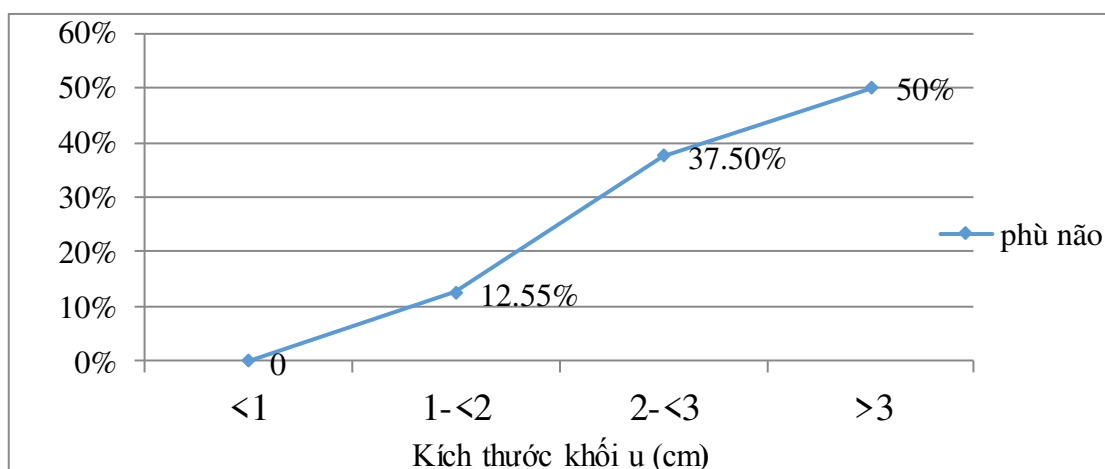
Bảng 6. Phù não quanh u, xâm lấn

Dấu hiệu	Số BN	Tỷ lệ %
Phù não	8	11,43
Xâm lấn mạch máu	2	2,86
Xâm lấn xoang tĩnh mạch	14	20,00
Xâm lấn xương	1	1,43
Xâm lấn dây thần kinh	7	10,00

Nhận xét: Phù não ít gặp, chiếm 11,43%.

Biểu hiện xâm lấn xoang tĩnh mạch gặp nhiều nhất (20,00%).

Liên quan kích thước khối u với phù não



$p > 0.05$

Hình 1. Liên quan giữa kích thước khối u với phù não

Nhận xét: Kích thước u càng lớn, tỷ lệ phù não càng cao.

BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ lệ nữ/nam là 2,04. Kết quả này phù hợp với hầu hết nghiên cứu khác như Bon - Jour Lin và cộng sự năm 2014 (nữ/nam: 2,33)^[4], Lê Thị Hồng Phương năm 2016 (nữ/nam: 2/1)^[5]. Trong 70 BN được nghiên cứu, nhóm tuổi gặp nhiều nhất từ 50 - 59 tuổi. Tuổi trung bình là 50,82 ± 12,77. Nghiên cứu của Liscak (2004) trên 176 BN UMMNS được điều trị xạ phẫu cho kết quả độ tuổi mắc bệnh từ 23 - 82, trung bình là 60 tuổi^[6].

Như vậy các nghiên cứu đều thấy rằng số lượng BN nữ, độ tuổi trung niên chiếm ưu thế,

nhất là sau giai đoạn mãn kinh (50 tuổi), gợi ý cho thấy sự hình thành UMN liên quan đến sự thay đổi về nội tiết.

Đặc điểm CHT của UMNS điều trị bằng dao gamma quay

Vị trí u trên CHT

UMNS thường liên quan đến nhiều cơ quan tổ chức quan trọng như các dây TK sọ (dây II, dây V, dây VII, dây VIII), các mạch máu lớn, thân não... Do vậy việc phẫu thuật hay mổ nội soi vi phẫu ở những vùng này gặp nhiều khó khăn. Theo bảng 1, tỷ lệ UMN xoang hang và UMN góc cầu tiểu não chiếm tỷ lệ cao nhất (đều bằng 31,4%). Có thể thấy đây chính là vùng điều trị bằng dao gamma quay

đem lại hiệu quả tốt, ít biến chứng. Theo nghiên cứu của Antonio Santacroce và cộng sự (2011) trên các BN UMN điều trị bằng xạ trị cho thấy UMN thường gặp nhất là ở vị trí xoang hang chiếm tỷ lệ 27,9%^[7].

Kích thước u

Xạ phẫu bằng dao gamma quay rất có hiệu quả với các khối UMN có kích thước nhỏ hơn 50mm. Thường được chỉ định ngay từ đầu với u kích thước nhỏ hơn 35mm^[8]. Khối u có kích thước lớn thường được chỉ định phẫu thuật lấy bỏ u một phần trước đó. Theo bảng 2, hầu hết các khối u có kích thước < 50mm. Đường kính dọc trung bình 29,06 ± 10,52mm. Đường kính ngang trung bình 21,90 ± 8,71mm.

Tín hiệu

Phần lớn trên T1W, u đồng tín hiệu (48,6%) hoặc giảm tín hiệu (45,7%). Trên T2W, u tăng tín hiệu (75,7%) hoặc đồng tín hiệu (20,0%). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác. Theo Lê Thị Hồng Phương, trên T1W: đồng tín hiệu (61,4%), giảm tín hiệu (38,6%) và trên T2W: đồng tín hiệu (29,8%), tăng tín hiệu (70,2%)^[5]. Nghiên cứu của Bon-Jour Lin, khối UMN chủ yếu đồng tín hiệu trên T1W (70%), tăng tín hiệu trên T2W (52,5%)^[4]. Trường hợp UMN đồng tín hiệu trên T1W và T2W, đặc biệt là các khối u có kích thước nhỏ và ít gây phù não có thể dễ dàng bị bỏ sót trên phim CHT trước khi tiêm thuốc đối quang từ.

Tính chất ngấm thuốc

Tất cả UMN đều ngấm thuốc đối quang từ sau tiêm. Trong đó ngấm thuốc mạnh 85,71%, ngấm thuốc ít 14,3% (bảng 4). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của các tác giả khác. Trong nghiên cứu của Bon - Jour Lin, có 76% UMN ngấm thuốc mạnh, đồng nhất và 24% ngấm thuốc không đồng nhất^[4]. Nghiên cứu của Trần Văn Việt cho kết quả tỷ lệ u ngấm thuốc mạnh là 81,1%, ngấm thuốc ít là 16,9%^[9]. Những trường hợp ngấm thuốc không đồng nhất là do thành phần nang hóa, vôi hóa nhiều. UMNNS là khối u ngoài trục, luôn ngấm thuốc do không có hàng rào máu não.

+Dấu hiệu đuôi màng cứng

Trên phim CHT sọ não có tiêm thuốc đối quang từ, có thể thấy hình ảnh dày phần màng cứng ở ngay sát phần diện bám của UMN, được gọi là dấu hiệu đuôi màng cứng. Theo bảng 5 có 45,7% u có dấu hiệu đuôi màng cứng. Nghiên cứu của một số tác giả khác có tỷ lệ cao hơn như Lê Thị Hồng Phương (61,4%)^[5], Trần Văn Việt (62,2%)^[9].

Phù não

Phù não quanh u được đánh giá dễ dàng hơn trên phim CHT sọ não. Trên chuỗi xung T2 FLAIR,

tín hiệu dịch não tủy bị xóa, tín hiệu phù nề dễ nhận biết. Theo một số tác giả, nguyên nhân thực sự của phù quanh u không rõ ràng, nhưng đa số cho rằng là do khả năng thẩm thấu của mạch máu não lân cận, do sự phá vỡ hàng rào máu não và quan trọng hơn là do chất tiết từ chính khối u. Tỷ lệ gặp phù não quanh u là 11,4%. Điều này có thể được giải thích là do vị trí của các khối u ở đây rất ít tiếp xúc trực tiếp với mô não. Kích thước u càng lớn, ghi nhận phù quanh u với tỷ lệ càng cao. Phân tích này cũng phù hợp với nhận định của Phạm Ngọc Hoa^[10]. Theo hầu hết các tác giả khác thì mức độ phù quanh u tùy thuộc vào vị trí và kích thước của u. Tuy nhiên có thể do số BN có phù não quanh u không đủ lớn nên trong nghiên cứu này chúng tôi thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Xâm lấn

CHT sọ não có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong đánh giá xâm lấn xoang tĩnh mạch, động mạch, chèn ép dây TK. Biểu hiện xâm lấn xoang tĩnh mạch gặp nhiều nhất (20%), gặp chủ yếu ở UMN xoang hang. UMN xoang hang xuất phát từ thành màng cứng phía ngoài, nhưng đôi khi có ngoại lệ là nằm bên trong xoang hang. UMN gây chít hẹp lòng động mạch cảnh trong. UMN có thể lan vào bên trong xoang hang và khoang Meckel và đi qua lỗ dây thần kinh sinh ba vào bề trước cầu não. Theo bảng 6 có 10% khối u xâm lấn dây TK. Xâm lấn xương ít gặp, chiếm 1,4%.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 70 BN được chẩn đoán UMNNS trên phim CHT sọ não điều trị bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai trong khoảng thời gian từ tháng 1/2014 đến hết tháng 6/2017, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

Tỷ lệ nữ/nam là 2,04. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất từ 50 - 59, trung bình là 50,82 ± 12,77.

Vị trí gặp nhiều nhất là vùng xoang hang (31,4%) và vùng góc cầu tiểu não (31,4%).

Đường kính dọc trung bình 29,06 ± 10,52mm, đường kính ngang trung bình 21,90 ± 8,71mm.

Phần lớn trên T1W khối u đồng tín hiệu (48,6%) hoặc giảm tín hiệu (45,7%) và trên T2W, u tăng tín hiệu (75,7%) hoặc đồng tín hiệu (20,0%). Sau tiêm thuốc đối quang từ, khối u ngấm thuốc mạnh (85,7%).

Tỷ lệ dấu hiệu đuôi màng cứng: 45,7%, phù não: 11,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Johns Hopkins Medicines (2010), Common locations of meningioma, Neurology and Neurosurgery.
2. Trần Đức Tuấn, Phạm Minh Thông (2012), "So sánh giá trị của cộng hưởng từ với phẫu thuật trong chẩn đoán u màng não", Tạp chí Y học thực hành, 4, 51 - 52.
3. Tantawy HI, Mohamad FF, Ismael AM (2010), "The role of advanced MRI techniques in differentiating typical, from atypical and malignant meningiomas ", The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 41(3), 411-419.
4. Bon-Jour L, Kuan-Nein CH, Hung-Wen K, et al (2014), "Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma", J Neurosurg, 121, 1201 - 1208.
5. Lê Thị Hồng Phương (2016), Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ và mối liên quan với triệu chứng lâm sàng của u màng não nền sọ, Luận văn bác sĩ nội trú, trường Đại học Y Hà Nội.
6. Liscak R, Kollova A, Vladyka V (2004), "Gamma Knife radiosurgery of skull base meningiomas", Acta Neurochir Suppl, 91, 65 - 74.
7. Santacrose A, Walier M, Math D, et al (2012), "Long term tumor control of benign intracranial Meningiomas after radiosurgery in a series of 4595 patients", Neurosurgery, 70, 32 - 39.
8. Mai Trọng Khoa (2012), Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay, Nhà xuất bản Y học.
9. Trần Văn Việt, Phạm Minh Thông, Đồng Văn Hệ (2009), "Nghiên cứu giá trị cộng hưởng từ trong chẩn đoán u màng não", Tạp chí Y học thực hành, 679(10), 12 - 15.
10. Phạm Ngọc Hoa (2002), Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của u màng não nội sọ, Luận án tiến sĩ Y học.

LIỆU PHÁP TẾ BÀO TUA MIỄN DỊCH TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ¹

NGUYỄN PHẠM THANH NHÂN¹

TÓM TẮT

Thời gian gần đây, ứng dụng của liệu pháp miễn dịch hoạt động chống lại ung thư bằng các tế bào tua (DCs) đã được các nhà nghiên cứu quan tâm rất nhiều. Liệu pháp miễn dịch gần đây đã nổi lên như một phương pháp điều trị đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư. Liệu pháp miễn dịch bằng các tế bào tua (DCs) đang nổi lên như một phương pháp điều trị miễn dịch hữu ích để điều trị ung thư và là một phương pháp hiệu quả và an toàn với một số bệnh nhân ung thư và có thể trở thành một phần quan trọng trong điều trị ung thư khi kết hợp với thuốc điều hòa miễn dịch hoặc các chất phong tỏa điểm kiểm soát miễn dịch. Nghiên cứu hiện tại tập trung vào tối ưu hóa nguồn DC, lựa chọn kháng nguyên, phát hiện kháng nguyên mới và tải kháng nguyên, phương thức tiêm, cũng như kết hợp với các thuốc chống ung thư khác nhau. Các DC có khả năng di cư và sản xuất cytokine cao là rất quan trọng đối với hiệu quả của liệu pháp miễn dịch dựa trên DC để tạo ra số lượng tế bào lympho T giúp đỡ loại Th1 CD4+ và tế bào lympho T gây độc tế bào loại CD8+. Các vi môi trường khối u cũng rất quan trọng trong việc điều chỉnh tăng trưởng tế bào khối u, tăng sinh, và sự phát triển của kháng thuốc điều trị. Các nghiên cứu mới đang triển khai để tạo ra các chiến lược điều trị mới mà có thể khôi phục lại chức năng của tế bào tua DC để kích thích hiệu quả các tế bào T và kích hoạt phản ứng chống ung thư hiệu quả, đặc biệt khi kết hợp với liệu pháp điều trị khác để giảm sự ức chế miễn dịch do ung thư. Trong bài báo này, chúng tôi thảo luận về hiệu quả của liệu pháp miễn dịch bằng DC trong ung thư đã được nghiên cứu và ứng dụng. Ngoài ra, chúng tôi cũng thảo luận về những tiến bộ gần đây trong liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư để cải thiện kết quả điều trị.

Từ khóa: Ung thư, Liệu pháp miễn dịch, Tế bào tua, Thuốc điều hòa miễn dịch, Tế bào T gây độc.

ABSTRACT

Dendritic cells immunotherapy against cancer

Recently, the use of the active immunotherapy for malignancies has been studied with considerable interest. Immunotherapy has recently emerged as a promising treatment for cancer. Immunotherapy by dendritic cells (DCs) is emerging as a useful immunotherapeutic tool and is a safe strategy with some efficacy in a subset of myeloma patients and may become a crucial part for cancer treatment when combined with immunomodulatory drugs or immune check-point blockade. Current research focuses on optimization of DC source, choice of antigen, the discovery of novel antigens and antigen loading, mode of injection, as well as in combination with various anti cancer drugs. DCs with both high migratory capacity and high cytokine production are very important for effective DC - based cancer vaccination in order to induce high numbers of Th1-type CD4+ T cells and CD8+ cytotoxic T lymphocytes. The tumor microenvironment is also important in the regulation of tumor cell growth, proliferation, and the development of therapeutic resistance after treatment in cancer. New researchs has been investigated to generate novel therapeutic targets that could restore DC capacity to prime T cells and trigger effective anticancer responses, especially when combination with other therapy to reduce tumor-induced suppression in cancer. In this paper, we discuss how the efficacy of DC vaccination in cancer can be improved. In addition, we discuss recent progress in immunotherapy for the treatment of cancer to improve treatment outcomes.

Key words: Cancer, Immunotherapy, Dendritic cells, immunomodulatory drugs, Cytotoxic T lymphocyte.

¹ TS.BS. Phòng Kế hoạch Tổng hợp - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

TẾ BÀO TUA (DENDRITIC CELLS-DCS) VÀ ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ**Tổng quan về tế bào tua DCs**

GS Ralph Steinman, nhà miễn dịch học và sinh học tế bào người Canada, có lẽ sẽ là người duy nhất trong lịch sử đạt được giải thưởng Nobel Y học năm 2011 sau khi đã mất. Đó là nhờ công trình nghiên cứu phát hiện tế bào tua vào năm 1973 (Dendritic Cells, gọi tắt là DCs) với đặc điểm có các vai trò chủ yếu trong hệ miễn dịch^[1]. Khám phá của ông được xem là đã mở ra một chân trời mới cho việc nghiên cứu và phát triển liệu pháp điều trị căn bệnh ung thư hiểm nghèo và chính ông cũng là 1 trong những người đã ứng dụng liệu pháp tế bào tua trong điều trị chính căn bệnh ung thư của mình.

DCs có nguồn gốc từ tủy xương và tiền thân của chúng di cư qua dòng máu đến hầu hết tất cả cơ quan trong cơ thể nơi chúng thường trú như tế bào non có khả năng thực bào cao. DCs là tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp (APC - antigen presenting cell). Nhiệm vụ của DCs là bắt giữ kháng nguyên (Ag - antigen) trong mô ngoại biên và di chuyển đến cơ quan bạch huyết nơi chúng trình diện các kháng nguyên peptide với đầy đủ chức năng kích thích và hoạt hóa tế bào T. Ngoài ra, DCs còn tương tác với lymphô bào B để gia tăng việc tăng sinh tế bào B và sản xuất kháng thể, cũng như với các tế bào giết tự nhiên NK (natural killer cells) để tăng hoạt tính phân giải tế bào và sản xuất IFN- γ . Tế bào DCs có khả năng tóm bắt và trình diện các kháng nguyên ung thư. Nhờ sự biểu hiện các phức hợp kháng nguyên MHC-I/II mạnh, các kháng nguyên được trình diện rộng rãi trên bề mặt của DCs và đây là ưu điểm mà DCs có thể lan truyền tín hiệu hiệu quả hơn tới các tế bào có vai trò phòng vệ của hệ miễn dịch. Khác với đại thực bào, DCs có tính di động rất cao, DCs có thể đi nhiều nơi trong cơ thể để bắt và tiêu hóa và sau đó trình diện các kháng nguyên cho tế bào T. Tại đây, qua đặc tính của các thụ thể CD40, CD80 và CD86 ở trên bề mặt tế bào, DC sẽ kích hoạt một số lượng lớn tế bào T có khả năng nhận diện và tiêu diệt các tế bào ung bướu. DC cũng có khả năng tạo cytokine IL - 12 gây hiệu ứng Th - 1 tác động lên tế bào T sát thủ (CD8 T cell), NK và đại thực bào M giúp gia tăng hiệu ứng chống lại tế bào ung bướu.

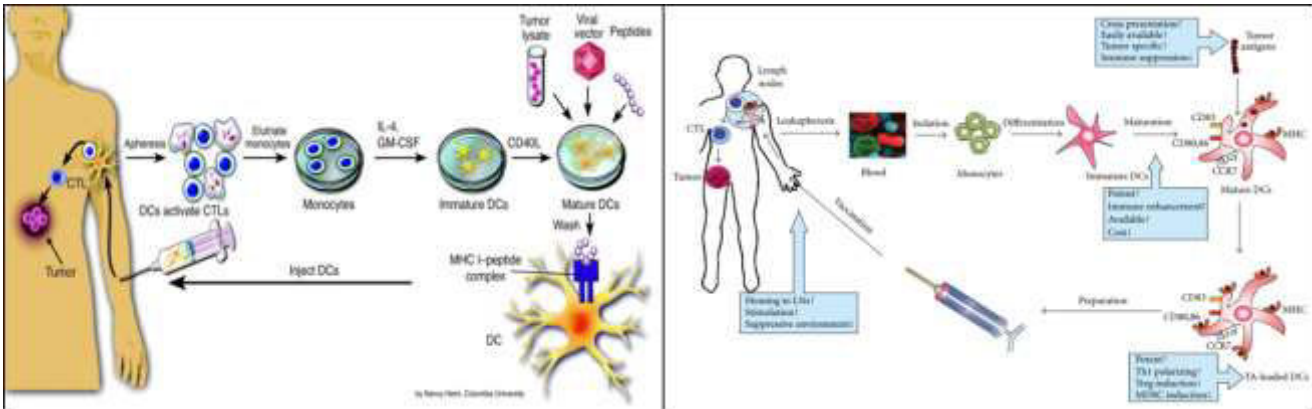
Suy giảm miễn dịch trong bệnh ung thư

Thông thường, các bệnh ung thư thường có đáp ứng miễn dịch yếu đến nỗi không có khả năng

bảo vệ cơ thể chống lại tế bào ung thư. Các tế bào ung thư có thể thoát khỏi hệ thống miễn dịch thông qua sự giảm các phân tử đồng kích thích và các phức hợp phù hợp mô chính (MHC) cũng như gia tăng sự sản xuất các cytokine ức chế miễn dịch của tế bào ung thư hoặc gia tăng sự hoạt động của các tế bào T điều khiển (Tregs) và các tế bào ức chế có nguồn gốc tủy (MDSC). Đặc biệt, bệnh nhân ung thư còn suy giảm cả về chất lượng và số lượng của tế bào tua và suy giảm khả năng kích thích tế bào T. Tế bào ung thư có thể sản xuất ra các cytokine ức chế miễn dịch, chẳng hạn như interleukin (IL) - 10, TGF - β , yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGF), và IL - 6, càng làm suy giảm chức năng của các tế bào tua trong cơ thể. Suy giảm cả miễn dịch dịch thể và tế bào trong bệnh ung thư có liên quan đến sự rối loạn biệt hóa tế bào B và đáp ứng kháng nguyên-kháng thể; giảm số lượng tế bào T, đặc biệt là tế bào CD4⁺T và bất thường Th1/Th2; suy và rối loạn chức năng của các tế bào T độc (CTL), tế bào giết tự nhiên (NK). Ngoài ra, bệnh nhân ung thư còn có rối loạn tăng sinh và chức năng các tế bào T điều khiển CD4⁺CD25⁺Tregs và các tế bào ức chế miễn dịch CD14⁺HLA-DR^{-low} MDSCs, đặc biệt tại vi môi trường khối u^[2].

Vắc - xin DCs để điều trị ung thư

Phương pháp chung để tạo ra tế bào tua dùng trong điều trị ung thư là tách chiết các tế bào đơn nhân từ máu ngoại vi của bệnh nhân ung thư, rồi biệt hóa và kích hoạt để trưởng thành để tạo thành các tế bào DC trưởng thành có hoạt tính cao và cho tiếp cận với kháng nguyên từ mô ung thư của bệnh nhân hoặc những kháng nguyên ung thư đặc hiệu. Các DCs hoạt tính này được truyền trở lại cho bệnh nhân để gây hiệu ứng miễn dịch trị liệu để kích hoạt các đáp ứng miễn dịch như hoạt hóa nguyên tế bào T thành CTL để tiêu diệt tế bào khối u. Các DCs trong các thử nghiệm tiền lâm sàng có khả năng tạo miễn dịch chuyên biệt rất cao và đã mang lại được những kết quả trị liệu tốt đẹp cho bệnh nhân. Một số kết quả nghiên cứu lâm sàng ở người cho thấy DCs có thể loại trừ các tế bào ung bướu, kể cả ở giai đoạn đề kháng hoặc đã lan truyền. Tuy mức độ thành công trị liệu của DC hiện tại còn khiêm nhường, nhưng các chuyên gia tin tưởng rằng ứng dụng của DC sẽ rộng lớn và quan trọng cho các bệnh ung bướu khi liệu pháp DC được cải tiến từ những nghiên cứu chuyên sâu đang được thực hiện^[7]. Hình 1 mô tả phương pháp tạo ra vắc - xin DCs hiện nay đang được ứng dụng trong các thử nghiệm lâm sàng.



Chu trình nuôi cấy DC từ máu ngoại vi: Tách tế bào đơn nhân; biệt hóa thành DC, kích hoạt và kết hợp các DCs này với kháng nguyên ung thư; rồi tế bào DC được tiêm cho người bệnh để gây tác động miễn dịch toàn diện tới các tế bào T và B để tiêu diệt tế bào ung thư của người bệnh

NGHIÊN CỨU VẮC- XIN DCS HIỆN NAY TRONG BỆNH UNG THƯ

DCs trình diện kháng nguyên ung thư

Các kháng nguyên ung thư thường được phân loại thành hai loại dựa trên mô hình biểu hiện của chúng. Kháng nguyên đặc hiệu khối u (TSA), chỉ xuất hiện trên các tế bào khối u chứ không phải trên bất kỳ tế bào nào khác và kháng nguyên kết hợp khối u (TAA), hiện diện trên một số tế bào khối u và một số tế bào bình thường. Hiện nay, định nghĩa phân loại mới các kháng nguyên khối u dựa trên cấu trúc và nguồn phân tử của chúng. Bất kỳ protein nào được tạo ra trong một tế bào khối u có cấu trúc bất thường do đột biến đều có thể hoạt động như một kháng nguyên khối u. Ngược lại, đột biến của các gen khác không liên quan đến sự hình thành khối u có thể dẫn đến tổng hợp các protein bất thường được gọi là kháng nguyên kết hợp khối u. Một loạt các kháng nguyên kết hợp ung thư đã được xác định, bao gồm mucin đa hình biểu mô (MUC1), kháng nguyên khối u Wilms (WT1), Dickkopf - 1 (DKK - 1), và các thành viên của gia đình ung thư tế bào mầm (MAGE, GAGE, BAGE, LAGE, và NY - ESO-1), các kháng nguyên PSA trong ung thư tiền liệt tuyến, CEA trong ung thư đường tiêu hóa... Các tế bào tua DC được tải nạp với các kháng nguyên kể trên đã kích hoạt đáp ứng miễn dịch tế bào CD4⁺ và CD8⁺ cũng như kích hoạt các tế bào CTLs và có hiệu quả trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư. Gần đây, các báo cáo cho thấy tế bào lympho T đã có thể thành công tiêu diệt tế bào ung thư sau khi được kích thích bởi tế bào DC tải nạp với các kháng nguyên kể trên trong một số các thử nghiệm lâm sàng^[3,4].

Mặc dù một kháng nguyên duy nhất có thể gây ra các đáp ứng miễn dịch chống ung thư, khối u có thể thoát khỏi hệ thống miễn dịch bằng cách giảm biểu hiện các thụ thể kháng nguyên này trên bề mặt tế bào ung thư. Ngược lại, DC tải nạp với toàn bộ các kháng nguyên có nguồn gốc từ các tế bào ung thư có thể cải thiện cơ chế này và hạn chế nguy cơ trốn thoát miễn dịch của các tế bào ung thư. Kỹ thuật này có lợi thế là cho phép tế bào tua có thể trình diện nhiều loại kháng nguyên ung thư trên bề mặt tế bào và do đó sẽ kích hoạt càng nhiều tế bào T có khả năng tiêu diệt khối u. Các tế bào u tùy được gây chết bằng cơ chế chết chương trình apoptosis thường được sử dụng để sản xuất vắc - xin DC và đã được nghiên cứu để trở thành một công cụ đầy hứa hẹn cho liệu pháp miễn dịch chống lại ung thư^[10,11].

Làm thế nào để gia tăng sức mạnh của vắc-xin DC

Mục tiêu của vắc - xin DC là để kích thích sự phát triển của các tế bào lympho T đặc hiệu chống ung thư và tạo ra các đáp ứng miễn dịch chống lại khối u. Đã có nhiều bệnh nhân đa u tùy sử dụng vắc - xin DC để điều trị, tuy nhiên, chỉ có 1 vài bệnh nhân đạt được kết quả lui bệnh trên lâm sàng, còn đa số bệnh nhân còn lại chỉ có thể biểu hiện các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu ung thư trong phòng thí nghiệm. Điều này dẫn đến một sự cần thiết phải gia tăng sức mạnh của vắc - xin DC để có thể nâng cao hiệu quả đáp ứng lâm sàng. Với những hiểu biết rõ ràng hơn về hoạt tính sinh học của tế bào DC, sự ảnh hưởng của một số yếu tố ức chế miễn dịch ở bệnh nhân ung thư, sự sản xuất các cytokine ức chế, sự kích hoạt các con đường hoạt hóa ở bệnh nhân ung thư, sự tăng sinh biệt hóa các tế bào T điều khiển, và chức năng ức chế miễn dịch

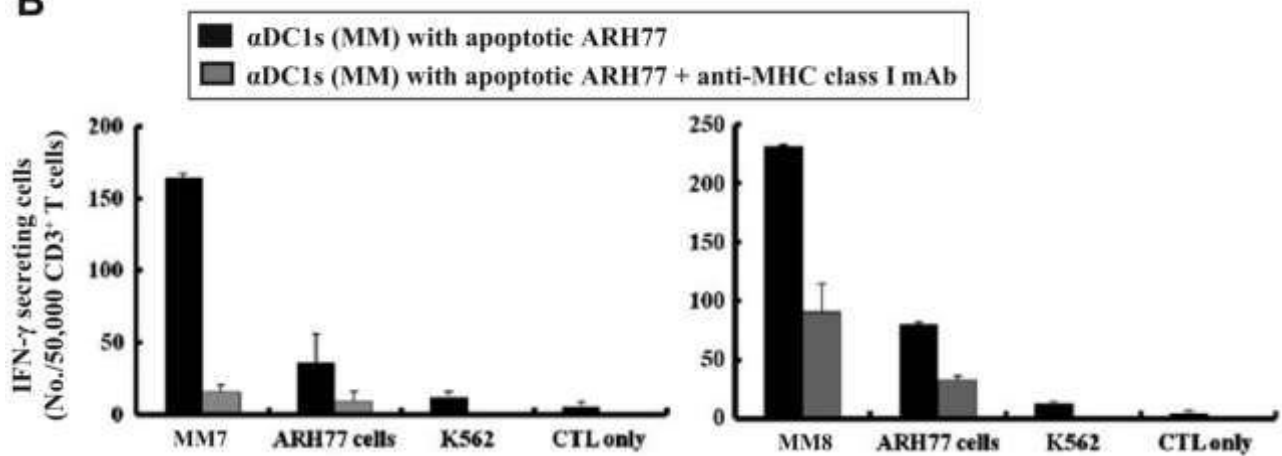
của các tế bào MDSCs, một chiến lược gia tăng và cải thiện hiệu quả của vắc - xin DC chống lại bệnh đa u tủy đã và đang được nghiên cứu.

Tế bào tua phân cực alpha - loại 1 (α - DC1s)

Liệu pháp vắc - xin DC đầu tiên điều trị ung thư tuyến tiền liệt (Sipuleucel - T/Provenge) đã được Cơ quan quản lý dược và thực phẩm Mỹ (FDA) phê duyệt và đã chứng minh được khả năng của thuốc để kéo dài thời gian sống của các bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối. Các vắc - xin DC này được sản xuất là "thế hệ tế bào tua thứ hai" trong các thế hệ tế bào tua được ứng dụng trong lâm sàng hiện nay và được gọi là tế bào tua tiêu chuẩn. Các tế bào này được tạo ra bởi sự kích thích các tế bào đơn nhân với hỗn hợp các cytokine (IL-1 β /TNF- α /IL-6/prostaglandin E2). Các tế bào này được chứng minh là đã trưởng thành đầy đủ và có khả năng kích thích tế bào T rất mạnh, cũng đồng thời đã được sử dụng rất nhiều trong các thử nghiệm lâm sàng trên toàn thế giới. Tuy nhiên, cho đến nay, vắc-xin tế bào tua tiêu chuẩn vẫn còn có những hạn chế, bao gồm thiên hướng gây đáp ứng Th2 nhiều hơn là Th1

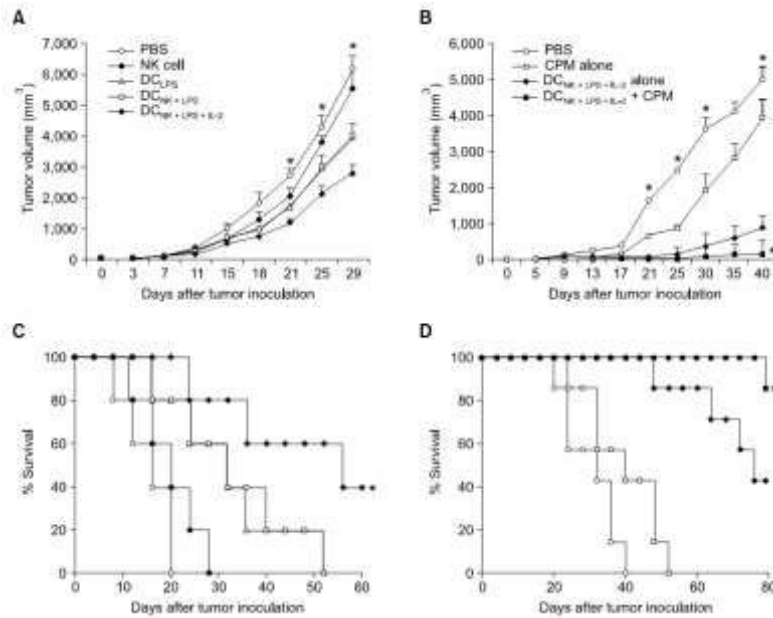
(Th1 gây đáp ứng miễn dịch chống khối u), gia tăng sự sản xuất các cytokine ức chế miễn dịch IL-10, và có khả năng cao tạo ra các tế bào điều khiển gây ức chế miễn dịch khối u. Vì vậy, một số các nhà nghiên cứu, bao gồm cả nhóm nghiên cứu của chúng tôi, đã cố gắng để phát triển một loại tế bào tua khác có thể mạnh tương đương các tế bào tua tiêu chuẩn mà lại không có những hạn chế của loại tế bào này. Chúng tôi đã chứng minh được rằng các tế bào tua được tạo ra bởi sự kích thích các tế bào đơn nhân với hỗn hợp các cytokine gồm có interferon loại 1 và loại 2 (IFNs) kết hợp với TNF α , IL-1 β , và chất kích thích thụ thể Toll - like (TLR), được gọi bằng tế bào tua phân cực α -loại 1 (α DC1s) đã kích thích tế bào lympho T tạo ra CTLs có chức năng diệt tế bào ung thư rất mạnh mẽ trong một số bệnh ung thư và mạnh hơn 20 lần so với tế bào tua tiêu chuẩn sDCs trong cả thí nghiệm và thử nghiệm lâm sàng^[13,19,20]. Hình 2 cho thấy tế bào tua phân cực α - loại 1 có khả năng tiêu diệt các tế bào ung thư đa u tủy.

B



Tạo ra tế bào tua với sự giúp đỡ của các tế bào giết tự nhiên NK

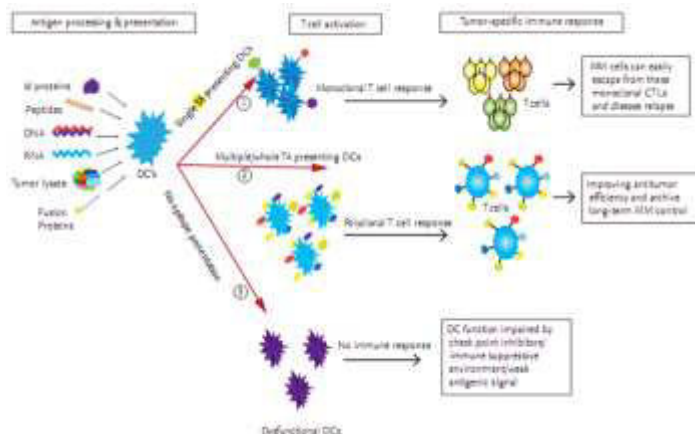
Một cách khác để tạo ra các tế bào tua mạnh từ các bệnh nhân là sử dụng các tế bào hỗ trợ để thúc đẩy sự phân cực loại 1 của tế bào tua. Các tế bào NK đã được chứng minh đóng vai trò quan trọng trong sự điều hòa miễn dịch qua trung gian tế bào chống lại tác nhân gây bệnh nội bào và ung thư. Chúng tôi đã chứng minh được rằng tương tác NK - DC thúc đẩy tạo ra tế bào tua mạnh và thúc đẩy hướng phân cực loại 1 của tế bào T trong đáp ứng miễn dịch chống ung thư. Tế bào NK ở trạng thái tĩnh được kích hoạt bằng chất kích thích thụ thể Toll-like, IL - 2, và IFN - α có thể tạo ra nguồn tế bào tua mạnh và kích thích tạo ra CTLs có chức năng diệt tế bào ung thư mạnh hơn so với các tế bào tua tiêu chuẩn. Đặc biệt hiệu quả điều trị ung thư còn được gia tăng khi kết hợp với thuốc chống ung thư^[6,8,9]. Hình 3 cho thấy khả năng diệt tế bào ung thư in vivo trên mô hình ung thư trên chuột.



Tăng cường khả năng trình diện kháng nguyên ung thư của tế bào tua

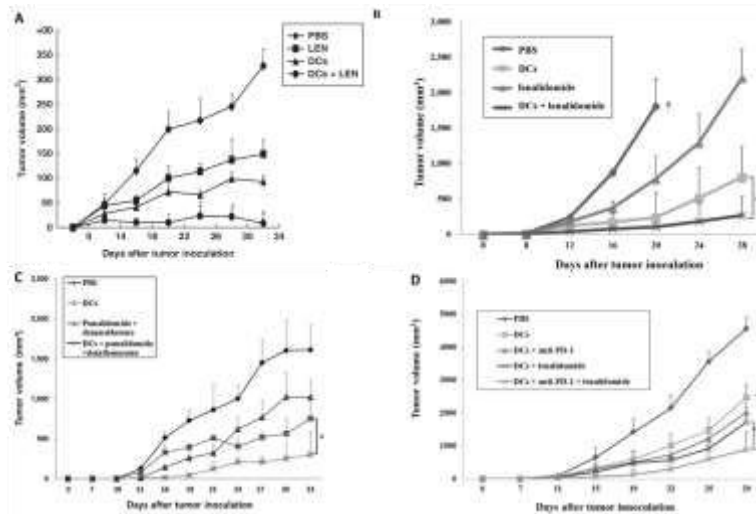
Để khắc phục hạn chế của việc sử dụng 1 loại kháng nguyên duy nhất, chúng tôi đã nghiên cứu sử dụng kháng nguyên toàn bộ từ tế bào ung thư được tạo ra bằng các cơ chế gây chết tế bào khác nhau. Kháng nguyên toàn bộ khối u toàn bộ, bao gồm cả dịch ly giải tế bào u và các mảnh vỡ từ sự chết của các tế bào u, là các kháng nguyên khối u tốt nhất và đã được chọn bởi nhiều nhà nghiên cứu. Trên thực tế, một số bệnh nhân đa u tủy có ít hơn 50% các tế bào ung thư trong tủy xương lúc chẩn đoán hoặc trong quá trình tiến triển của bệnh. Khi các tế bào này được sử dụng như là một nguồn kháng nguyên khối u, sự nhiễm các tế bào bình thường, đặc biệt là tế bào lympho, có thể xảy ra. Vì vậy, muốn sử dụng nguồn tế bào ung thư này để làm kháng nguyên thì sự cần thiết phải tinh sạch nguồn kháng nguyên này, đồng thời phải xác định chính xác nồng độ kháng nguyên phù hợp cần sử dụng. Chúng tôi đã chứng minh rằng nồng độ cao hoặc sự không tinh khiết của nguồn kháng nguyên này sẽ gây ức chế miễn dịch chống u^[5,13].

Việc sử dụng kháng nguyên toàn bộ tế bào ung thư thay vì một loại kháng nguyên duy nhất có thể nâng cao hiệu quả kháng u. Tuy nhiên, điều này không dễ dàng và không thực tế để có được đủ lượng tế bào u tủy tinh khiết để có thể cung cấp đủ lượng kháng nguyên cần cho tế bào tua trong thực tế lâm sàng. Chúng tôi đã tìm ra nguồn thay thế là các tế bào ung thư của bệnh nhân khác hoặc các dòng tế bào ung thư có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch chống ung thư tương tự như các kháng nguyên của chính bản thân bệnh nhân. Ngoài ra, tế bào tua tải nạp với các loại kháng nguyên mới này cũng có thể tạo ra các đáp ứng miễn dịch chống lại các loại kiểu hình globulin miễn dịch đơn dòng khác nhau của bệnh đa u tủy. Hình 4 cho thấy khả năng gia tăng sức mạnh của vắc-xin DCs bằng các nguồn kháng nguyên ung thư khác nhau.



Ngăn chặn các hoạt động ức chế miễn dịch chống ung thư

Vắc - xin DC có hiệu quả là phải gia tăng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống ung thư và hạn chế đến mức thấp nhất sự tăng sinh và hoạt hóa của các tế bào ức chế miễn dịch như Tregs và MDSCs. Để nâng cao hiệu quả chống ung thư của vắc - xin DC trong các mô hình thí nghiệm trên chuột, chúng tôi đã phát triển một số mô hình điều trị kết hợp sử dụng tế bào tua và các loại thuốc điều hòa miễn dịch, bao gồm cyclophosphamide và lenalidomide^[14,15]. Chúng tôi cũng đã phát triển một mô hình điều trị bệnh đa u tủy trên chuột, trong đó những con chuột mang khối u được điều trị phối hợp bằng vắc - xin DC và các loại thuốc chống ung thư khác nhau, bao gồm thuốc điều hòa miễn dịch (lenalidomide hoặc pomalidomide), thuốc ức chế điểm kiểm soát PD-1/PD-L1^[14,15,17,18]. Thuốc điều hòa miễn dịch có thể gia tăng hiệu quả chống ung thư trên bệnh nhân đa u tủy, ung thư ruột kết. Phức hợp kháng thể PD-1/PD-L1 đã cho thấy hiệu quả trong điều trị các loại ung thư khác nhau^[17]. Hình 5 cho kết quả phương pháp điều trị kết hợp thuốc điều hòa miễn dịch hoặc phức hợp kháng thể PD-1/PD-L1 với vắc-xin DC cải thiện khả năng miễn dịch chống ung thư trong mô hình động vật thí nghiệm in vivo của bệnh đa u tủy (A, C, D) và ung thư ruột kết (B).



TIỀM NĂNG VÀ ỨNG DỤNG DC TRỊ LIỆU Ở VIỆT NAM

Mặc dù có những hạn chế, các nghiên cứu lâm sàng gần đây đã cho thấy rằng vắc - xin DCs, có thể là một phương pháp điều trị có tiềm năng để tạo ra các đáp ứng miễn dịch chống ung thư đặc hiệu và kéo dài sự sống của bệnh nhân ung thư. Vai trò chủ yếu và tầm quan trọng của DC đã được cộng đồng khoa học thế giới khẳng định, chúng ta có thể đặt trọng tâm nghiên cứu và khai triển ứng dụng DC ở Việt Nam cho chương trình trị liệu các bệnh ung thư. Về phương diện khoa học và kỹ thuật, trong những năm qua, các nhà nghiên cứu sinh y học Việt Nam đã đạt được những tiến bộ cần thiết để có thể ứng dụng vắc - xin DC trong điều trị ung thư. Hiện nay, chi phí trị liệu DC ở Hoa Kỳ rất cao (3 đợt điều trị, mỗi đợt khoảng 30.000 USD). Lợi điểm chúng ta có là giá dịch vụ y tế thấp, tuy nhiên, các phí tổn dùng cytokines như IL - 4, GM-CSF, TNF,... cho liệu pháp DC thường rất đắt vì phải nhập khẩu các sản phẩm sinh học này từ nước ngoài. Chúng ta cần tự chủ trong việc tạo các cytokine này bằng phương pháp nhân bản, thì có thể hạ giá thành xuống để phù hợp

cho điều kiện kinh tế của bệnh nhân ở Việt Nam. Liệu pháp DC hiện có tiềm năng đóng góp quan trọng trong nỗ lực nghiên cứu và trị liệu các bệnh ung thư. Chúng tôi tin tưởng rằng năng lực của các nhà khoa học Việt Nam và điều kiện vật chất sẵn có, việc triển khai DC ở trong nước là khả thi và có nhiều tiềm năng thành công và mang lại cơ hội mới cần thiết để hỗ trợ cho việc trị liệu căn bệnh ung thư đang bùng phát ở nước ta. Cuối cùng, điều trị kết hợp, trong đó vắc - xin DC được kết hợp với các liệu pháp điều trị khác, bao gồm hóa trị, xạ trị, điều trị đích, hay liệu pháp miễn dịch khác (liệu pháp dùng tế bào T, tế bào NK,...), hoặc với một tá dược, sẽ tạo ra các đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ, cải thiện và duy trì hiệu quả điều trị cho các bệnh nhân ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Banchereau J, Steinman RM (1998). Dendritic cells and the control of immunity. Nature; 392: 245 - 52.
2. Harrison SJ, Cook G, Nibbs RJ, Prince HM (2006). Immunotherapy of multiple myeloma: the

- start of a long and tortuous journey. *Expert Rev Anticancer Ther*; 6: 1769 - 85.
3. Jung SH, Lee YK, Lee HJ, Choi NR, Vo MC, Hoang MD, Lim MS, Nguyen-Pham TN, Kim HJ, Lee JJ (2014). Dendritic cells loaded with myeloma cells pretreated with a combination of JSI-124 and bortezomib generate potent myeloma-specific cytotoxic T lymphocytes in vitro. *Exp Hematol. Jan 7*. pii: S0301-472X(14)00004 - 6. doi: 10.1016/j.exphem.2013.12.008. [Epub ahead of print].
 4. Lee JJ, Park MS, Park JS, Kang HK, Kim SK, Nguyen Pham TN, Zhu XW, Cho D, Nam JH, Kim YJ, Rhee JH, Chung IJ, Kim HJ (2006). Induction of leukemic-cell-specific cytotoxic T lymphocytes by autologous monocyte-derived dendritic cells presenting leukemic cell antigens. *J Chin Apher. 2006 Mar 28; J Clin Apher. Oct; 21 (3): 188 - 94*.
 5. Lee JJ, Park MS, Park JS, Kang HK, Kim SK, Choi BH, Nguyen Pham TN, Cho D, Nam JH, Kim YJ, Rhee JH, Yang D H, Kim YK, Chung IJ, Kim HJ (2007). Induction of multiple myeloma-specific cytotoxic T lymphocyte stimulation by dendritic cell pulsing with purified and optimized myeloma cell lysates. *Leuk Lymphoma. Oct; 48(10): 2022 - 31*.
 6. Nguyen-Pham TN, Hong CY, Min JJ, Rhee JH, Nguyen TA, Park BC, Yang DH, Park YK, Kim HR, Chung IJ, Kim HJ, Lee JJ (2010). Enhancement of antitumor effect using dendritic cells activated with natural killer cells in the presence of Toll-like receptor agonist. *Exp Mol Med. Jun 30; 42 (6): 407 - 19*.
 7. Nguyen-Pham TN, Im MS, Nguyen TA, Lee YK, Jin CJ, Lee HJ, Hong CY, Ahn JS, Yang DH, Kim YK, Chung IJ, Park BC, Kim HJ, Lee JJ (2011). Type I and II interferons enhance dendritic cell maturation and migration capacity by regulating CD38 and CD74 that have synergistic effects with TLR agonists. *Cell Mol Immunol. 8, 341-347*.
 8. Nguyen-Pham TN, Im CM, Nguyen TA, Lim MS, Hong CY, Kim MH, Lee HJ, Lee YK, Cho D, Ahn JS, Yang DH, Kim YK, Chung IJ, Kim HJ, Lee JJ (2011). Induction of myeloma-specific cytotoxic T lymphocytes responses by natural killer cells stimulated-dendritic cells in patients with multiple myeloma. *Leuk Res. May 23; 35:1241 - 1247*.
 9. Nguyen-Pham TN, Yang DH, Nguyen TA, Lim MS, Hong CY, Kim MH, Lee HJ, Lee YK, Cho D, Bae SY, Ahn JS, Kim YK, Chung IJ, Kim HJ, Lee JJ (2012). Optimal culture conditions for the generation of natural killer cell-induced dendritic cells for cancer immunotherapy. *Cell Mol Immunol. Jan; 9 (1): 45-53*.
 10. Nguyen-Pham TN, Lee YK, Kim HJ, Lee JJ (2012). Immunotherapy using Dendritic Cells against Multiple Myeloma: How to improve?. *Clin Dev Immunol.; 2012:397648*. Epub 2012 Mar 15.
 11. Nguyen-Pham TN, Lee YK, Lee HJ, Kim MH, Yang DH, Kim HJ, Lee JJ (2012). Cellular immunotherapy using dendritic cells against multiple myeloma. *Korean J Hematol. Mar; 47 (1):17-27*. Epub 2012 Mar 28.
 12. Nguyen-Pham TN, Jung SH, Vo MC, Thanh-Tran HT, Lee YK, Lee HJ, Choi NR, Hoang MD, Kim HJ, Lee JJ (2015). Lenalidomide Synergistically Enhances the Effect of Dendritic Cell Vaccination in a Model of Murine Multiple Myeloma. *J Immunother. Oct; 38(8): 330 - 9*. doi: 10.1097/CJI.0000000000000097.
 13. Park MH, Yang DH, Kim MH, Jang JH, Jang YY, Lee YK, Jin CJ, Nguyen-Pham TN, Nguyen TA, Lim MS, Lee HJ, Hong CY, Yoon JH, Lee JJ (2011). Alpha-Type 1 Polarized Dendritic Cells Loaded with Apoptotic Allogeneic Breast Cancer Cells Can Induce Potent Cytotoxic T Lymphocytes against Breast Cancer. *Cancer Res Treat. Mar;43(1): 56 - 66*.
 14. Vo MC, Anh-NguyenThi T, Lee HJ, Nguyen-Pham TN, Jaya Lakshmi T, Jung SH, Kim HJ, Lee JJ (2017). Lenalidomide enhances the function of dendritic cells generated from patients with multiple myeloma. *Exp Hematol. Feb; 46: 48 - 55*. doi: 10.1016/j.exphem.2016.11.004.
 15. Vo MC, Nguyen-Pham TN, Lee HJ, Jaya Lakshmi T, Yang S, Jung SH, Kim HJ, Lee JJ (2017). Combination therapy with dendritic cells and lenalidomide is an effective approach to enhance antitumor immunity in a mouse colon cancer model. *Oncotarget. Apr 18; 8 (16):27252-27262*. doi: 10.18632/oncotarget.15917.
 16. Vo MC, Nguyen-Pham TN, Lee HJ, Jung SH, Choi NR, Hoang MD, Kim HJ, Lee JJ (2017). Chaetocin enhances dendritic cell function via the induction of heat shock protein and cancer testis antigens in myeloma cells. *Oncotarget. Apr 29*. doi: 10.18632/oncotarget.17517. [Epub ahead of print].
 17. Vo MC, Yang S, Jung SH, Chu TH, Lee HJ, Lakshmi TJ, Park HS, Kim HJ, Lee JJ (2018). Synergistic Antimyeloma Activity of Dendritic

- Cells and Pomalidomide in a Murine Myeloma Model. *Front Immunol.* Aug 3; 9: 1798.
18. Vo MC, Jung SH, Chu TH, Lee HJ, Lakshmi TJ, Park HS, Kim HJ, Rhee JH, Lee JJ (2018). Lenalidomide and Programmed Death-1 Blockade Synergistically Enhances the Effects of Dendritic Cell Vaccination in a Model of Murine Myeloma. *Front Immunol.* Jun 18; 9: 1370.
 19. Yang DH, Kim MH, Hong CY, Lee YK, Jin CJ, Nguyen-Pham TN, Ahn JS, Bae WK, Kim YK, Chung IJ, Kim HJ, Kalinski P, Lee JJ (2010). Alpha-type 1-polarized dendritic cells loaded with apoptotic allogeneic myeloma cell line induce strong CTL responses against autologous myeloma cells. *Ann Hematol.* Aug; 89(8): 795 - 801. Epub 2010 Mar 18.
 20. Yang DH, Kim MH, Lee YK, Hong CY, Lee HJ, Nguyen-Pham TN, Bae SY, Ahn JS, Kim YK, Chung IJ, Kim HJ, Kalinski P, Lee JJ (2011). Successful cross-presentation of allogeneic myeloma cells by autologous alpha-type 1-polarized dendritic cells as an effective tumor antigen in myeloma patients with matched monoclonal immunoglobulins. *Ann Hematol.* Dec; 90 (12):1419 - 26.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHÔ TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA KÈM ĐỘT BIẾN GEN MYC BẰNG PHÁC ĐỒ R - CHOP TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LƯU HÙNG VŨ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu tỉ lệ và ảnh hưởng tiên lượng của tái sắp xếp (TSX) gen MYC ở bệnh nhân (BN) u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT), CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP tại BVUB TP.HCM.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu ở 48 BN ULBLLT, CD20(+) ≥ 15 tuổi được điều trị tại BVUB từ tháng 9/2017 đến 3/2018. Các BN được phân ra hai phân nhóm TTM và KTTM theo phương pháp Hans, kèm dùng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) để phát hiện TSX gen MYC, BCL2 và BCL6. Tất cả BN đều được lập kế hoạch điều trị bằng phác đồ R - CHOP, tổng cộng 6 chu kỳ. BN có hạch Bulky thì được hóa trị phối hợp với xạ trị.

Kết quả: Tất cả BN được phân nhóm TTM và KTTM, nhưng chỉ có 39/48 (81,2%) BN thực hiện được kỹ thuật FISH. Tỉ lệ TSX gen MYC là 17,9%. TSX hai gen MYC và BCL2/BCL6 được phát hiện ở 2 BN (5,1%). Không có sự liên hệ giữa biểu hiện protein MYC và TSX MYC. Tỉ lệ ĐUTB của gen MYC+ là 85,7%, MYC- là 93,8%; tỉ lệ STTB 18 tháng của BN MYC+ là 85%, MYC- là 90% ($p > 0,05$).

Kết luận: Phân tích BN ULBLLT, CD20(+) kèm TSX gen MYC điều trị R-CHOP cho thấy tỉ lệ ĐUTB và STTB 18 tháng thấp hơn BN không có TSX MYC, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Đây là những kết quả bước đầu, cần theo dõi thêm.

Từ khóa: U lymphô tế bào B lớn lan tỏa, tái sắp xếp gen MYC, phác đồ R-CHOP.

SUMMARY

Evaluating the outcome of diffuse large B-cell lymphoma accompanied by MYC gene mutation treated with R-CHOP regimen at HCM City Oncology Hospital

Purpose: To investigate the frequency and prognostic impact of MYC rearrangement in DLBCL, CD20(+) patients treated with R - CHOP regimen at HCM City Oncology Hospital.

Materials and method: Forty eight patients aged 15 years and over with DLBCL, CD20(+) treated at HCM City Oncology Hospital from September 2017 to March 2018 were analyzed prospectively. These patients were divided into two subtypes Germinal Center B-cell (GCB) and non - GCB according to the Hans method, and added to the study on FISH to detect MYC, BCL2 and BCL6 rearrangements. R - CHOP regimen was conducted treatment plan for all patients, total 6 cycles. Patients with Bulky disease received chemotherapy combined radiotherapy.

Results: All patients were divided into two subtypes GCB and non-GCB, but FISH was performed successfully only in 39/48 (81,2%) patients. The rate of MYC rearrangements were 17,9%. Double rearrangements were detected in 2 patients (5,1%). It was not the correlation between MYC protein expression and MYC rearrangement. The ORR was 85,7% in pts with MYC+ and 93,8% in MYC-; the 1.5y-OS was 85% in MYC+ and 90% in MYC- ($p > 0,05$).

Conclusion: Analysis of DLBCL, CD20(+) patients added MYC rearrangement treated with R-CHOP showed the ORR and 1.5y-OS were inferior than pts without MYC rearrangement, but not statistically significant. However, these are initial results, so watch out for more time.

Key words: Diffuse large B-cell lymphoma, MYC rearrangements, R - CHOP regimen.

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lymphô tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT) là một phân nhóm thường gặp nhất của u lymphô không Hodgkin, chiếm 30 - 40% các trường hợp (TH)^[1]. Tuy nhiên, ở một số nước Đông Nam Á như Thái Lan tỉ lệ ULBLLT thường cao hơn, trên 50%^[2]. Tại VN, chưa có số liệu chính thức nhưng theo một nghiên cứu của P.X.Dũng, tỉ lệ bệnh nhân (BN) ULBLLT tại BVUB TP.HCM là 70%^[3].

Trên lâm sàng, ULBLLT, CD20(+) được xếp vào u lymphô diễn tiến nhanh với thời gian sống thêm toàn bộ (STTB) tính bằng tháng nếu không điều trị. Hiện tại, bệnh được điều trị bằng hóa - miễn dịch trị liệu với phác đồ chuẩn là R - CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine và prednisone). Tuy nhiên, với phác đồ chuẩn thì cũng chỉ có 2/3 bệnh nhân (BN) được chữa khỏi. Số BN còn lại thường kháng với điều trị ban đầu hoặc khi tái phát thì kết quả thường xấu ngay cả với hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc tự thân^[4].

Chỉ số tiên lượng Quốc tế (CSTLQT) là yếu tố tiên lượng lâm sàng có giá trị và được sử dụng để đánh giá nguy cơ BN từ năm 1993 đến nay^[5]. Tuy vậy, kết quả điều trị của BN vẫn có sự khác biệt trong từng nhóm nguy cơ.

Khoảng mười năm gần đây, nhờ sự tiến bộ của sinh học phân tử người ta đã hiểu rõ về sinh học của ULBLLT. Dựa vào các giai đoạn phát triển và biệt hóa của tế bào nguồn gốc B, các nghiên cứu về trục đồ biểu hiện gen (TĐBHG) người ta chia ULBLLT thành hai phân nhóm: phân nhóm tế bào B trung tâm mầm (TTM) và phân nhóm tế bào B hoạt hóa hay không phải tế bào B trung tâm mầm (KTTM). Điều trị bằng phác đồ R - CHOP, phân nhóm KTTM cho thấy kết quả xấu hơn so với phân nhóm TTM với thời gian sống thêm không tiến triển 3 năm lần lượt là 40% và 75%^[4]. Do TĐBHG là kỹ thuật đắt tiền, không có sẵn nên một số thuật toán hóa mô miễn dịch đề nghị thay thế TĐBHG để phân nhóm ULBLLT, trong đó phương pháp Hans được sử dụng nhiều nhất vì có độ tương hợp cao^[6].

Ngoài ra, một yếu tố sinh học khác ảnh hưởng đến tiên lượng của ULBLLT là tái sắp xếp (TSX) gen MYC. TSX gen MYC thường gặp ở u lympho Burkitt, nhưng có thể gặp ở ULBLLT và chiếm 5 - 10% TH. Kết quả BN xấu với điều trị chuẩn R - CHOP khi có TSX MYC^[7,8]; hoặc TSX đồng thời MYC và BCL2 và/hoặc BCL6 (hai gen gọi là double hit lymphoma, ba gen gọi là triple hit lymphoma)^[4].

Tại nước ngoài, có rất nhiều nghiên cứu ảnh hưởng của dấu ấn sinh học đến kết quả điều trị BN ULBLLT, CD20(+). Ở VN, hiện có một vài nghiên

cứu ảnh hưởng của phân nhóm TTM và KTTM đến kết quả của BN ULBLLT, CD20(+), nhưng chưa có nghiên cứu tiên lượng của TSX MYC. Đó là lý do chúng tôi chọn thực hiện đề tài này.

Mục tiêu nghiên cứu

1/ Xác định tỉ lệ TSX gen MYC của BN ULBLLT, CD20 (+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

2/ Khảo sát một số đặc điểm về lâm sàng - bệnh học của BN ULBLLT, CD20(+) có TSX gen MYC.

3/ Phân tích thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không biến cố của BN ULBLLT, CD20(+) có TSX gen MYC.

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

Các BN ULBLLT, CD20(+) ≥15 tuổi, được điều trị ban đầu bằng phác đồ R - CHOP tại BVUB TP.HCM từ tháng 9/2017 đến 3/2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Mô bệnh học ULBLLT, CD20(+) xếp theo phân loại WHO 2008.

Bệnh mới chưa điều trị trước đó.

Chức năng thất trái bảo tồn, LVEF ≥50%.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh tái phát hay tiến triển.

Suy tim ứ huyết hay chức năng thất trái kém, LVEF < 50%.

Có xâm nhập hệ TKTW/ tủy xương hoặc chuyển dạng Bệnh bạch cầu lymphô cấp.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, can thiệp không đối chứng.

Tính cỡ mẫu

Số lượng BN tối thiểu (n) cần cho nghiên cứu được tính bởi công thức:

$$n = Z^2 \cdot 1-\alpha/2 \cdot p \cdot (1-p) / (p\varepsilon)^2$$

Trong đó:

Z: Thang điểm tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn; α : sai lầm loại 1 = 5% = 0,05; 2-side test Z = 1,96.

p: Tỉ lệ ĐƯHT trung bình (theo nghiên cứu GELA) = 68% = 0,68.

ε : Giá trị tương đối, chọn = 0,2.

Tính ra: $n = 1,96^2 \times 0,68 \times 0,32 / (0,68 \times 0,2)^2 = 46,4$.

Vậy cỡ mẫu tối thiểu cần là 46 trường hợp.

Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 23.0 for Windows. Dùng phép kiểm chi bình phương khi xét mối tương quan giữa hai biến định tính; phép kiểm t - Student giữa hai biến định lượng, giá trị $p < 0,05$ với độ tin cậy 95% được xem là có ý nghĩa thống kê. Khảo sát thời gian STTB 18 tháng năm và STKBC 18 tháng bằng phương pháp Kaplan Meier, với phép kiểm Log-rank. Thời điểm kết thúc nghiên cứu là 31/8/2019.

Thời gian sống thêm toàn bộ (STTB): Là thời gian tính từ lúc BN được chẩn đoán bệnh cho đến khi BN tử vong vì bất cứ nguyên nhân gì.

Thời gian sống thêm không biến cố (STKBC): là thời gian tính từ lúc BN bắt đầu điều trị cho đến khi BN tử vong (do bất cứ nguyên nhân gì) hay tái phát (đối với BN đạt đáp ứng hoàn toàn) hay tiến triển (đối với BN đạt đáp ứng một phần).

Đạo đức nghiên cứu: Tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y học

Chẩn đoán mô bệnh học theo phân loại WHO 2008, xếp giai đoạn và điều trị phác đồ R - CHOP: thực hiện tại BVUB TP. HCM và được BHYT chi trả theo qui định.

Phân tích TSX gen MYC, BCL2 và BCL6: tác giả gửi block qua BV Truyền máu - Huyết học TP.HCM để thực hiện XN FISH và tự trả chi phí (BN không phải trả tiền).

Cách tiến hành nghiên cứu

Chẩn đoán: Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng và sinh thiết để có giải phẫu bệnh (GPB). Bước 1: Sau khi sinh thiết, mẫu bệnh phẩm được cố định formol và chuyển khoa GPB để đúc sáp, sau đó đem cắt lam, nhuộm bằng HE và đọc hình thái học. Nếu kết quả hướng về u lymphô tế bào B lớn lan tỏa sẽ chuyển qua bước 2; nếu chưa phân biệt được u lymphô hay u biểu mô hay u trung mô thì dùng hóa mô miễn dịch (LCA, EMA và CK) để phân biệt. Bước 2: Nhuộm HMMD bộ lớn trên nhiều lam, bao gồm CD3, CD5, CD10, CD20, BCL2, BCL6, CYCLIN D1, MUM1, Ki67 và MYC (dương tính khi phản ứng kháng nguyên-kháng thể bắt màu >30% tế bào). Dùng phương pháp Hans để chia ra phân nhóm TTM và KTTM.

Xếp giai đoạn: dựa vào lâm sàng và các phương tiện cận lâm sàng như siêu âm bụng,

X quang phổi, CT scan ngực bụng, huyết đồ, tủy đồ/sinh thiết tủy.

Đánh giá tiên lượng lâm sàng theo Chỉ số tiên lượng quốc tế gồm 5 yếu tố là tuổi, KPS, giai đoạn, số vị trí tổn thương ngoài hạch và LDH máu.

Phân tích TSX ba gen MYC, BCL2 và BCL6: khảo sát trên 100 tế bào ở kỳ giữa của phân bào. TSX của một gen được xem là dương tính khi nhân các tế bào có chuyển đoạn làm thay đổi tín hiệu màu chiếm >10%.

Điều trị: Phác đồ R - CHOP x 6 chu kỳ. Nếu BN vì lý do gì đó không tiếp nhận đủ 6 chu kỳ vẫn đưa vào nghiên cứu nhưng tối thiểu phải nhận 1 chu kỳ. Xạ trị phổi hợp hóa trị khi BN ở giai đoạn I, II có bệnh lý Bulky đi kèm (Bệnh lý Bulky tức hạch kích thước to được định nghĩa là hạch có đường kính >7,5cm hay đường kính hạch trung thất >1/3 đường kính lớn nhất của lồng ngực đo ở khoảng T5 - T6 trên X quang).

Đánh giá đáp ứng điều trị: Theo tiêu chuẩn IWG (International Working Group) dành cho u lymphô năm 1999, không sử dụng PET.

Đánh giá độc tính hóa trị: Theo Tiêu chuẩn độc tính chung thường gặp của NCI.

Phác đồ R - CHOP (chu kỳ 21 ngày)

- Rituximab 375mg/m² TTM N1.
- Cyclophosphamide 750mg/m² TTM N1.
- Doxorubicin 50mg/m² TTM N1.
- Vincristine 1,4mg/m² TM N1.
- Prednison 60mg/m² uống N1 - N5.

KẾT QUẢ

Tỉ lệ tái sắp xếp gen MYC của BN ULBLLT, CD20(+) điều trị bằng phác đồ R - CHOP tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Có 48 BN ULBLLT, CD20(+) được chọn và làm xét nghiệm FISH tìm TSX của gen MYC, BCL2 và BCL6. Tuy nhiên, có 9 TH do lỗi kỹ thuật (5 mẫu hư, 4 mẫu không lai hóa). Như vậy, còn lại 39 TH được phân tích gen.

Bảng 1. Tỉ lệ tái sắp xếp gen MYC của BN ULBLLT, CD20(+) điều trị bằng phác đồ R - CHOP tại BVUB TP. HCM

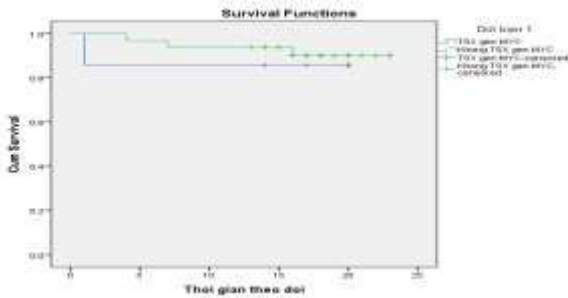
Phân tích	TSX gen MYC	TSX hai gen MYC và BCL2/BCL6
39 TH (%)	7 (17,9)	2 (5,1)

Khảo sát một số đặc điểm về lâm sàng-bệnh học của BN ULBLLT, CD20(+) có tái sắp xếp gen MYC

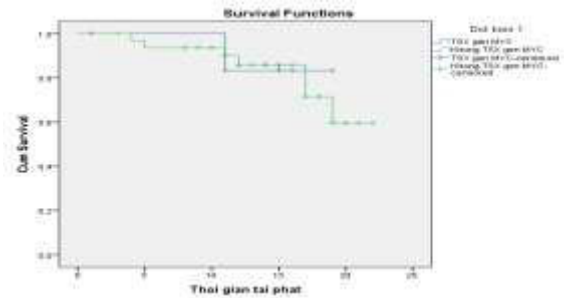
Bảng 2. Một số đặc điểm về lâm sàng-bệnh học của BN ULBLLT, CD20(+) có tái sắp xếp gen MYC

Đặc điểm lâm sàng - bệnh học	TSX gen MYC SỐ TH (%)		
	Có	Không	p
Tuổi			
≤ 60	6 (85,7)	22 (68,8)	0,36
> 60	1 (14,3)	10 (31,2)	
Tuổi trung bình	48,7	55,3	
Giới			
Nam	4 (57,1)	19 (59,4)	0,9
Nữ	3 (42,9)	13 (40,6)	
Tỉ lệ nam: nữ	1,3:1	1,5:1	
Triệu chứng B			
Có	1 (14,3)	10 (31,2)	0,34
Không	6 (85,7)	22 (68,8)	
Giai đoạn			
II	6 (85,7)	18 (56,3)	0,5
III - IV	1 (14,3)	14 (43,7)	
LDH máu			
Bình thường	4 (57,1)	18 (56,3)	0,96
Tăng	3 (42,9)	14 (43,7)	
Phân nhóm			
TTM	3 (42,9)	14 (43,8)	0,09
KTTM	3 (42,9)	18 (56,2)	
Không xếp loại	1 (14,2)	0 (0)	
Protein MYC			
Dương tính	4 (57,1)	16 (50)	0,9
Âm tính	3 (42,9)	16 (50)	
CSTLQT			
Thấp (0-1 đ)	6 (85,8)	16 (50)	0,17
Tb - thấp (2 đ)	1 (14,2)	8 (25)	
Tb - cao (3 đ)	0 (0)	8 (25)	
Đáp ứng điều trị			
ĐUHT	5 (71,4)	19 (59,4)	0,47
ĐUMP	1 (14,3)	11 (34,4)	
Bệnh ổn định	1 (14,3)	1 (3,1)	
Bệnh tiến triển	0 (0)	1 (3,1)	

Phân tích thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không biến cố của BN ULBLLT, CD20(+) có tái sắp xếp gen MYC



Biểu đồ 1. STTB theo TSX MYC (p=0,65)



Biểu đồ 2. STKBC theo TSX MYC (p=0,87)

BÀN LUẬN

Tỉ lệ tái sắp xếp gen MYC của BN ULBLLT, CD20(+) điều trị bằng phác đồ R - CHOP tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Tỉ lệ TSX gen MYC = 17,9% (y văn 5 - 15%); double hit lymphoma MYC và BCL2/BCL6 = 5,1% (y văn 5 - 10%). So với y văn, tỉ lệ TSX gen MYC trong NC chúng tôi phát hiện cao hơn một ít, tuy nhiên tỉ lệ double hit lymphoma phù hợp. Đây có thể là hạn chế của đề tài: Số lượng BN ít (39 BN), kỹ thuật lai hóa có thể chưa chuẩn (có 9 TH không thực hiện được do lỗi kỹ thuật). Các số liệu này có thể xem là bước đầu, cần có những nghiên cứu khác trên số lượng BN lớn hơn^[4,9].

Khảo sát một số đặc điểm về lâm sàng-bệnh học của BN ULBLLT, CD20(+) có tái sắp xếp gen MYC

Bảng 2 cho thấy: So với các TH ngược lại, BN có TSX MYC có tuổi trung bình trẻ hơn; tỉ lệ nam >nữ. Các đặc điểm khác: (i) 14,3% có triệu chứng B; trên 40% tăng LDH máu; đa số ở GĐ sớm; chủ yếu thuộc nhóm nguy cơ thấp (không có ý nghĩa thống

kê). (ii) BN MYC+ chia đều cho phân nhóm TTM và KTTM (p = 0,09). Theo Thieblemont và cs: MYC và BCL2 thuộc chủ yếu phân nhóm TTM, ngược lại BCL6 thuộc phân nhóm KTTM^[10]. (iii) Không có sự liên hệ giữa protein MYC và TSX gen MYC: BN MYC+ gặp ở 57,1% protein MYC dương tính và 42,9% protein MYC âm tính (p = 0,9). (iv) Tỉ lệ ĐUHT của BN MYC+ cao hơn MYC- (71,4% so với 59,4%, p = 0,47), nhưng tỉ lệ ĐUTB thấp hơn (85,7% so với 93,8%, p = 0,47). Khác với y văn, theo Akyurek: BN có TSX MYC và BCL6 đáp ứng kém với R-CHOP; TSX BCL2 không ảnh hưởng đến kết quả điều trị^[11].

Hai TH double hit lymphoma đều là nam, 51 và 54 tuổi, có thời gian khởi bệnh ngắn 1 - 2 tháng, LDH máu tăng, GĐII và III, thuộc phân nhóm TTM, một ĐUHT và một ĐUMP. Các đặc điểm này gần phù hợp với y văn: bệnh diễn tiến lan tràn nhanh, thuộc TTM, đáp ứng kém với R - CHOP và thời gian sống thêm ngắn^[4,9].

Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không biến cố của BN ULBLLT, CD20(+) có tái sắp xếp gen MYC

Bảng 3. Các nghiên cứu ở ULBLLT với đột biến gen MYC

Tác giả	ULBLLT kèm	Số BN	Phác đồ	Kết quả (%)	Nghiên cứu bổ sung (%)
NC này	MYC+	39	R - CHOP	OS - 18 tháng: 85 EFS - 18 tháng: 83	MYC -, OS - 18 tháng: 90 EFS - 18 tháng: 72
Savage và cộng sự ^[7]	MYC+	12	R - CHOP	5y - PFS: 31 5y - OS: 33	MYC-, 5y - PFS: 66 5y - OS: 72
Barrans và cộng sự ^[8]	MYC+	35	R - CHOP	2y - OS: 35	MYC-, 2y - OS: 61

* Hai TH kèm TSX hai gen MYC và BCL2/BCL6 hiện vẫn sống khỏe, không tái phát.

Tỉ lệ STTB 18 tháng của BN MYC+ thấp hơn MYC- và tỉ lệ STKBC 18 tháng MYC+ cao hơn MYC- (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê).

NC này cho thấy kết quả điều trị ở BN MYC+ có vẻ không xấu hơn nhiều so với BN MYC-, thậm chí tốt hơn ở EFS. Theo y văn, kết quả điều trị xấu phụ thuộc vào gen bất cặp chuyển đoạn của MYC (IG/không IG) hoặc TSX gen BCL2/BCL6 (hoặc cả hai gen này) có hiện diện đồng thời với gen MYC hay không^[4].

KẾT LUẬN

Bước đầu khảo sát giá trị tiên lượng của BN ULBLLT kèm TSX gen MYC cho thấy tỉ lệ ĐUTB và STTB 18 tháng thấp hơn so với BN không có TSX MYC, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Cần thiết nghiên cứu thêm về vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jaffe E.S, Harris N.L, Stein H et al (2008). Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*, 112, 4384 - 4399.
2. Mozaheb Z. (2012). Epidemiology of lymphoid malignancy in Asia. *Epidemiology insights*, Intech, Shanghai, 325 - 254.
3. Phạm Xuân Dũng (2005). Lymphôm không Hodgkin người lớn: dịch tễ - chẩn đoán - điều trị. Luận án Chuyên Khoa Cấp II ngành Ung thư, ĐHY Dược TP. HCM.
4. Shaoying L, Ken H.Y and Medeiros J.L (2018). Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Pathology*, 50(1), 74 - 87.
5. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993). A predictive model for aggressive NHL. *N Engl J Med*, 329, 987 - 994.
6. Hans C.P, Weisenburger D.D, Greiner T.C, et al (2004). Confirmation of the molecular classification of DLBCL by immunocytochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103, 275 - 282.
7. Savage K.J, Johnson N.A, Ben-Neria S, et al (2009). MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-Cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*, 119, 3533 - 3537.
8. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al (2010). Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-Cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*, 28, 3360 - 3365.
9. Freedman A.S and Aster J.C (2018). Prognosis of diffuse large B - cell lymphoma. UpToDate, <http://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-diffuse-large-B-cell-lymphoma/>.
10. Thieblemont C and Briere J (2013). MYC, BCL2 and BCL6 in DLBCL: impact for clinics in the future?. *Blood*, 121(12), 2165 - 2166.
11. Akyurek N, Uner A, Benekli N et al (2012). Prognostic Significance of MYC, BCL2 and BCL6 rearrangements in patients with DLBCL treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone plus rituximab. *Cancer*, 4173 - 4183.

TÁI TẠO KHUYẾT HỔNG SAU CẮT RỘNG BƯỚU ÁC XƯƠNG ĐẦU TRÊN XƯƠNG ĐÙI BẰNG PHẪU THUẬT THAY KHỚP NHÂN TẠO KẾT HỢP GHÉP XƯƠNG ĐỒNG LOẠI: NHÂN 1 TRƯỜNG HỢP

LÊ VĂN THỌ¹, NGÔ VIỆT NHUẬN² & CS

TÓM TẮT

Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: Điều trị bảo tồn chi các bướu xương ác tính ở vùng khớp và gần khớp, đặc biệt ở đầu trên xương đùi vẫn là một thách thức đối với các phẫu thuật viên chỉnh hình. Tại BV. CTCH TP. HCM, chúng tôi đã sử dụng phẫu thuật cắt rộng bướu và tái tạo khuyết hổng bằng ghép xương đồng loại khối lớn+ thay khớp háng lưỡng cực chuỗi dài để bảo tồn chi cho bệnh nhân. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá kết quả ban đầu khả năng bảo tồn chi, cũng như ưu khuyết điểm của phẫu thuật này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp sarcom sụn đầu trên xương đùi trái được điều trị tại Khoa Bệnh học Cơ – Xương - Khớp BV. CTCH bằng phẫu thuật cắt rộng bướu + ghép xương đồng loại khối lớn + thay khớp háng lưỡng cực chuỗi dài.

Phương pháp nghiên cứu: Tiền cứu mô tả, phân loại bướu theo Lê Chí Dũng, phân giai đoạn bướu theo Enneking, đánh giá chức năng chi theo hệ thống của MSTS (Musculoskeletal Tumor Society).

Kết quả: Qua theo dõi 3 tháng sau mổ, kết quả ban đầu cho thấy: (1) kết quả về ung thư học: chưa phát hiện tái phát bướu tại chỗ; (2) kết quả lành xương ghép: chưa xác định do thời gian theo dõi còn ngắn; (3) kết quả chức năng chi: tốt, bệnh nhân có thể đi đứng mà không cần nạng; (4) biến chứng: chưa biến chứng nào được ghi nhận.

Kết luận: Bảo tồn chi bằng phẫu thuật thay khớp nhân tạo kết hợp ghép xương đồng loại khối lớn để tái tạo khuyết hổng xương sau khi cắt rộng bướu bước đầu cho kết quả chấp nhận và có thể được sử dụng, đặc biệt đối với các bướu ác ở đầu trên xương đùi, đây là vị trí mà các phương pháp phẫu thuật khác khó thực hiện được trong điều kiện ở TP. HCM hiện nay.

SUMMARY

Allograft - prosthesis composite for reconstruction of bone defect after wide resection of malignant bone tumor in the proximal femur: a case report

Introduction and objectives of study: Limb - salvage treatment for malignant bone tumors at joint and adjacent joint regions, especially for proximal femur are still challenge with orthopaedics surgeons. At Hospital for Trauma & Orthopaedics HCMC, we performed the technique of Allograft - Prosthesis Composite in order to reconstruct bone defect after wide resection of tumors. The aims of study are to evaluate the limb - salvage results, advantage and disadvantage of this method.

Materials and methods of study: 1 chondrosarcoma of left proximal femur was treated at the Department of Orthopaedics Oncology, Hospital for Traumatology & Orthopaedics of Hochiminh City by surgery of wide resection+ massive osteoallograft + long- stem bipolar prosthesis.

Methods: Prospective study, staging according to Enneking's staging system. Function was documented according to the Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) functional scoring system.

Results: With the follow-up period of 3 months after surgery, the results show: (1) oncological results: no local recurrence; (2) results of bone graft healing was following; (3) results of limb functions were good. Patients could stand and walk without crutch; (4) no complications was recognized.

¹ TS. BS. Phó Trưởng Khoa Bệnh học Cơ - Xương - Khớp

² ThS.BS. Giảng viên Bộ môn Chấn thương chỉnh hình - Đại học Y Dược TP. HCM

Conclusion: *Surgery of allograft - prosthesis composite for reconstruction of bone defect after wide resection of malignant bone tumors achieve the acceptable results and may be used, especially for big bone tumors at proximal femur while other limb-salvage methods are difficult to perform efficaciously in condition at HCM City now.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị phẫu thuật bảo tồn chi các bướu ác và giáp biên ác của xương luôn là một thách thức đối với các phẫu thuật viên chỉnh hình và ung bướu học. Nhiều phương pháp có thể được sử dụng như ghép xương (tự thân, đồng loại), thay khớp nhân tạo, kéo dài cal xương. Tuy nhiên đối với các bướu kích thước lớn, ở vị trí đặc biệt như đầu trên xương đùi thì việc tái tạo lại cấu trúc xương sau khi cắt rộng bướu cũng như phục hồi lại chức năng là vấn đề rất phức tạp và khó khăn. Các phương pháp bảo tồn chi khác như kéo dài cal không thể áp dụng được ở vị trí này, khớp nhân tạo chuyên dùng cho bướu hiện chưa có tại Việt Nam, nguồn xương ghép đồng loại khối lớn còn rất hạn chế. Chính vì vậy, thay khớp nhân tạo kết hợp ghép xương đồng loại để tái tạo lại cấu trúc xương sau khi cắt bướu là một lựa chọn đã được nhiều tác giả sử dụng và đạt được nhiều kết quả đáng khích lệ.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo kết quả bước đầu một trường hợp sarcôm sụn ở đầu trên xương đùi được phẫu thuật bảo tồn chi theo phương pháp này tại BV. CTCH, qua đó sẽ nhằm thực hiện 2 mục tiêu sau:

1. Xác định các chỉ định và khả năng thực hiện phẫu thuật này tại BVCTCH trong điều kiện tại TPHCM hiện nay.

2. Đánh giá kết quả điều trị ban đầu, ưu khuyết điểm của phương pháp và những biến chứng của phẫu thuật.

BỆNH ÁN CA LÂM SÀNG

BN: Nguyễn Thị Hậu 60 tuổi

Địa chỉ: Bà Rịa - Vũng Tàu.

Nhập viện: 03/ 01/ 2018.

LDVV: Đau háng (T).

Bệnh sử

BN than đau vùng háng (T) từ 1 năm, điều trị nội khoa nhiều nơi nhiều lần không giảm, đau ngày càng tăng. Cách nhập viện 1 ngày, đi bộ trượt chân té, đau nhiều háng (T) → nhập viện BV. CTCH.

Tiền căn

Không gì lạ.

Khám thực thể

Tổng trạng: Trung bình.

Tim phổi: Không phát hiện bệnh lý.

Bụng mềm.

Không dấu hiệu thần kinh khu trú.

Cơ - xương - khớp

Sưng, ấn đau nhiều vùng mấu chuyển lớn.

Mất cơ năng chân (T).

Biến dạng: ngắn chi, bàn chân xoay ngoài.

Hình ảnh học

Xquang

Hủy xương lan tỏa có giới hạn không rõ + dấu ngấm calci vùng cổ- liên mấu chuyển lan xuống 1/3 trên xương đùi + gãy bệnh lý vùng cổ xương đùi (T).

MRI

Cho thấy tổn thương đã phá vỡ vỏ xương, xâm lấn vào phần mềm.



Hình 1. XQ và MRI

Chẩn đoán sơ bộ

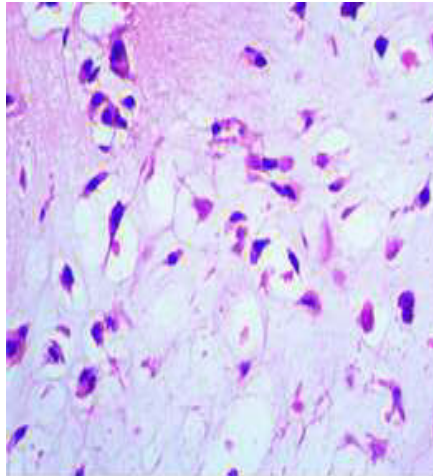
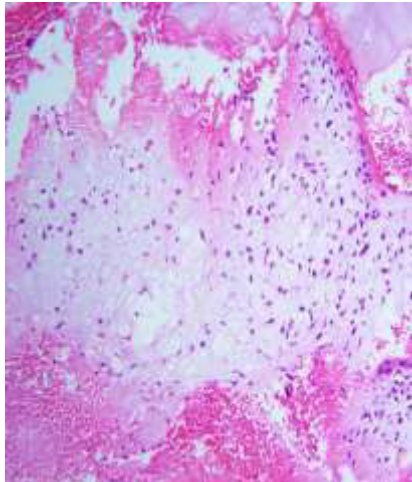
Gãy bệnh lý cổ xương đùi (T) nghi do sarcôm sụn vùng cổ- mấu chuyển xương đùi (T).

Chẩn đoán phân biệt: K di căn.

Phẫu thuật sinh thiết

Ngày 06/01/2018.

Kết quả GPB: Sarcôm sụn biệt hóa rõ.



Hình 2 (giải phẫu bệnh). Sarcôm sụn biệt hóa rõ

Chẩn đoán xác định

Sarcôm sụn vùng cổ - máu chuyển kèm gãy bệnh lý cổ xương đùi (T) giai đoạn IB.

Điều trị phẫu thuật (ngày 30/ 01/ 2018)

Cắt rộng bướu+ ghép xương đồng loại khối lớn + thay khớp háng bipolar chuỗi dài.

Tường trình phẫu thuật

Bệnh nhân nằm nghiêng 90°, tê tủy sống.

Thì 1: Cắt rộng bướu

Đường mổ sau ngoài qua máu chuyển lớn đùi (T) dài 30cm, lấy kèm sẹo mổ sinh thiết. Cắt cân, bóc tách bộc lộ vùng bướu sarcôm sụn kích thước 13× 10× 9cm ở vùng cổ - máu chuyển và dưới máu chuyển xương đùi (T).

Tiến hành cắt rộng bướu từ 1/3 trên xương đùi đến toàn bộ đầu trên kể cả chỏm xương đùi, khâu đánh dấu các đầu gân- cơ bám ở vùng máu chuyển. Khuyết hổng sau cắt bướu 15cm (tính từ đỉnh máu chuyển xuống).

Thì 2: Tái tạo khuyết hổng

Xương ghép đồng loại khối lớn lấy từ thân xương đùi dài 13cm (do không có đoạn xương đùi phù hợp với vùng máu chuyển) được ghép vào vùng khuyết hổng. Khoan lòng tủy của xương đùi đoạn 1/3 giữa - dưới và lòng tủy của xương ghép đồng loại 13mm. Tiến hành lắp khớp háng nhân tạo

bipolar chuỗi dài 25cm + ghép xương đồng loại khối lớn vùng 1/3 trên và máu chuyển (hình 3). Khoan lỗ ở vùng máu chuyển của xương ghép đồng loại và khâu đính lại gân cơ thất lưng chậu và các gân - cơ dạng bằng chỉ nylon 1.0.

Đặt dẫn lưu và khâu vết mổ từng lớp. Đặt nẹp zimmer sau mổ.

Thời gian mổ: 4 giờ.

Lượng máu truyền trong mổ: 700ml.

Điều trị sau mổ

Kháng sinh phòng ngừa trước mổ và tiếp tục sau mổ 1 tuần.

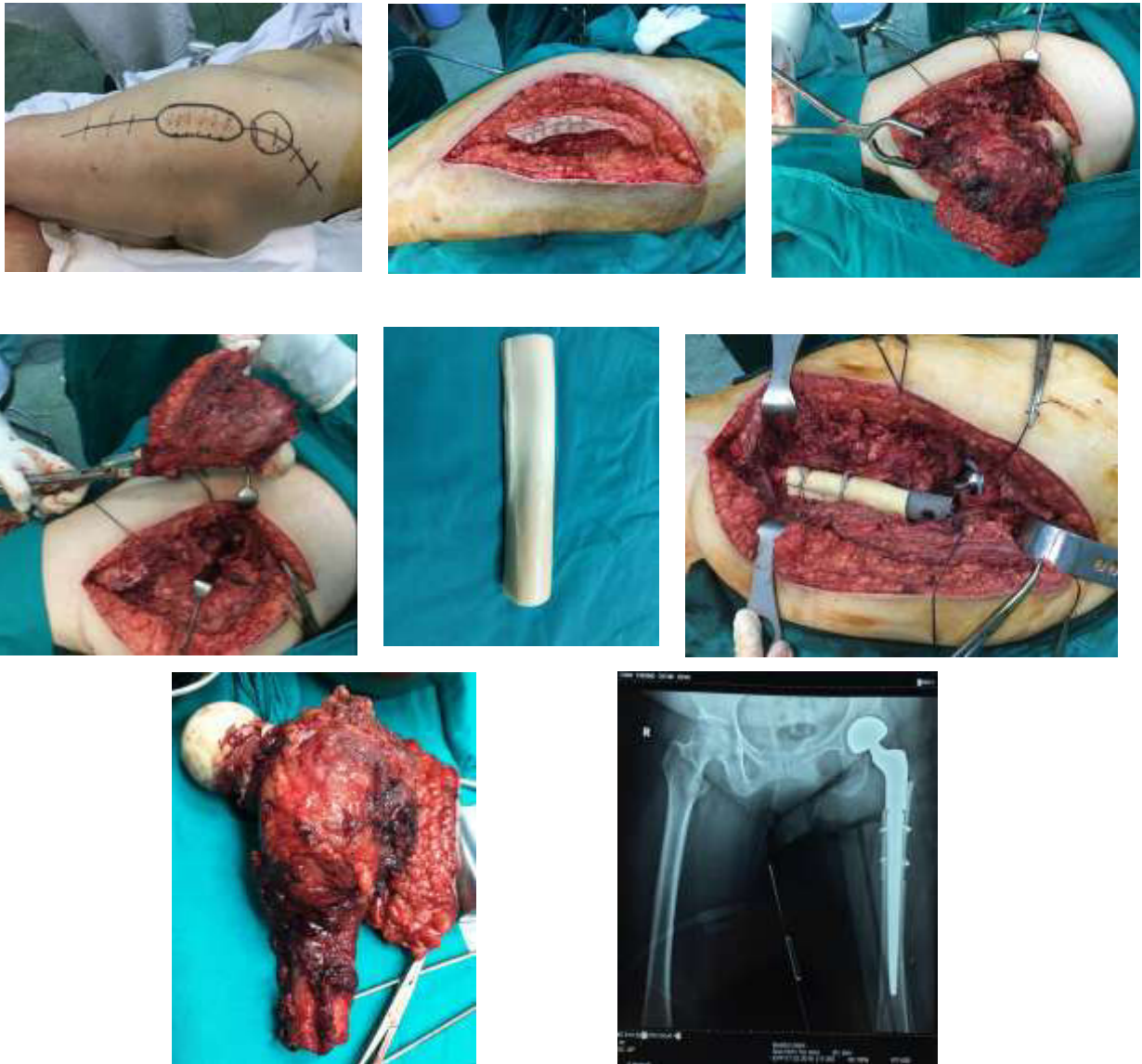
Thuốc giảm đau sau mổ.

Thuốc kháng đông đường uống phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc mỡ.

Rút dẫn lưu vào ngày thứ 2 sau mổ và hướng dẫn bệnh nhân tập VLTL tại giường như gồng cơ, gập duỗi cổ chân...

Tập đi trên khung từ ngày thứ 5 sau mổ.

BN được xuất viện sau mổ 7 ngày.



Hình 3. Phẫu thuật cắt rộng bướu + ghép xương đồng loại khối lớn + thay khớp háng bipolar chuỗi dài (hình ảnh trong mổ và XQ sau mổ)

Theo dõi

Bệnh nhân được tái khám mỗi 2 tuần trong tháng đầu, mỗi tháng trong 3 tháng tiếp theo.

Tại thời điểm 2,5 tháng sau mổ

+ Lâm sàng: Vết mổ lành tốt, không dấu hiệu nhiễm trùng, không dấu hiệu huyết khối tĩnh mạch sâu, không đau, bệnh nhân có thể tự đi lại không cần nạng. Chỉ số MSTs 23 điểm (xếp loại tốt).

+ Xquang: Chưa thấy dấu hiệu lành xương ghép trên XQ.

Bệnh nhân vẫn đang được tiếp tục theo dõi.



Hình 4. Lâm sàng - XQ sau mổ 2,5 tháng

BÀN LUẬN

Chỉ định và khả năng thực hiện phẫu thuật

Trước đây, tháo khớp háng hoặc tháo nửa chậu thường là phẫu thuật ưu tiên hàng đầu trong điều trị các bướu ác đầu trên xương đùi. Tuy nhiên với sự phát triển của đa hóa trị trong những thập niên gần đây cũng như ngân hàng dự trữ xương ghép và các loại khớp nhân tạo chuyên dụng cho bướu xương đã cho phép thực hiện các phẫu thuật bảo tồn chi nhằm nâng cao chất lượng sống cho các bệnh nhân ung thư xương.

Theo quan điểm của nhiều tác giả, điều quan trọng trước tiên trong phẫu thuật bảo tồn chi là cần phải hạn chế tối đa tỉ lệ tái phát bướu tại chỗ và di căn xa. Khả năng điều trị bảo tồn chi chỉ có thể thực hiện được nếu như phương pháp bảo tồn chi đó có hiệu quả và cần đạt 2 yếu tố: (1) phẫu thuật cắt bướu đủ rộng và hóa trị có hiệu quả (đối với bướu có độ ác cao); (2) chi được bảo tồn đạt được sự lành xương vững chắc và chức năng chấp nhận được. Yếu tố (1) phụ thuộc vào độ mô học của bướu, bờ phẫu thuật cắt rộng bướu và đáp ứng mô học của mô bướu với hóa trị (đối với bướu độ ác cao), trong khi đó yếu tố (2) liên quan đến các phẫu thuật tái tạo.

Như vậy với các điều kiện nêu trên thì tất cả những bướu có độ ác thấp, bướu giáp biên ác và bướu độ ác cao đáp ứng tốt với hóa trị đều có thể thực hiện được phẫu thuật bảo tồn chi nếu như bờ phẫu thuật cho phép cắt rộng bướu.

Kết quả điều trị, ưu khuyết điểm của phương pháp và các biến chứng của phẫu thuật

Kết quả về ung thư học

Ca lâm sàng của chúng tôi, một trường hợp sarcom sụn đầu trên xương đùi được xếp vào loại bướu có độ ác thấp, bờ phẫu thuật cho phép phẫu thuật cắt rộng bướu và được tái tạo khuyết hổng bằng ghép xương đồng loại khối lớn kết hợp thay khớp nhân tạo bipolar chuỗi dài. Kết quả theo dõi bước đầu sau 3 tháng chưa thấy tái phát tại chỗ hoặc di căn xa. Tuy nhiên cần phải có thời gian dài để theo dõi và đánh giá kết quả này.

Xem xét lại y văn, hầu hết nghiên cứu của các tác giả^[1,2,3,6,7] đều cho thấy kết quả rất khả quan về ung thư học. Riêng tác giả Min L^[8] có 2 t.h chết do di căn xa và 3 t.h chết do bệnh lý khác trong lô nghiên cứu 28 t.h sau thời gian theo dõi trung bình 58 tháng. Đây có thể được xem là một tín hiệu rất lạc quan khi thực hiện phẫu thuật này.

Kết quả về sự lành xương ghép

X.quang kiểm tra 2,5 tháng sau mổ (hình 4) cho thấy chưa có dấu hiệu lành xương ghép đồng loại vào xương chủ. Tuy nhiên, chúng tôi chưa thể đánh giá kết quả lành xương về trường hợp ca lâm sàng trong nghiên cứu này vì thời gian theo dõi còn quá ngắn.

Tham khảo nghiên cứu của các tác giả khác với thời gian theo dõi dài hơn cho thấy kết quả lành xương ghép khá cao, tỉ lệ lành xương thay đổi khác nhau theo từng nghiên cứu như Donati D^[3] 96%, Langlais F^[7] 81%, Min L^[8] 88%. Thời gian lành xương ghép cũng thay đổi từ 9 - 18 tháng ^[8]. Theo Langlais F^[7], qua nghiên cứu có 4/21 t.h (19%) không lành xương, tác giả cho rằng hóa trị có thể là nguyên nhân của không lành xương và khuyên nên ghép thêm xương xốp vào chỗ nối giữa xương ghép và xương chủ. Và ở những bệnh nhân chưa lành xương sau 6 tháng thì nên chủ động ghép xương bổ túc vào vị trí nối.

Ưu khuyết điểm của phương pháp

Hiện nay, hai phương pháp thường được sử dụng để tái tạo cấu trúc xương đầu trên xương đùi bao gồm (1) ghép xương đồng loại khối lớn kết hợp thay khớp nhân tạo (APC: allograft-prosthesis composite) và (2) khớp nhân tạo lớn đơn thuần (megaprosthesis: proximal femoral replacement prosthesis).

Khớp nhân tạo lớn cho phép lấp đầy khuyết hồng tức thì, thời gian thực hiện phẫu thuật nhanh chóng, nhờ đó hạn chế được một số biến chứng do xương ghép đồng loại và thời gian cuộc mổ kéo dài gây ra. Tuy nhiên, nhược điểm lớn nhất ở những bệnh nhân sử dụng khớp nhân tạo đơn thuần không ghép xương đồng loại là nguy cơ trật khớp khá cao, tỉ lệ trật khớp dao động trong khoảng 10% đến 17% theo Langlais^[7]. Ngoài ra một số biến chứng khác như tiêu xương do bảo vệ (stress shielding) thường xảy ra ở những bệnh nhân thay khớp nhân tạo lớn và ít gặp ở các bệnh nhân thay khớp nhân tạo có ghép xương đồng loại. Hiện nay, tại Việt Nam chưa có loại khớp này.

Trong khi đó, ưu điểm chính của APC so với khớp nhân tạo lớn là có thể khâu dính lại các gân - cơ dạng và gân - cơ thất lưng chụm vào xương ghép ở vùng máu chuyển, nhờ đó có thể ngăn ngừa nguy cơ trật khớp và đạt được kết quả chức năng tốt hơn. Ngoài ra, APC còn giúp phục hồi lại khối xương vùng khuyết hồng, cung cấp một neo sinh học cho việc dính lại các gân - cơ, chịu được lực cơ học sau khi lành xương, nhờ đó giúp cho bệnh nhân có một dáng đi tốt hơn.

Benedetti^[1] năm 2013 đã báo cáo so sánh kết quả chức năng về dáng đi giữa 2 nhóm phẫu thuật APC và khớp nhân tạo lớn trên 20 bệnh nhân sau phẫu thuật 2 - 10 năm. Kết quả cho thấy mặc dù tất cả đều có chức năng tốt theo đánh giá MSTs nhưng phân tích về dáng đi cho thấy có sự khác nhau liên quan đến phẫu thuật khâu dính lại nơi bám tận của các gân - cơ vùng máu chuyển, trong đó nhóm khâu cố định gân- cơ vào xương ghép (nhóm APC) cho kết quả phục hồi tốt hơn.

Tuy nhiên hạn chế của APC có thể xảy ra, bao gồm nguy cơ nhiễm trùng, gãy xương ghép, không lành xương giữa xương ghép và xương chủ, tiêu xương ghép, truyền nhiễm bệnh và kỹ thuật mổ khó khăn.

Ca lâm sàng của chúng tôi hiện tại chưa xảy ra biến chứng nào nêu trên. Tuy nhiên do đoạn xương ghép đồng loại là thân xương đùi, không có được đoạn xương ghép đồng loại vùng máu chuyển như ý muốn nên việc khâu dính lại các gân - cơ vào vùng máu chuyển của xương ghép có phần hạn chế. Hơn nữa, do thời gian theo dõi còn quá ngắn, chưa thể đánh giá khách quan chính xác được. Hiện tại, tại thành phố Hồ Chí Minh chưa có nguồn xương ghép đồng loại khối lớn này mà chỉ nhận được từ ngân hàng xương Hà nội nhưng rất hiếm.

Các biến chứng của phẫu thuật

Nhiễm trùng, sự thải ghép, tiêu xương ghép và lỏng khớp nhân tạo là những biến chứng thường gặp của phẫu thuật này, tuy nhiên không xảy ra ở ca lâm sàng của chúng tôi và cần tiếp tục theo dõi thời gian dài hơn.

Về vấn đề nhiễm trùng, hầu hết các tác giả đều khuyên cần tuân thủ các nguyên tắc vô trùng một cách nghiêm ngặt trong khi phẫu thuật, sử dụng các xương ghép có nguồn gốc từ những cơ sở lớn và sử dụng kháng sinh dự phòng trước mổ. Phương pháp tiệt trùng mảnh ghép bằng tia xạ nhiều tác giả không còn sử dụng vì cho rằng làm giảm sự sống của mảnh ghép. Vấn đề thải ghép của phẫu thuật cho đến hiện nay chưa thấy có báo cáo trong các nghiên cứu.

Vấn đề tiêu xương ghép, gãy xương ghép thường xảy ra muộn ở vùng máu chuyển lớn. Tác giả Min L^[8] qua nghiên cứu 28 t.h với thời gian theo dõi khá dài cho thấy một số biến chứng muộn đã xảy ra bao gồm 8 t.h (32%) tiêu xương ghép chủ yếu ở vùng máu chuyển, 2 t.h (8%) bị bào mòn ổ cối trong đó 1 t.h kèm với gãy quanh chuôi của khớp nhân tạo phải phẫu thuật để sửa chữa.

Donati và cs^[3] năm 2002 đã báo cáo kết quả điều trị cho 27 t.h bước đầu trên xương đùi được phẫu thuật cắt rộng bunion và tái tạo lại cấu trúc

xương bằng ghép xương đồng loại khối lớn kết hợp với thay khớp nhân tạo chuỗi dài (APC) với thời gian theo dõi trung bình 58 tháng. Kết quả cho thấy có 2 t.h phải lấy bỏ khớp nhân tạo do nguyên nhân nhiễm trùng và gãy xương ghép đồng loại, 1 t.h không lành xương trong khi 24 t.h còn lại đều có sự lành xương ghép vào xương chủ. Có 17 t.h biến chứng muộn gãy xương ghép ở vùng máu chuyển lớn. Kết quả chức năng theo MSTs gồm 73% rất tốt, 18% tốt và 9% khá và rất ít trường hợp có dáng đi Trendelenburg mà phẫu thuật sử dụng khớp nhân tạo lớn (megaprosthesis) thường hay xảy ra.

Theo Langlais^[7], những bệnh nhân có ghép xương đồng loại khối lớn, tuổi thọ của khớp sẽ kéo dài hơn. Nguyên nhân thường được cho là xương ghép giúp phục hồi lại được khối lượng xương mất sau cắt rộng bướu, giảm được sang chấn cho xương đùi của bệnh nhân và tăng cường sự vững chắc của khớp.

Nhìn chung, biến chứng luôn là vấn đề thách thức cho các phẫu thuật tái tạo do khuyết hồng để lại sau cắt rộng bướu là quá lớn. Những nghiên cứu có thời gian theo dõi càng dài, các biến chứng muộn sẽ xuất hiện càng nhiều hơn. Chính vì vậy đòi hỏi các phẫu thuật viên cần phải sẵn sàng đối diện với thách thức và tiếp tục phẫu thuật sửa chữa các biến chứng muộn này.

KẾT LUẬN

Qua một trường hợp lâm sàng sarcom sụn vùng máu chuyển xương đùi được điều trị bảo tồn chi bằng phẫu thuật thay khớp nhân tạo kết hợp ghép xương đồng loại khối lớn để tái tạo khuyết hồng xương sau khi cắt rộng bướu được thực hiện tại BV. CTCH bước đầu cho kết quả chấp nhận và có thể được sử dụng, giúp nâng cao chất lượng sống cho các bệnh nhân ung thư xương. Tuy nhiên cần tiếp tục thực hiện với số ca nhiều hơn và thời gian theo dõi dài hơn để có thể đánh giá chính xác hiệu quả của phương pháp phẫu thuật này trong điều kiện ở TP. HCM hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benedetti MG, Bonatti E, Malfitano C, Donati D (2013): "Comparison of allograft-prosthetic composite reconstruction and modular prosthetic replacement in proximal femur bone tumors: Functional assessment by gait analysis in 20 patients"; *Acta Orthopaedica*; 84 (2): 218 – 223.
2. Biau DJ, Larousserie F (2010): "Results of 32 Allograft-prosthesis Composite Reconstructions of the Proximal Femur"; *Clin Orthop Relat Res*; 468: 834 – 845.
3. Donati D, Giacomini S (2002): "Proximal Femur Reconstruction by an Allograft Prosthesis Composite"; *Clinical Orthopaedics & Related Research*: Volume 394 - Issue - pp 192 - 200.
4. Lê Chí Dũng (2003). "Bướu xương: Lâm sàng- Hình ảnh y học- giải phẫu bệnh và điều trị"; NXB Y học, TP. HCM: tr 48 - 60.
5. ENNEKING WF (1993) : A System for the Functional Evaluation of Reconstructive Procedures After Surgical Treatment of Tumors of the Musculoskeletal System. *Clin.Orthop*: 286, 241 – 246.
6. Bùi Hoàng Lạc, Lê Chí Dũng (2015): Sử dụng xương ghép đồng loại khối lớn trong phẫu thuật bảo tồn chi bướu ác xương vùng đầu trên xương đùi: nhân 2 trường hợp; *Kỷ yếu Hội nghị Chấn Thương Chỉnh Hình TP. HCM*.
7. Langlais F., Lambotte J. C., Collin P., Thomazeau H. (2003), "Long-term results of allograft composite total hip prostheses for tumors"; *Clin Orthop Relat Res* (414), 197 - 211.
8. Min L, Tang F, Duan H, Zhou Y, Zhang W, Shi R, Tu C (2015): "Cemented allograft-prosthesis composite reconstruction for the proximal femur tumor"; *Original Research*; Volume 2015:8 Pages 2261 – 2269.

UNG THƯ THỨ PHÁT SAU ĐIỀU TRỊ

NGUYỄN THỊ HOÀI NGA¹, TRẦN VĂN THUẬN², BÙI DIỆU³ VÀ CS

SUMMARY

With the development of science and technology, cancer treatment is increasingly improved, the survival time after treatment is prolonged, we can say that the cure rate is increasing, at the same time with that, we can catch The head is forced to face the consequences of treatment, one of which is second cancer.

The number of cancer patients with a life expectancy after treatment lasting >10 years is increasing, enough time to develop and detect secondary cancers. Going into the post - treatment follow - up study has a lot of information to help orient the nature of the potential risks and suggest new approaches in detecting and treating, contributing to minimize risk of second cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đã và đang có xu hướng gia tăng và trở thành gánh nặng lớn tại các quốc gia trên thế giới, đặc biệt với các nước thu nhập thấp và trung bình trong đó có Việt Nam. Theo GLOBOCAN 2018 trên thế giới có khoảng 18,1 triệu ca mắc mới và 9,6 triệu trường hợp tử vong do ung thư. Tại Việt Nam số trường hợp mắc mới ung thư tăng nhanh từ 68 ngàn ca năm 2000 lên 126 ngàn năm 2010 và dự kiến sẽ vượt qua 190 ngàn ca vào năm 2020 và mỗi năm có khoảng 115 ngàn người chết vì ung thư, tương ứng 315 người/ngày.

Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, điều trị ung thư ngày càng được cải thiện, thời gian sống sau điều trị kéo dài, có thể nói tỉ lệ khỏi bệnh ngày càng tăng, đồng thời với cái được đó, chúng ta bắt đầu buộc phải đối mặt với những hậu quả của điều trị, một trong số đó là ung thư thứ phát.

Con số người bệnh ung thư có thời gian sống sau điều trị kéo dài >10 năm ngày càng tăng, đủ thời gian để phát triển và phát hiện các ung thư thứ phát. Đi sâu vào nghiên cứu theo dõi người bệnh sau điều trị có nhiều thông tin giúp định hướng về bản chất của các nguy cơ tiềm tàng và gợi ý hướng tiếp cận mới trong phát hiện, điều trị góp phần làm giảm thiểu nguy cơ này.

Một số yếu tố liên quan đến nguy cơ ung thư Loại bệnh ung thư ban đầu có ảnh hưởng đến nguy cơ phát triển bệnh ung thư thứ phát vì các cơ quan bị ảnh hưởng có thể bị chia sẻ một số yếu tố nguy cơ của ung thư ban đầu, phơi nhiễm môi trường hoặc khuynh hướng di truyền.

Một số loại thuốc hóa chất: Hóa chất dung trong điều trị ung thư ban đầu có liên quan đến ung thư thứ phát. Rủi ro được tăng lên khi liều thuốc điều trị càng cao, thời gian điều trị kéo dài, chu kỳ điều trị ngắn... Một số loại thuốc hóa chất có nguy cơ cao đối với ung thư thứ phát như: Clorambucil; Procarbazine; Mitoxantrone và Teniposide...

Tia xạ: Hiện nay nhờ sự phát triển của khoa học kỹ thuật, ra đời nhiều thế hệ máy xạ trị hiện đại, nguy cơ phát triển ung thư thứ phát do tia xạ giảm dần.

Yếu tố gia đình và lối sống: Khoảng 5 - 15% của bệnh ung thư có liên quan đến yếu tố gia đình... Người bị ung thư sau điều trị có tiền sử gia đình bị ung thư thì nguy cơ bị ung thư thứ phát cao hơn người gia đình không có người bị ung thư. Hút thuốc, sử dụng rượu quá mức, thiếu tập thể dục và chế độ ăn uống kém là một số hành vi không lành mạnh có thể là yếu tố nguy cơ của bệnh ung thư thứ phát...

LOẠI BỆNH UNG THƯ BAN ĐẦU LIÊN QUAN TỚI VIỆC PHÁT TRIỂN CÁC BỆNH UNG THƯ THỨ PHÁT

Loại bệnh ung thư ban đầu có ảnh hưởng đến nguy cơ mắc bệnh ung thư thứ phát, sau đây là 1 số ví dụ:

Bệnh Hodgkin

Những người của bệnh Hodgkin (HD) có nguy cơ mắc bệnh ung thư thứ phát là hơn 20% trong 20 năm đầu sau khi điều trị.

¹ ThS.BS. Giám đốc Trung tâm Đào tạo & Chỉ đạo tuyến - Bệnh viện K

² GS.TS. Giám đốc Bệnh viện K; Viện Trưởng Viện Ung thư Quốc gia; Trưởng Bộ môn Ung thư ĐHYHN

³ PGS.TS. Phó Chủ tịch Hội Ung thư Việt Nam

Những người bệnh HD sau điều trị có nguy cơ mắc bệnh bạch cầu cấp tính và hội chứng myelodysplastic (MDS) chủ yếu liên quan đến điều trị bằng hóa trị liệu (hóa trị). Khả năng mắc bệnh bạch cầu sau HD có liên quan đến tuổi của bệnh nhân khi họ được điều trị, với nguy cơ cao nhất gặp ở những người từ 35 tuổi trở lên trong quá trình điều trị. Nguy cơ mắc U lympho không Hodgkin (NHL) cũng cao hơn ở những người bệnh HD.

Nguy cơ ung thư phổi cũng cao hơn sau khi điều trị HD. Nguy cơ cao hơn này có liên quan đến phương pháp điều trị xạ trị cũng như hóa trị với các chất Al-kyl hóa. Hút thuốc làm tăng thêm nguy cơ. Nguy cơ ung thư phổi tăng lên nếu bệnh nhân hút thuốc trước khi điều trị, nhưng nguy cơ thậm chí còn cao hơn nếu bệnh nhân tiếp tục hút thuốc sau khi điều trị.

Nguy cơ ung thư tuyến giáp cũng tăng lên ở những bệnh nhân HD được điều trị bằng bức xạ đến cổ. Các bệnh ung thư khác được nhìn thấy sau khi xạ trị bao gồm ung thư đường tiêu hóa (dạ dày) và sarcoma.

Non - Hodgkin lymphoma U lympho không Hodgkin

Những người bệnh U lympho không Hodgkin (NHL) sau điều trị, có nguy cơ mắc một số bệnh ung thư thứ phát cao hơn khoảng 15% so với người không bị bệnh. Cụ thể bệnh ung thư thứ phát đó là: Melanoma; ung thư phổi; ung thư thận; Kaposi sarcoma; ung thư vùng đầu cổ (bao gồm môi, lưỡi, sàn miệng, cổ họng, tuyến nước bọt và thanh quản); ung thư đại tràng; ung thư tuyến giáp; ung thư xương và mô mềm; ung thư bàng quang; bệnh bạch cầu và hội chứng myelodysplastic.

Việc điều trị liên quan tới nguy cơ mắc ung thư thứ phát sau NHL tăng theo thời gian. Những người được chẩn đoán và điều trị ở độ tuổi < 20, có khả năng mắc ung thư thứ phát cao hơn so với những người lớn tuổi (70 tuổi trở lên) khi họ được phát hiện mắc NHL.

Ung thư vú

Phụ nữ bị ung thư vú có nguy cơ mắc ung thư nguyên phát mới tại vú đối diện cao gấp 3 đến 4 lần. Tăng nguy cơ cũng được thấy đối với các bệnh ung thư buồng trứng, tử cung, phổi, đại tràng, trực tràng và mô liên kết, cũng như khối u ác tính và bệnh bạch cầu. Nhưng đối với một số bệnh ung thư, chẳng hạn như ung thư vú đối diện, buồng trứng và tử cung, ung thư thứ phát có thể liên quan đến điều tương tự gây ra bệnh ung thư đầu tiên, như di truyền hoặc yếu tố nguy cơ nội tiết tố.

Ung thư thứ phát phổ biến nhất được thấy ở những người bệnh ung thư vú sau điều trị là một loại ung thư vú khác. Phụ nữ được điều trị bằng phẫu thuật bảo tồn vú (chẳng hạn như cắt bỏ khối u) có thể bị ung thư ở cùng một vú, nhưng bất kỳ ai cũng có thể bị ung thư ở vú khác. Nguy cơ bị ung thư vú thứ hai rất cao cho dù điều trị bằng ung thư thứ nhất là gì. Ngay cả những phụ nữ không xạ trị hay hóa trị liệu cũng tăng nguy cơ ung thư ở vú đối diện.

Uống tamoxifen trong 5 năm không chỉ làm giảm khả năng tái phát mà còn giúp giảm một nửa nguy cơ ung thư vú ở vú đối diện. Nhưng tamoxifen làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở những người bệnh sau điều trị >5 năm, 10 năm... Tuy nhiên, lợi ích của việc điều trị ung thư vú lớn hơn nguy cơ mắc ung thư thứ phát rất nhiều.

Bệnh ung thư buồng trứng

Nguy cơ gia tăng ung thư thứ phát ở những người bệnh sau ung thư buồng trứng bao gồm ung thư đại trực tràng, ruột non, thận, vú, bàng quang và ống mật, khối u ác tính của mắt và bệnh bạch cầu...

CÁC HÓA CHẤT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ LIÊN QUAN ĐẾN UNG THƯ THỨ PHÁT

Một số bệnh sau điều trị hóa chất sau đó phát sinh ung thư thứ phát là bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), Bệnh Bạch cầu tủy bào cấp tính (ALL). Hóa chất được biết đến là một yếu tố nguy cơ cao hơn so với xạ trị trong việc gây ra bệnh bạch cầu ác tính.

Các chất Al-kyl hóa

Một số loại thuốc hóa học được gọi là các chất Al-kyl hóa đã được chứng minh là làm tăng nguy cơ mắc AML khi được sử dụng để điều trị một số bệnh ung thư như bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin (NHL), ung thư buồng trứng, phổi và ung thư vú.

Các chất Al-kyl hóa được biết là gây ra bệnh bạch cầu bao gồm:

- Mechlorethamine.
- Chlorambucil.
- Cyclophosphamide (Cytosan®).
- Melphalan.
- Semustine.
- Lomustine (CCNU).
- Carmustine (BCNU).
- Prednimustine.
- Busulfan.
- Dihydroxy busulfan.

Nguy cơ trở nên cao hơn với liều hóa chất cao hơn, thời gian điều trị lâu hơn và chu kỳ ngắn hơn. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nguy cơ mắc bệnh bạch cầu bắt đầu tăng khoảng 2 năm sau khi điều trị bằng các tác nhân Al-k, trở nên cao nhất sau 5 đến 10 năm, và sau đó giảm dần. Các chất Al-kyl hóa thường gây ra MDS trước, sau đó tiến triển thành bệnh bạch cầu cấp tính.

Cisplatin

Cisplatin không phải là một chất Al-kyl hóa, nhưng nó tấn công các tế bào ung thư theo cách tương tự. Cisplatin dường như cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh bạch cầu. Bệnh bạch cầu này khó điều trị và có xu hướng có kết quả xấu, giống như bệnh bạch cầu liên quan đến các chất Al-kyl h. Nhưng nguy cơ phát triển bệnh bạch cầu sau khi điều trị bằng cisplatin không lớn như với các chất Al-kyl hóa. Cisplatin được dùng để chữa trị nhiều loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư phổi, ung thư tinh hoàn và ung thư buồng trứng. Nguy cơ mắc bệnh bạch cầu tăng lên khi lượng thuốc sử dụng ngày càng cao. Nguy cơ phát triển bệnh bạch cầu thậm chí còn tăng hơn nữa nếu dùng xạ trị phối hợp cùng với cisplatin.

Thuốc ức chế Topoisomerase II

Các loại thuốc trong nhóm này bao gồm etoposide, teniposide và mitoxantrone.

Bệnh bạch cầu được phát hiện sớm hơn sau khi điều trị bằng các thuốc này so điều trị bằng các chất Al-kyl hóa. Hầu hết các trường hợp được tìm thấy trong vòng 2 hoặc 3 năm điều trị. Etoposide (VP-16, Etopophos® hoặc Vepesid®) được sử dụng để điều trị bệnh nhân ung thư phổi, ung thư tinh hoàn, ALL và các bệnh ung thư khác, và có liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển AML. Điều trị ALL ở trẻ em bằng teniposide cũng được cho là làm tăng nguy cơ mắc AML. Mitoxantrone (Novantrone®), được sử dụng để điều trị ung thư vú, ung thư lympho và các bệnh ung thư khác, cũng có thể gây ra bệnh bạch cầu cấp tính. Bệnh bạch cầu do các loại thuốc này khác với bệnh bạch cầu do các chất Al-kyl hóa - nó có xu hướng đáp ứng với điều trị tốt hơn và có tiên lượng tốt hơn. Ngoài ra, những loại thuốc này thường không gây ra MDS đầu tiên.

Anthracyclines

Gần đây, bằng chứng cho thấy nhóm thuốc hóa trị được gọi là anthracyclines cũng có thể gây ra AML...

TIA XẠ LIÊN QUAN ĐẾN UNG THƯ THỨ PHÁT

Hiệu quả to lớn của xạ trị ngày càng được khẳng định, giúp cho nhiều người khỏi bệnh, giảm thiểu các tai biến và biến chứng di căn, tuy nhiên

vẫn có một tỷ lệ rất nhỏ nguy cơ ung thư thứ phát sau xạ trị

Cơ chế hình thành ung thư do tia xạ

Mặc dù có nhiều nghiên cứu thực nghiệm gây u trên động vật bằng tia xạ, tuy nhiên câu hỏi đặt ra liệu kết quả thử nghiệm trên động vật có như ở người? Đó là câu hỏi chưa có lời đáp thỏa đáng. Hiện tại bằng chứng trực tiếp về cơ chế gây ung thư do tia xạ chưa rõ ràng và vẫn dựa vào số liệu có tính chất suy luận gián tiếp. Ví dụ, tia xạ ion hóa LET thấp dựa trên một số quan sát, ở người và động vật cho thấy liều thấp, cấp tính của tia xạ LET có khả năng tạo ra một sự tăng phụ thuộc vào liều của các nguy cơ ung thư ở giai đoạn sớm trong quá trình hình thành ung thư. Một số nghiên cứu đã cung cấp cái nhìn có giá trị về cơ chế cũng như sự hiểu biết về nguy cơ tiềm tàng liên quan tác động ở mức tế bào và phân tử đến quá trình ung thư. Nghiên cứu định lượng đã sử dụng thử nghiệm trên chuột gây ung thư tuyến vú và ung thư tuyến giáp do tia xạ đã cung cấp bằng chứng trực tiếp chỉ ra các tác động chủ yếu của ion hóa tia xạ ở giai đoạn sớm. Số liệu về tế bào học, di truyền tế bào và phân tử của bệnh bạch cầu tủy cấp, khối u đường tiêu hóa và u vú cung cấp bằng chứng về sự phát triển đơn dòng của các tiền ung thư tân sinh do tia xạ, bao hàm cả tế bào nguyên phát đơn dòng. Các nghiên cứu di truyền học, phân tử về sự kích thích của bệnh bạch cầu tủy cấp, khối u vú và một số khối u ở chuột do thay đổi và hoán vị gen đã cung cấp nhiều thông tin đặc hiệu về bản chất tiềm tàng của các sự kiện sớm trên. Cơ chế gây ra sự sai lệch nhiễm sắc thể do tia xạ có liên quan đến sự cảm ứng DNA DSB, và sự sửa chữa điểm nối tận không tương đồng dễ xảy ra sai sót sau chiếu xạ đóng vai trò then chốt trong cơ chế gây bệnh ung thư. Một số nghiên cứu thực nghiệm đã đưa ra giả thiết phải chăng các hiện tượng khởi phát gây ra bởi tia xạ đã trực tiếp tác động lên nhiễm sắc thể hoặc gây đột biến hoặc phải chăng đột biến và sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể là kết quả gián tiếp gây nên tình trạng không ổn định của hệ gen do phơi nhiễm tia xạ.

Các bằng chứng thu được cho thấy, dưới những điều kiện thực nghiệm cụ thể, kết quả các tế bào sống sót sau tia xạ đã xuất hiện đột biến gen và nhiễm sắc thể mới sau rất nhiều thế hệ tế bào sau xạ trị. Quan sát sự không ổn định của hệ gen do tia xạ kết quả cho thấy các đột biến gen là hậu quả di truyền tế bào của tia xạ ion hoá xuất hiện ở vài tế bào phân chia lần đầu. Tăng tỉ lệ đột biến và những tổn hại vật liệu di truyền tế bào có thể xuất hiện chiếm tỉ lệ lớn ở các tế bào thế hệ sau khi bị tia xạ. Với các thuộc tính liên quan đến vai trò tiềm ẩn trong hình thành khối u, bởi với tần suất cao tính không ổn định đã được quan sát sau khi phơi nhiễm với tia xạ

(10 - 50% tế bào bị chiếu xạ), sự không ổn định này có thể không làm xuất hiện đột biến gen do tia xạ ở một số gen đặc biệt hoặc gen có tính gia đình. Mất tính ổn định của hệ gen tại các điểm quan trọng trên tế bào thể hệ sau của các tế bào bị tia xạ, dẫn đến tăng tỉ lệ đột biến sau tia xạ ở các tế bào thể hệ sau hơn là đột biến gen đặc hiệu ban đầu dẫn đến ung thư.

Tính không ổn định xuất hiện liên quan đặc biệt với ung thư đó là liên quan với loạn chức năng của gen kết thúc. Các loạn chức năng có thể biểu hiện ở nhiều dạng. Một số bằng chứng đáng tin cậy cũng cho thấy sự không ổn định của gen kết thúc là một đặc điểm tái diễn trong sự phát triển các khối u. Sự liên quan đặc biệt đối với câu hỏi về sự hoán vị không ổn định là hoán vị nhảy phân đoạn được đặc trưng bởi sự tăng lên một cách tự phát các bệnh bạch cầu ở người. Qua phân tích một cách chi tiết về di truyền tế bào học đã cho thấy sự tăng quá mức phức hợp sai lệch và các chuyển đoạn trong bệnh bạch cầu tăng lên rất cao ở người còn sống sót sau khi phơi nhiễm liều cao bom nguyên tử. Không ổn định gen kết thúc ở mất đoạn/ chuyển đoạn do tia xạ ở chuột bị bệnh bạch cầu cũng đã được ghi nhận, nhưng đây không phải là đặc trưng chung của các khối u có liên quan đến các vấn đề ở trên. Tăng quá mức sự không ổn định một cách tự phát thường thấy có sự liên quan với sự sửa chữa hoặc tổn hại DNA đáp ứng với sự thiếu hụt này.

Nghiên cứu sớm về sự phát sinh tính bất ổn nhiễm sắc thể sau chiếu xạ trong ống nghiệm truyền sang các nguyên bào sợi lưỡng bội người đã gợi ý tới một mối liên hệ giữa gen cuối cùng và tính bất ổn. Nghiên cứu ban đầu sử dụng mô hình trong ống nghiệm đã gợi ý các tác động bất ổn ở một số lớn các tế bào bị chiếu xạ. Các nghiên cứu sau đó của cùng nhóm nghiên cứu này đã cho thấy các vấn đề liên quan tới sinh bệnh học của tính bất ổn cũng như tới tần suất của nó.

Mặc dù vai trò của sự bất ổn gen do tia xạ trong ung thư chưa được khẳng định rõ, nhưng nhiều quan sát đã xác định vai trò tiềm tàng của nó trong ung thư phát sinh sau phơi nhiễm tia xạ. Trong trường hợp sắp xếp lại gen cuối cùng, liên quan tới tia xạ và các vị trí nối tiếp hoán vị nhiễm sắc thể không ổn định, có thể tạo ra một phần tất yếu của tổn thương gen được sửa chữa sai sau tia xạ và nghiêng về sự thay đổi thứ phát xảy ra ở thể hệ sau vô tính. Sự sắp xếp lại bộ gen thứ phát có thể là một phần của quá trình phát triển khối u. Việc thừa nhận tính bất ổn của loại này liên quan đến sinh bệnh học của một số khối u liên quan tia xạ là hợp lý. Các bằng chứng di truyền từ các nghiên cứu vú chuột mà bất ổn sau chiếu xạ có thể liên quan với sự phát sinh khối u vú khẳng định tính bất ổn di truyền

tế bào học đóng một vai trò quan trọng trong các sự kiện gây ung thư sớm trong mô hình gây ung thư vú chuột. Đặc biệt, các gen cuối cùng bị rối loạn có xu hướng tương tác với các vị trí DSBs do tia xạ, làm tăng khả năng sửa chữa sai.

Các tế bào ban đầu riêng rẽ tiến triển thành khối u có thể được điều chỉnh bởi tác động qua lại với tế bào xung quanh và các thành phần của mô cũng như các yếu tố dẫn dắt hệ thống. Các nghiên cứu cung cấp bằng chứng rằng tia xạ có thể ảnh hưởng tới sự tác động qua lại giữa các yếu tố dẫn dắt, tế bào - tế bào, tế bào - mô.

Trong vài thập kỷ gần đây các kỹ thuật xạ trị ngày càng được cải tiến. Giờ đây xạ trị đã có thể tập trung đến các tế bào ung thư một cách chính xác hơn và công nghệ thông tin trong y học phát triển giúp cho việc định liều phóng xạ ngày một chuẩn xác. Những tiến bộ trên mang lại hiệu quả cao trong điều trị, giảm tỷ lệ xuất hiện ung thư thứ phát do xạ trị.

Tổng quan 1 số nghiên cứu về ung thư thứ phát sau điều trị tia xạ

Một số nghiên cứu thuần tập có thời gian theo dõi từ 10 năm đến trên 40 năm được thực hiện tại một số quốc gia như Hoa Kỳ, Đức, Pháp... đã nhận định về khả năng tăng nguy cơ ung thư thứ phát sau điều trị tia xạ, đặc biệt đối với người bệnh xạ trị ở lứa tuổi trẻ thì nguy cơ ung thư thứ phát càng lớn. Nguy cơ ung thư thứ phát cũng tăng đáng kể sau khi chiếu tia xạ toàn thân sau ghép tủy xương.

Sau xạ trị, có 2 loại nguy cơ ung thư thứ phát được các nghiên cứu đề cập đến: Thứ nhất, sự phát triển của mô liên kết, hoặc tổ chức liên kết, tại vùng tia xạ tập trung với liều chiếu cao; Thứ hai, sự phát triển của ung thư biểu mô ở các tổ chức và cơ quan ở ngoài vị trí điều trị tia xạ. Với liều chiếu cao tạo điều kiện cho sự phát triển của ung thư mô liên kết vì tổn thương tổ chức là yếu tố cần thiết để kích thích sự tăng sinh nhanh của các tế bào. Ung thư mô liên kết hiếm khi xuất hiện ở những người bệnh có tiền sử chiếu liều thấp.

Rất khó có được những ước lượng về các nguy cơ làm xuất hiện ung thư, đặc biệt các loại ung thư biểu mô, thống kê theo phương thức thông thường không cho kết quả vì một số yếu tố nhiễu tiềm tàng như lối sống hoặc yếu tố bẩm sinh, di truyền của gen có thể liên quan với những khối u đầu tiên của người bệnh...

Xin được giới thiệu kết quả của 2 nghiên cứu lớn được thiết kế một cách quy mô bài bản để đánh giá nguy cơ ung thư thứ phát và sự xuất hiện các yếu tố phối hợp tiềm tàng. Trong cả hai nghiên cứu, các nhóm chuyên gia đi sâu phân tích đánh giá một

cách đầy đủ, đa biến, đa chiều với các thuật toán thống kê. Nghiên cứu đầu tiên đánh giá sự phát triển của các ung thư thứ phát ở những người bệnh ung thư cổ tử cung xạ trị liều cao. Kết quả cho thấy điều trị tia xạ liều cao làm tăng nguy cơ bị bệnh bạch cầu và một số khối u đặc khác khi so sánh với các nhóm trị liệu phẫu thuật không xạ trị khác. Thời gian tiềm tàng tối thiểu đến bệnh bạch cầu xấp xỉ 2 năm và nguy cơ vẫn còn tồn tại cho tới 15 năm. Với xạ trị liều cao còn tăng nguy cơ bị ung thư loại sarcôm, tăng nguy cơ phát sinh và phát triển của ung thư bàng quang, trực tràng, xương và ung thư âm đạo. Ngoài ra điều trị liều cao cũng ảnh hưởng đến vùng lân cận (ngoài vùng chiếu xạ trực tiếp) làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày cũng là do kết quả của sự phân tán xạ ở vùng lân cận với độ ảnh hưởng xấp xỉ 1Gy. Nghiên cứu lớn thứ hai do Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ tiến hành đánh giá ung thư thứ phát sau xạ trị tuyến tiền liệt. Nhóm nghiên cứu được theo dõi trong 35 năm kết quả cho thấy nguy cơ phát triển ung thư đặc thứ phát ở nhóm người bệnh xạ trị cao hơn so với nhóm chỉ điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần. Nguy cơ này tăng theo thời gian sau khi điều trị ít nhất 10 năm, ung thư thứ phát thường gặp là sarcôm trực tràng và bàng quang.

Một số nghiên cứu cho thấy có sự tăng nguy cơ của ung thư vú đối bên sau xạ trị ung thư vú. Các nghiên cứu có chung một khó khăn là việc xác định hay quy kết khả năng tăng nguy cơ ung thư thứ phát vú đối bên của tia xạ và khả năng bị ung thư vú đối bên ở phụ nữ đã bị ung thư vú nói chung. Dù có yếu tố gây nhiễu trên, thì ở phụ nữ dưới 45 tuổi từ thời điểm điều trị tia xạ nguy cơ ung thư vú đối bên được đánh giá tương ứng với nguy cơ ở người sống sót sau vụ nổ bom nguyên tử, Ung thư vú sau xạ trị còn làm tăng nguy cơ ung thư phổi thứ phát ở tất cả các nhóm tuổi.

Đối với những người bệnh Hodgkin có thời gian sống sau điều trị kéo dài, làm tăng nguy cơ bị bệnh bạch cầu do liên quan đến việc sử dụng các thuốc alkyl hóa. Tia xạ kết hợp với hóa trị liệu dường như không làm tăng nguy cơ bị của bệnh bạch cầu so với hóa trị đơn thuần. Các nghiên cứu về ung thư tạng đặc đã chỉ ra rằng sau điều trị tia xạ làm tăng nguy cơ mắc một số bệnh ung thư thứ phát như ung thư vú, tuyến giáp, dạ dày, xương và ung thư da.

Nguy cơ ung thư vú thứ phát ở phụ nữ đã được ghi nhận có sự khác biệt lớn ở tuổi được chẩn đoán và điều trị. Nguy cơ ở của những phụ nữ được điều trị khi họ trong độ tuổi dưới 15 là 13; độ tuổi 15 - 24 là 19 và độ tuổi 25 - 29 là 7,3. không làm tăng nguy cơ khi phụ nữ điều trị ở tuổi >30.

Khả năng bị ung thư thứ phát sau 15 năm điều trị tia xạ là rất lớn. Tần suất mắc ung thư phổi thứ

phát hay gặp nhất, tiếp đến ung thư vú thứ phát và thời điểm xuất hiện 2 loại ung thư phổi và ung thư vú thứ phát đã được ghi nhận khoảng ≥ 5 năm sau điều trị. Việc tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp thứ phát sau điều trị cũng đã được ghi nhận ở người bệnh điều trị xạ trị trong thời kỳ trẻ tuổi nhưng lại không thấy ở người lớn tuổi. Ngoài ra điều trị xạ trị còn làm tăng nguy cơ ung thư xương thứ phát cũng đã được ghi nhận chủ yếu ở người bệnh được điều trị trong độ tuổi thanh thiếu niên.

Một số nghiên cứu cho thấy những người bệnh được điều trị tia xạ toàn thân do ghép tủy xương ở dải liều từ 10 đến 15Gy, sống sau điều trị ≥ 10 năm có nguy cơ phát triển ung thư thứ phát gấp 8 lần so với các phương pháp điều trị khác. Những người điều trị tia xạ trong giai đoạn trẻ tuổi có nguy cơ ung thư thứ phát cao hơn những người điều trị lớn tuổi. Những ung thư thứ phát hay gặp là ung thư tổ chức liên kết ung thư khoang miệng, gan, não, hệ thần kinh trung ương và u hắc tố ác tính.

Nghiên cứu của Lawrence và CS từ Trung tâm Ung thư Clatterbridge của Vương quốc Anh, qua nghiên cứu 1.319 người bệnh Hodgkin điều trị bằng xạ trị, có hoặc không có hóa trị. Trong số này, 181 trường hợp phát triển khối u ác tính thứ hai, trong đó có 23 leukaemias cấp và 131 khối u đặc. Nguy cơ tiếp tục cao ngay cả 15 - 20 năm sau điều trị. Nhóm nghiên cứu khuyến cáo rằng nguy cơ tương đối thấp sau xạ trị đơn thuần hơn điều trị kết hợp, nguy cơ tăng theo kích thước trường chiếu và thời gian chiếu xạ. Theo Lawrence cần nhìn nhận khách quan, nghiên cứu hồi cứu phương pháp điều trị đã thực hiện 10 - 20 năm hoặc nhiều hơn trước. Kỹ thuật xạ trị ngày càng phát triển đặt ra thách thức cho các nghiên cứu là làm thế nào khi chỉ dựa vào thông tin từ phương pháp điều trị tia xạ vài chục năm trước mà vẫn có thể dự đoán chính xác được nguy cơ từ phương pháp điều trị hiện tại. Ông đưa ra ví dụ một nghiên cứu ở người bệnh ung thư tuyến tiền liệt cho thấy nguy cơ ung thư thứ phát từ một số kỹ thuật xạ trị hiện tại thấp hơn nhiều lần so với phương pháp điều trị cũ.

Một số nghiên cứu cho thấy, sau điều trị bệnh Hodgkin làm gia tăng nguy cơ ung thư thứ phát. Các bệnh ung thư thứ phát sau khi điều trị bệnh Hodgkin, theo thứ tự phổ biến là: Vú, tuyến giáp, xương, đại trực tràng, phổi và dạ dày... Nguy cơ ung thư thứ phát là 10% sau 20 năm và 26% sau 30 năm. Nghiên cứu trên 5000 người bệnh Hodgkin cho thấy tỷ lệ bệnh bạch cầu cấp tính và ung thư hạch không Hodgkin (NHL) sau khi điều trị, NHL là khoảng 1%.

Trong một nghiên cứu theo dõi 800 người bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính (ALL) ≥ 10 năm sau

khi điều trị cho thấy 44 bệnh ung thư thứ phát trong đó 41 có liên quan đến tiền sử xạ trị. Những người bệnh có điều trị bằng xạ làm tăng nguy cơ ung thư thứ phát gấp 20 lần so với dân số nói chung. Nhóm nghiên cứu quan sát.

Đa số nghiên cứu khẳng định nguy cơ ung thư thứ phát cao ở bệnh nhi ung thư có thời gian sống sau điều trị dài. Tuy nhiên có một số ung thư liên quan với đột biến ở thời kỳ phôi thai có thể tác động tới sự phát triển cộng gộp của ung thư, độc lập với phơi nhiễm tia xạ hoặc có thể tăng sự nhạy cảm với phơi nhiễm tia xạ. Một yếu tố phức tạp khác cũng làm tăng nguy cơ ung thư thứ phát khi người bệnh ung thư được điều trị hóa chất. Hầu hết các ung thư thứ phát phổ biến đã xác định sau điều trị là sarcoma xương và mô mềm. Các nghiên cứu người bệnh bị ung thư nguyên bào võng mạc cho thấy tăng nguy cơ của ung thư này độc lập với phơi nhiễm tia xạ bởi có đột biến kế thừa ở gen gây ung thư võng mạc. Trên những trẻ này, nguy cơ mắc sarcoma sau xạ trị có thể cao tới 50%, tính nhạy cảm của gen ở những trẻ này còn bị ảnh hưởng bởi yếu tố gia đình đối với u nguyên bào võng mạc. Một số nghiên cứu về người bệnh với dạng tự phát của u nguyên bào võng mạc và các dạng khác của ung thư thời thơ ấu cũng cho thấy làm tăng nguy cơ bị sarcoma, tăng nguy cơ của các ung thư khác cũng được ghi nhận bao gồm tuyến giáp, vú, và da cũng như u hệ thần kinh trung ương.

Nguy cơ tiềm tàng làm tăng ung thư thứ phát còn phụ thuộc vào sự thay đổi từ xạ trị 3 chiều sang xạ trị điều biến liều. Sự thay đổi trong phương pháp này là giảm thể tích của mô bình thường nhận liều chiếu cao, điều này dẫn đến khả năng gây ra sarcoma thứ phát. Việc sử dụng xạ trị điều biến liều làm một thể tích lớn mô bình thường sẽ tiếp nhận liều thấp. Sự tăng thể tích tổ chức lành tiếp nhận liều phơi nhiễm xạ thấp dẫn đến khả năng làm tăng nhiều yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của ung thư ở các mô bên ngoài vùng điều trị.

Một nghiên cứu đã gợi ý rằng có sự tăng tỉ lệ các ung thư thứ phát với ước lượng tăng hơn từ 1 đến 1,75% ở người bệnh sống sau điều trị khoảng 10 năm.

Với sự phát triển của khoa học kĩ thuật, điều trị ung thư ngày càng được cải thiện, thời gian sống

sau điều trị kéo dài, có thể nói tỉ lệ khỏi bệnh ngày càng tăng. Tuy nhiên có một tỷ lệ rất nhỏ nguy cơ ung thư thứ phát sau điều trị, điều này gợi ý cho các y bác sĩ cần lưu tâm trong quá trình theo dõi sau điều trị người bệnh lâu dài, phòng và phát hiện điều trị sớm các ung thư thứ phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. *Drugs*. 2003; 63: 1565 - 77.
2. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, et al. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *Lancet Oncol*. 2003; 4: 207 - 14.
3. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3440 - 6.
4. Klatt P, Serrano M. Engineering cancer resistance in mice. *Carcinogenesis* 2003.
5. Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 349: 640 - 9.
6. Rueffer U, Josting A, Franklin J, Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: incidence, treatment, and prognosis. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2026 - 32.
7. Travis LB, Hodgson D, Allan JM, Van Leeuwen FE. Second Cancers. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins: 2008: 2718 - 2743.
8. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006;107:108 - 115.
9. Weston A. Harris CC. Chemical carcinogenesis. In: Holland JF. Frei E. Bast R. et al. eds. *Cancer medicine*, 6th ed. Ontario: BC Decker, Inc. 2003.

GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA PHÂN NHÓM TẾ BÀO LYMPHÔ T CD4+ TRONG UNG THƯ: TỔNG QUAN Y VĂN

NGUYỄN HOÀNG QUÝ¹

TÓM TẮT

Phân nhóm của tế bào lymphô T CD4 bao gồm các loại tế bào Th1/Th2/Treg/Th17. Trong đó Th17 giữ vai trò quan trọng trong hiện tượng viêm, bệnh tự miễn và bệnh lý ung thư. Những nghiên cứu chuyển tiếp trong những năm gần đây đã cho thấy vai trò ảnh hưởng của tế bào Th17 trong các bệnh ác tính của hệ huyết học và bướu đặc. Bài tổng quan y văn dưới đây nhằm làm nổi bật những nghiên cứu chuyển tiếp về ảnh hưởng của tế bào Th17 trong máu ngoại biên ở bệnh nhân ung thư. Những bằng chứng này đã đề xuất tế bào Th17 có tiềm năng như một dấu ấn sinh học tiên lượng trong lâm sàng điều trị và hứa hẹn mở ra một liệu pháp điều trị mới, nhắm trúng đích trong miễn dịch điều trị ung thư.

Từ khóa: Th17, bệnh lý ác tính huyết học, bướu đặc, dấu ấn sinh học, miễn dịch học ung thư.

ABSTRACT

Prognostic value of CD4 + T-lymphocyte subsets in cancer: A review

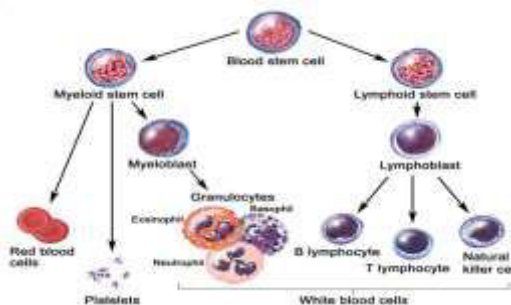
CD4+ T-cell subsets include Th1/Th2/Treg/Th17. Th17 play an important role in inflammatory, autoimmune diseases and cancer. Recent translational research studies showed a potential impact of Th17 cells on hematological malignancy and solid tumor. Herein, this review is aimed to highlight recent works that looked at the alteration of peripheral blood Th17 cells in cancer patients. These evidences strongly suggested Th17 cells might be useful as prognostic biomarkers in clinical outcome and might promise a new target in onco-immunotherapy.

Key words: Th17, hematological malignancy, solid tumor, biomarkers, onco - immunotherapy.

GIỚI THIỆU

Tế bào lymphô trong cơ thể được chia thành hai nhóm chính là lymphô bào B và lymphô bào T. Lymphô bào B được trưởng thành trong tủy xương, còn lymphô bào T trưởng thành trong tuyến ức. Lymphô bào T bao gồm hai phân nhóm chính là T CD4+ và T CD8+, dựa trên biểu hiện dấu ấn miễn dịch của từng nhóm tế bào. Nhóm CD4 lưu thông trong máu ngoại vi giữ vai trò chủ lực trong điều hòa hệ thống miễn dịch qua trung gian tế bào. Trải qua quá trình biệt hoá và hình thành nên những tế bào trưởng thành từ tuyến ức cho đến khi lưu thông vào các cơ quan hạch bạch huyết và hệ thống võng nội mô khác, tế bào T CD4+ đã thay đổi các dấu ấn miễn dịch trên màng tế bào thông qua việc tiếp xúc với các tế bào trình diện kháng nguyên (tế bào tua gai, đại thực bào), hình thành nên những nhóm phân nhóm tế bào T CD4+ khác nhau về bộ loci kiểu gen cũng như biểu hiện về kiểu hình, đặc biệt là khác nhau về dấu ấn miễn dịch trên bề mặt màng tế bào nhằm thực hiện những chức năng sinh học khác nhau. Đáng chú ý của sự biệt hóa tế bào T CD4+ từ

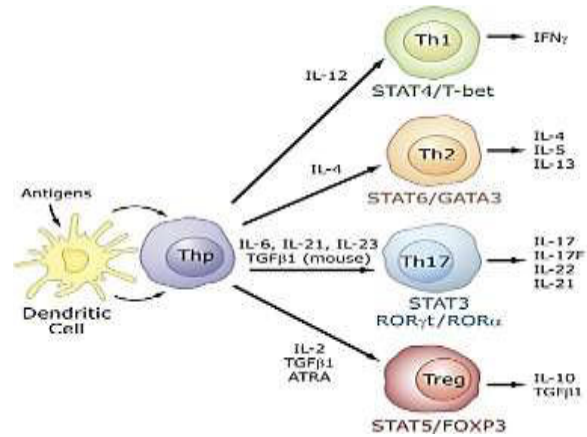
các tế bào chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên lạ, hay còn gọi là tế bào naïve. Dưới ảnh hưởng của các cytokine trong môi trường xung quanh hình thành nên các tế bào trí nhớ Tm (memory T cells), hay hình thành các tế bào tác động Teff (effector T cells hay tế bào T hiệu ứng/ tế bào xử lý/ tế bào hoạt động), hoặc nhóm tế bào tác động trí nhớ T_{EM} (effector memory T cells).



Hình 1. Sơ đồ biệt hóa các phân nhóm tế bào lymphô từ tế bào gốc của máu (<https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cml-treatment - pdq>)

¹ ThS.BS. Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP.HCM

Các tế bào dưới nhóm của lymphô T CD4 bao gồm các tế bào T trợ giúp (T helper = Th1/ Th2/ Th9/ Th17/ Th22) hay tế bào T điều hòa (regulatory T cell = Treg). Các tế bào trên được định danh thông qua biểu hiện kháng nguyên trên bề mặt màng tế bào, loại cytokine do tế bào tiết ra hoặc thông qua biểu hiện kiểu gen trong nhân tế bào dựa vào các yếu tố phiên mã (transcription factor) nhằm mục đích thực hiện những chức năng đáp ứng miễn dịch khác nhau trong cơ thể. Nếu như tế bào lymphô T CD8+ và tế bào giết tự nhiên hay NK cells (Natural Killer = NK) được đặc trưng bởi đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, có khả năng tiêu diệt tế bào u, thì tế bào Th1/Th2/Th17 lại tham gia vào đáp ứng miễn dịch mắc phải bao gồm miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào.



Hình 1. Các phân nhóm của tế bào lymphô T CD4+. Các phân nhóm của tế bào lymphô T CD4+ được hình thành từ các tế bào naïve T CD4+ do tác động của các cytokine khác nhau (naïve T CD4 hay còn gọi là tế bào T CD4+ chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên). Mỗi phân nhóm T CD4+ sau khi tiếp xúc với tế bào trình diện kháng nguyên sẽ tạo ra các loại interleukins khác nhau. Th1, Th2, Th17, và Treg (các tế bào T điều hòa). Th1 được biệt hóa bởi IL-12 và IFN- γ là các cytokine tiền viêm. Th1 tiếp tục tiết ra IFN- γ và TNF có vai trò trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Th2 sau khi được biệt hóa bởi IL-4, Th2 lại tiếp tục sản xuất ra IL-4, IL-5 và IL-13 là những yếu tố sống còn quan trọng trong đáp ứng miễn dịch dịch thể cho các tế bào lympho B. Th17 được biệt hóa từ sự kích thích IL-1, IL-6, IL-23 và TGF- β , Th17 tiếp tục tạo ra IL-17 là một cytokine đóng một vai trò quan trọng trong tế bào vật chủ chống lại vi khuẩn, nấm cũng như trong bệnh lý ung thư (Jetten AM - Nucl Recept Signal (2009)).

Năm 1989, tế bào Th1 và Th2 lần đầu tiên được định danh là một trong các phân nhóm của tế bào lymphô T CD4. Th1 được biệt hóa từ naïve T CD4+ thông qua interferon γ (INF- γ) thúc đẩy quá trình đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Th2 được biệt hóa thông qua interleukin 4 (IL-4) tham gia vào đáp ứng miễn dịch dịch thể có vai trò ảnh hưởng trong các bệnh lý dị ứng, hen suyễn. Th17 được biệt hóa do các cytokine khác nhau như IL-1, IL-6, IL-23 và TGF- β . Th17 tiếp tục tiết ra IL-17 (IL-17A, IL-17F), cũng như tiết ra IL-21 và IL-22 có tầm quan trọng trong đáp ứng miễn dịch tế bào ký chủ chống lại vi khuẩn, nấm và có khả năng dung nạp miễn dịch đã được nghiên cứu trong các bệnh lý khác nhau như bệnh lý tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, vẩy nến, viêm khớp), các bệnh lý viêm nhiễm và đặc biệt là trong cả bệnh lý ung thư được đẩy mạnh nghiên cứu trong những năm gần đây. Bài tổng quan này nhằm mục đích tập trung vào đánh giá tế bào Th17/IL-17 thông qua việc nhấn mạnh sự thay đổi của tế bào Th17 trong máu ngoại vi có ý nghĩa quan trọng trong việc dự đoán đáp ứng trước và trong điều trị, theo dõi sau điều trị trên nhóm bệnh nhân có bệnh lý ác tính của hệ huyết học cũng như các bệnh lý ác tính của các bướu đặc khác. Th17 hứa hẹn sẽ là một dấu ấn sinh học mới trong việc tiên lượng bệnh ung thư cũng như mở ra một triển vọng mới cho điều trị ung thư bằng liệu pháp miễn dịch¹⁻⁵.

PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH TH17 TRONG MÁU NGOẠI BIÊN

Bệnh phẩm

Mẫu bệnh phẩm được thực hiện là máu tĩnh mạch ngoại biên, bệnh phẩm có thể được thu thập ở các thời điểm khác nhau như ngay lúc chẩn đoán, theo dõi trong lúc điều trị hoặc sau điều trị. Ưu điểm của mẫu bệnh phẩm về máu là dễ dàng thực hiện với mức độ xâm lấn ít so với các mẫu bệnh phẩm cần phải sinh thiết mô, đòi hỏi kỹ thuật và kinh nghiệm cao nếu vị trí u cần sinh thiết nằm ở sâu, khó tiếp cận đến.

Phương pháp

Kỹ thuật phân tích tế bào theo dòng chảy (Flow cytometry)

Th17 được xác định dựa vào kỹ thuật phân tích tế bào theo dòng chảy (Flow cytometry) hoặc kỹ thuật phân tách tế bào hoạt hóa huỳnh quang

(Fluorescence-activated cell sorter hay FACS) thông qua việc ủ các tế bào máu ngoại biên với các kháng thể đơn dòng có gắn kết huỳnh quang để xác định chính xác kiểu hình tế bào. Tế bào Th17 sau khi được thu thập từ máu ngoại biên, sẽ được phân lập định danh vùng, xác định tỉ lệ so với các nhóm tế bào máu khác còn lại trong tế bào T CD4+ thông qua các dấu ấn miễn dịch trên màng tế bào như CD3, CD8, CD4, CCR6 hoặc các dấu ấn miễn dịch cytokine bên trong tế bào INF- γ , IL-17.

Kỹ thuật hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme (ELISA)

Như đã đề cập ở trên, Th17 có đặc điểm tiết ra cytokine IL-17. Thông qua việc xác định IL-17 trong huyết thanh của bệnh nhân bằng phương pháp ELISA sẽ phản ánh gián tiếp được đặc điểm tế bào Th17 trong máu ngoại biên.

Mối tương quan giữa tế bào Th17 trong máu ngoại biên và các bệnh lý ác tính khác nhau: Từ các nghiên cứu sinh học phân tử đến các nghiên cứu chuyển tiếp

Tác động của Th17 trong ung thư: Cơ chế

Tế bào Th17 tiết ra các cytokine gây viêm như IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22. Các cytokin này có vai trò quan trọng trong các con đường tín hiệu liên quan đến yếu tố tăng sinh mạch. Một trong số các cytokin thúc đẩy hiện tượng này là cytokin IL-17A. Các nghiên cứu trên thực nghiệm in vitro và in vivo đã cho thấy ảnh hưởng của IL-17 do tế bào Th17 tiết ra liên quan chặt chẽ đến quá trình tăng sinh mạch máu trên các tế bào ung thư khác nhau. Bên cạnh đó, IL-17 là thành tố chính trong quá trình huy động các tế bào ức chế tủy, tham gia thúc đẩy tế bào ung thư tăng sinh, và di căn. Các nghiên cứu cho thấy, ức chế tiết IL-17 sẽ ức chế sự hình thành và phát triển của tế bào ung thư.

Th17 và Bệnh lý ác tính hệ huyết học

U lymphô

Lymphôm không Hodgkin là bệnh lý ác tính của hệ huyết học có nguồn gốc từ hệ vớng nội mô. Đây là nhóm u tân sinh có đặc điểm cấu trúc mô học không đồng nhất với 90 % là lymphôm tế bào B, còn lại 10 % là lymphôm tế bào T. Trong các loại lymphôm thì lymphôm tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), tế bào Mantle (MCL), lymphôm dạng nang là những nhóm thường gặp nhất⁶. Nhằm mục đích tìm hiểu vai trò của tế bào Th17 ngoại vi trên nhóm bệnh lý lymphôm không Hodgkin, các tác giả tại bệnh viện Qilu đã thực hiện nghiên cứu quan sát trên 57 bệnh nhân gồm 21 nữ và 36 nam được chẩn đoán u lymphôm tại khoa huyết học, bệnh viện Qilu từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 12 năm 2013. Tất cả các bệnh nhân được điều trị với hóa trị độc tế bào theo

phác đồ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) có hoặc không kèm theo rituximab. Máu được thu thập trước khi hóa trị để tránh ảnh hưởng của thuốc độc tế bào có thể làm sai lệch kết quả của nhóm tế bào lymphô T (suy tủy do hóa trị). Tác giả thực hiện quan sát trên tế bào Th17 thông qua thực nghiệm đếm tế bào bằng dòng chảy và định lượng IL-17 do tế bào Th17 tiết ra bằng phương pháp miễn dịch hấp thụ liên kết enzyme. Kết quả nghiên cứu cho thấy tế bào Th17 giảm trên bệnh nhân u lymphôm tế bào B không Hodgkin trước khi điều trị so với nhóm chứng (nhóm không bệnh), sau 2 chu kỳ hóa trị, tế bào Th17 tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng trên những bệnh nhân không tái phát sau điều trị hoặc không tiến triển trong lúc điều trị. Ngược lại, tỉ lệ tế bào Th17 được quan sát thấy tăng trước khi điều trị trên 9 bệnh nhân có biểu hiện bệnh tái phát. Nghiên cứu đã cho thấy vai trò của tế bào Th17 trong việc dự đoán khả năng đáp ứng, cũng như mức độ tái phát bệnh trước khi điều trị bệnh lý u lymphôm không Hodgkin, đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân lymphôm tế bào B lớn lan tỏa. Nhóm nghiên cứu đã đặt ra giả thuyết, tế bào lymphô Th17 lưu thông từ máu ngoại vi đến thâm nhiễm vào u có thể giữ vai trò quan trọng trong dự đoán đáp ứng trước điều trị và theo dõi đánh giá sau điều trị⁷.

Bạch cầu cấp dòng tủy (Acute myeloid leukemia hay AML)

Bạch cầu cấp dòng tủy chiếm khoảng 80 % trong bệnh lý bạch cầu cấp ở người trưởng thành. Trong một nghiên cứu thực hiện ở 42 bệnh nhân vừa mới được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy, mẫu máu được lấy trước lúc điều trị và sau khi hóa trị 1 hoặc 2 chu kỳ. Th17 được quan sát thấy tăng trên nhóm bệnh nhân AML trước khi điều trị tăng so với nhóm chứng không bệnh, đồng thời IL-17 cũng tăng so với nhóm chứng. Có 27 trên tổng số 42 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn sau kết thúc điều trị với tỉ lệ Th17 giảm đáng kể ở chu kỳ thứ 2 so với trước điều trị. Tuy nhiên đối với nhóm bệnh nhân thất bại sau điều trị, thì tỉ lệ Th17 không giảm so với trước điều trị, thậm chí còn tăng ở 1 bệnh nhân. Kết quả của nghiên cứu cho thấy có sự liên quan của các tế bào miễn dịch lưu thông trong máu ngoại biên, đặc biệt là tế bào Th17 và bệnh lý AML, các tác giả đưa ra đề nghị về tế bào Th17 trong máu ngoại biên có vai trò dự đoán đáp ứng điều trị trong những chu kỳ hóa trị đầu tiên. Nếu sau 2 chu kỳ, Th17 không giảm, nên cân nhắc lựa chọn thay đổi phác đồ. Một nghiên cứu tương tự của tác giả Abousamra và cộng sự cũng có quan sát với kết quả tương tự như trên về tế bào Th17 trên 63 bệnh nhân AML, mức độ tăng của Th17 có thể được lý giải là do phần

ứng bảo vệ của hệ miễn dịch trong một phần của AML^{8,9}.

Bạch cầu cấp dòng lymphô (Acute lymphocytic leukemia hay ALL)

So với bạch cầu cấp dòng tủy thì bạch cầu cấp dòng lymphô có tỉ lệ ít gặp hơn. Một nghiên cứu quan sát thấy tỉ lệ tế bào Th17 tăng trên nhóm 25 bệnh nhân ALL so với nhóm không bệnh trước khi điều trị. Hơn nữa, tỉ lệ Th17 giảm có ý nghĩa thống kê trên nhóm bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn sau hóa trị tấn công. Th17 và IL-17 được đề nghị như những yếu tố tiên đoán độc lập đối với tỷ lệ sống còn toàn bộ trên bệnh nhân ALL⁸.

Bạch cầu mạn dòng tủy (Chronic myeloid leukemia = CML)

Bạch cầu mạn dòng tủy là một trong những bệnh lý ác tính của máu liên quan đến nhiễm sắc thể Philadelphia, t(9:22)(q34;q11), dẫn đến sự tổ hợp gen BCR-ABL mã hóa tạo điều kiện kích hoạt cho tyrosine kinase. Gen BCR-ABL được xem như là phân tử gây ra bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Điều trị CML thông qua ức chế tyrosine kinase bằng Imatinib được đánh giá hiệu quả trên lâm sàng, tuy nhiên xấp xỉ 1/3 bệnh nhân kháng điều trị với TKI do đột biến ABL¹⁰. Vai trò của hệ thống miễn dịch tế bào T CD4+ vẫn chưa được biết cận kề trong CML. Trong một nghiên cứu đăng trên tạp chí miễn dịch năm 2015, nhóm nghiên cứu đã cho thấy sự thay đổi của tế bào Th17 trên 63 bệnh nhân có chẩn đoán CML được điều trị bằng imatinib mesylate. Trên nhóm bệnh nhân mới vừa được chẩn đoán, tế bào CD4+Th17 có sự sụt giảm đáng kể so với nhóm chứng không bệnh. Ngược lại, trên nhóm bệnh nhân CML pha mãn tính cho thấy tế bào Th17 tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm không bị CML. Tác giả cho thấy Th17 được xem như có vai trò bảo vệ, gây ra những đáp ứng miễn dịch trong việc điều trị nguyên nhân sinh bệnh của CML. Th17 hứa hẹn sẽ là liệu pháp điều trị hiệu quả trên bệnh lý CML. Tuy nhiên, trong tương lai sẽ cần phải thực hiện các nghiên cứu tiền lâm sàng trước khi tiến hành trên nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với đích nhắm đến là tế bào Th17¹¹.

Bạch cầu mạn dòng lymphô (Chronic lymphocytic leukemia hay CLL)

Bệnh bạch cầu mạn dòng lymphô được biết đến với đặc điểm do sự tích tụ của các tế bào lymphô B đơn dòng¹². Trong nghiên cứu của Tang và cộng sự thực hiện lấy mẫu máu ngoại biên của 50 bệnh nhân được chẩn đoán CLL, tế bào Th17 được quan sát thấy tăng cao ở bệnh nhân vừa được chẩn đoán, giảm dần sau mỗi 3 tháng và trở về giá trị bình thường sau điều trị. Tác giả đã đề nghị xem Th17 có thể giữ vai trò quan trọng trong điều hòa miễn dịch

của CLL, cũng như hứa hẹn sẽ là một liệu pháp điều trị nhắm trúng đích mới trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng lymphô¹³.

Đa u tủy (Multiple Myeloma)

Đa u tủy là bệnh lý ác tính dòng tế bào B đặc trưng bởi sự tích tụ của tương bào trong tủy xương, hậu quả là phá hủy và làm suy tủy xương. Theo kinh điển trên lâm sàng, đa u tủy có đặc điểm biểu hiện ở các giai đoạn bệnh khác nhau, mặc dù khó có thể nhận thấy ở tất cả các bệnh nhân, tăng gammaglobuline đơn dòng có ý nghĩa không xác định (MGUS: monoclonal gammopathy of uncertain significance), pha bình nguyên, tái phát cho đến kháng với điều trị (thalidomide hay lenalidomide, hóa trị liều cao kết hợp ghép tế bào gốc tự thân). Tế bào T CD4+, T CD8+ và tế bào B có dấu ấn miễn dịch CD19 giảm trong bệnh lý đa u tủy được xem như yếu tố tiên lượng xấu cho sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển, điều này cho thấy được vai trò của các tế bào trong hệ thống miễn dịch tương tác, cộng hưởng trong sinh bệnh học của đa u tủy. Nghiên cứu của tác giả Prabhala và cộng sự đã làm sáng tỏ mối quan hệ của tế bào Th17 trong bệnh đa u tủy thông qua việc quan sát sự thay đổi của interleukin IL-17. Như đã đề cập ở trên, IL-17 được tiết ra từ tế bào Th17 trong máu ngoại biên, khi IL-17 tăng cao sẽ thúc đẩy quá trình tăng sinh tủy và làm ức chế quá trình miễn dịch của các tế bào máu khác trong bệnh lý đa u tủy. Từ kết quả này, tác giả đã đưa ra nhận định rằng, tế bào Th17 đóng vai trò chủ chốt trong bệnh lý đa u tủy, thông qua việc tiết ra các cytokine hòa tan như IL-17, thúc đẩy quá trình gây viêm và điều hòa hoạt động của các tế bào miễn dịch chống u khác như CD8+ và tế bào NK. Th17 hứa hẹn mở ra một hướng điều trị mới trong theo dõi chẩn đoán cũng như điều trị trên bệnh lý đa u tủy¹⁴.

Th17 và các ung thư bướu đặc

Ung thư gan nguyên phát

Ung thư gan nguyên phát là một trong những ung thư đứng hàng đầu tại Việt Nam cũng như các nước phát triển trên thế giới với tỉ suất mắc phải và tỉ suất tử vong cao. Ngoài ung thư biểu mô đường mật trong gan thì ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát là loại thường gặp nhất. Trong một bài tổng quan của các tác giả tại viện ung thư quốc gia Bethesda tại Mỹ đã đặt ra câu hỏi về vai trò của tế bào Th17 trong bệnh nhân ung thư gan, là bạn hay kẻ thù? Các nghiên cứu viên đã tiến hành thu thập mẫu máu ngoại biên của các bệnh nhân ung thư gan để quan sát tỉ lệ của tế bào Th17 so với mẫu máu của những tình nguyện viên khỏe mạnh, kết quả cho thấy Th17 tăng cao có ý nghĩa so với nhóm không bệnh. Các tế bào miễn dịch trong bệnh lý ung

thư gan nguyên phát, đặc biệt là tế bào Th17 giữ một vai trò quan trọng trong cơ chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào thông qua các cytokine cận tiết và tự tiết của Th17 làm thay đổi kiểu hình miễn dịch trên bệnh nhân ung thư³. Th17 mở ra một hướng mới trong nghiên cứu về liệu pháp điều trị miễn dịch ở ung thư tế bào gan nguyên phát giai đoạn tái phát tiến xa khi không còn đáp ứng với các phương pháp điều trị trước đây.

Ung thư đại trực tràng

Ung thư đại trực tràng là một trong những loại ung thư thường gặp ở cả hai giới. Hiện nay, CEA là một trong những dấu ấn ung thư được sử dụng trong thực hành lâm sàng để tầm soát, chẩn đoán và theo dõi điều trị¹⁵. Trong một nghiên cứu gần đây công bố trên tạp chí ung thư được thực hiện trên 62 bệnh nhân ung thư đại trực tràng có hạch di căn, tác giả Lee và cộng sự đã quan sát thấy tế bào Th17 tăng cao trong máu ngoại vi tỉ lệ thuận với mức độ di căn hạch vùng trước khi điều trị. Th17 được đề nghị như là một dấu ấn miễn dịch để dự đoán tình trạng di căn hạch vùng trước khi phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư hệ tiêu hóa, đặc biệt là ung thư đại trực tràng trong nghiên cứu này, hoặc dùng để theo dõi sau điều trị nhằm đánh giá tình trạng tái phát tại chỗ, tại vùng hoặc di căn xa. Tác giả cũng thực hiện quan sát trên tế bào CD8+ và tế bào NK trong máu của nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên kết quả lại không có ý nghĩa thống kê mặc dù trong các nghiên cứu khác, CD8+ và NK được sử dụng để đánh giá kết quả điều trị¹⁶.

Ung thư buồng trứng

Trong một nghiên cứu vừa công bố trong tháng 8 năm 2017, Th17 trong máu ngoại biên được quan sát ở 30 bệnh nhân ung thư buồng trứng bằng kỹ thuật phân tích tế bào theo dòng chảy. Nhóm nghiên cứu của Wang và cộng sự đã cho thấy Th17 tăng có ý nghĩa thống kê trên bệnh nhân trước điều trị so với nhóm gồm 20 tình nguyện viên khỏe mạnh không có bệnh lý ung thư và các rối loạn miễn dịch kèm theo. Các tác giả đã chứng minh được sự thay đổi của Th17 trong bệnh lý ung thư buồng trứng cũng như đưa ra bằng chứng về vai trò của điều trị miễn dịch kết hợp trên nhóm bệnh nhân được chẩn đoán ung thư buồng trứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng khác cần được tiến hành để củng cố cho vai trò tiềm năng của Th17 trong điều trị ung thư¹⁷.

Ung thư bàng quang

Một nghiên cứu gần đây của Baharlou và cộng sự được thực hiện từ mẫu máu của 40 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp bàng quang, mẫu máu được lấy trước khi điều trị. IL-17 được đo bằng phương pháp ELISA và so sánh với nhóm

không bệnh. Các tác giả quan sát thấy nồng độ của IL-17 giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm không bệnh, IL-17 giảm ở tất cả các nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm (giai đoạn I và II), độ biệt hóa thấp và tình trạng không di căn lúc chẩn đoán, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các tác giả đã nêu bật được vai trò của hệ miễn dịch trong việc chống lại khối u bàng quang giai đoạn sớm thông qua định lượng cytokine IL-17, một trong những cytokine phản ánh gián tiếp tình trạng của Th17. Các tác giả đã quan sát thấy IL-17 tăng trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp bàng quang giai đoạn muộn, độ biệt hóa cao, có di căn xa. Vì vậy mà việc sử dụng kháng thể đơn dòng IL-17 có thể là đích nhắm điều trị hiệu quả trên bệnh nhân giai đoạn trễ (giai đoạn III và IV)¹⁸.

BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Nếu trước đây tế bào Th17 được biết đến trong nhiều bệnh lý tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì lan tỏa, bệnh Crohn thì hiện nay Th17 còn được biết đến trong bệnh lý ác tính về hệ huyết học và ung thư các bước đặc khác. Th17 là loại tế bào miễn dịch lưu thông trong máu ngoại biên có vai trò dự đoán, đánh giá trước, trong và sau điều trị thông qua các nghiên cứu thử tiền lâm sàng, cũng như các nghiên cứu chuyển tiếp trên lâm sàng nhằm đánh giá hiệu quả của dấu ấn sinh học tế bào Th17 trên các nhóm bệnh nhân ung thư khác nhau. Bệnh phẩm của Th17 dễ thực hiện thông qua việc lấy máu ngoại biên, không xâm lấn, giá trị dự đoán cao so với những mô bệnh phẩm sinh thiết đòi hỏi kỹ thuật và mức độ xâm lấn cao. Sự thay đổi của tế bào Th17 trên bệnh lý ác tính huyết học và bước đặc có thể tăng hay giảm tùy theo từng loại bệnh lý ung thư khác nhau và các giai đoạn bệnh khác nhau trong cùng một loại ung thư. Cho đến ngày nay, vai trò của phẫu thuật, xạ trị và hóa trị độc tế bào là những nền tảng, những phương pháp điều trị kinh điển không thể thiếu và không thể thay thế được trong trị liệu ung thư. Song song đó trong khoảng 10 năm trở lại đây, các liệu pháp nhắm trúng đích đã và đang được sử dụng rộng rãi kết hợp cùng với các phương pháp điều trị kinh điển trên đã mở ra những cơ hội chữa lành cho bệnh nhân ung thư giai đoạn sớm cũng như kéo dài thời gian sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh tiến triển cho bệnh nhân ung thư giai đoạn tái phát, tiến triển di căn. Một trong những đích điều trị nhắm đến là liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư, Th17 hứa hẹn không chỉ dừng lại là một dấu ấn sinh học tiên lượng trên bệnh nhân ung thư, mà còn có triển vọng là một đích phân tử nhắm đến trong chiến lược điều trị bệnh lý ung thư bằng liệu pháp miễn dịch trên cơ sở cá thể hóa điều trị trên từng bệnh nhân theo hướng trị liệu đa mô thức của mô hình hội chẩn liên chuyên khoa ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bailey, S. R. et al. (2014). Th17 Cells in Cancer: The Ultimate Identity Crisis. *Front. Immunol.* 5.
2. Golubovskaya, V. & Wu, L (2016). Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 8.
3. Greten, T. F., Zhao, F., Gamrekelashvili, J. & Korangy, F(2012). Human Th17 cells in patients with cancer. *Oncoimmunology* 1, 1438 - 1439.
4. Wang, L. et al (2017). IL6 Signaling in Peripheral Blood T Cells Predicts Clinical Outcome in Breast Cancer. *Cancer Res* 77, 1119 - 1126.
5. Young, M. R. I (2016). Th17 Cells in Protection from Tumor or Promotion of Tumor Progression. *J Clin Cell Immunol* 7, 431.
6. Shankland, K. R., Armitage, J. O. & Hancock, B. W. Non-Hodgkin lymphoma (2012). *Lancet* 380, 848 - 857.
7. Lu, T. et al (2016). Aberrant Circulating Th17 Cells in Patients with B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *PLOS ONE* 11, e0148044.
8. Abousamra, N. K., El-Din, M. S. & Helal, R (2013). Prognostic value of Th17 cells in acute leukemia. *Medical Oncology (Northwood, London, England)* 30.
9. Wu, C. et al (2009). Increased frequencies of T helper type 17 cells in the peripheral blood of patients with acute myeloid leukaemia. *Clin Exp Immunol* 158, 199 - 204.
10. Lucas, C. M. et al. A population study of imatinib in chronic myeloid leukaemia demonstrates lower efficacy than in clinical trials (2008). *Leukemia* 22, 1963 - 1966 (2008).
11. Chen, P. et al (2015). The Alteration and Clinical Significance of Th22/Th17/Th1 Cells in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *J Immunol Res* 2015.
12. Chiorazzi, N., Rai, K. R. & Ferrarini, M (2005). Chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 352, 804 - 815.
13. Tang, D. et al (2014). Increased frequencies of Th17 in the peripheral blood of patients with chronic lymphocytic leukemia: A one year follow-up. *Pak J Med Sci* 30, 1128 - 1133.
14. Braga, W. M. T., Atanackovic, D. & Colleoni, G. W. B (2012). The Role of Regulatory T Cells and TH17 Cells in Multiple Myeloma. *Journal of Immunology Research*. doi:10.1155/2012/293479.
15. Petrioli, R. et al(2012). CEA and CA19.9 as early predictors of progression in advanced/metastatic colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy and bevacizumab. *Cancer Invest.* 30, 65 - 71.
16. Lee, J. Y. et al (2017). Impact Of Circulating T Helper 1 And 17 Cells in the Blood on Regional Lymph Node Invasion in Colorectal Cancer. *J Cancer* 8, 1249 - 1254.
17. Wang, L.-H., Wang, L.-L., Zhang, J., Zhang, P. & Li, S.-Z (2017). Th1/Th2 and Treg/Th17 cell balance in peripheral blood of patients with ovarian cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 37, 1066 - 1070.
18. Baharlou, R., Vasmehjani, A. A., Dehghani, A., Ghobadifar, M. A. & Khoubyari, M. (2014) Reduced Interleukin-17 and Transforming Growth Factor Beta Levels in Peripheral Blood as Indicators for Following the Course of Bladder Cancer. *Immune Network* 14, 156.

RỐI LOẠN NHỊP TRONG ĐIỀU TRỊ UNG BƯỚU NỘI KHOA

NGUYỄN HOÀNG PHÚ¹, VÕ THỊ NGỌC ĐIỆP², NGUYỄN HOÀNG QUÝ³

TÓM TẮT

Tim mạch và ung thư là hai nguyên nhân bệnh lý hàng đầu gây tử vong trên bệnh nhân. Bệnh nhân điều trị ung thư bị ảnh hưởng độc tính tim mạch cũng là một trong những tình huống không còn hiếm gặp trong ung bướu nội khoa. Trong các bài tổng quan trước đây, chúng tôi đã đề cập đến độc tính tim mạch do điều trị anthracycline, cũng như tình trạng tăng huyết áp trong điều trị các thuốc ức chế tăng sinh mạch VEGF. Bên cạnh những ảnh hưởng kể trên, thì tình trạng rối loạn nhịp trong điều trị ung bướu nội khoa cũng là một triệu chứng học có thể bắt gặp trong thực hành lâm sàng. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ tập trung khu trú về đặc điểm của tình trạng rối loạn nhịp do ảnh hưởng trong điều trị ung thư, đặc biệt do các tác nhân hóa trị và các liệu pháp nhắm trúng đích, cũng như liệu pháp miễn dịch.

ABSTRACT

Cancer treatment - induced arrhythmias in medical oncology

Cardiovascular and cancer are the two leading causes of death in patients. Cancer treatment - induced cardiovascular toxicity is not a rare situation in medical oncology. In previous reviews, we have mentioned anthracycline - related cardiovascular toxicities, as well as hypertension by VEGF inhibitors. Moreover, cancer treatment - induced arrhythmias can be encountered in medical oncology. In this review, we focus on the characteristics of the arrhythmia due to the cancer treatment, especially chemotherapy agents, targeted therapies, and immunotherapies.

GIỚI THIỆU

Với sự phát triển của các phân tử thuốc trong điều trị ung thư đã cải thiện đáng kể tỉ lệ đáp ứng, sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh tiến triển trong các bệnh lý ác tính của bướu đặc cũng như các bệnh lý của hệ huyết học. Tuy nhiên, độc tính do điều trị gây ra cũng là một vấn đề đáng được quan tâm. Kiểm soát cân bằng giữa lợi ích điều trị và giảm thiểu tối đa tác dụng phụ ngoại ý sẽ góp phần tăng hiệu quả điều trị trên bệnh nhân ung thư. Một trong những độc tính thường gặp trên bệnh nhân là độc tính tim mạch. Trong các bài tổng quan trước đây, chúng tôi đã tóm lược những độc tính suy tim do điều trị anthracycline với liều tích lũy, độc tính tăng huyết áp do điều trị bằng thuốc ức chế tăng sinh mạch. Bên cạnh đó, rối loạn nhịp tim cũng là một trong những tác dụng phụ có thể bắt gặp trong thực hành lâm sàng điều trị bệnh nhân ung thư⁽¹⁾. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ tóm lược các đặc điểm về rối loạn nhịp tim do các thuốc điều trị ung thư gây ra. Phần trình bày sẽ được chia ra các mục chính bao gồm bệnh sinh và các hình thái đặc điểm của rối loạn nhịp trong

ung thư, các tác nhân điều trị gây ra rối loạn nhịp bao gồm hóa trị độc tế bào, liệu pháp nhắm trúng đích và các thuốc miễn dịch.

BỆNH SINH RỐI LOẠN NHỊP TRONG UNG THƯ

Bệnh sinh rối loạn nhịp do các thuốc điều trị ung thư thường ảnh hưởng bởi phức hợp đa yếu tố, và được chia làm hai nhóm nguyên nhân chính. Tác nhân trực tiếp ảnh hưởng lên rối loạn nhịp hoặc tác nhân ảnh hưởng gián tiếp thông qua tổn thương viêm nội tâm mạc, ngoại tâm mạc, thiếu máu, nhiễm trùng hay còn gọi là rối loạn nhịp gián tiếp⁽²⁾. Ranh giới phân chia giữa hai dạng rối loạn nhịp này còn chưa rõ ràng, vì sự chồng lấp triệu chứng của một tác nhân có thể ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp lên tình trạng nhịp tim.

Tuy nhiên có một đặc điểm cần lưu ý, bản thân bệnh nhân ung thư đã có những tình trạng thay đổi và rối loạn chuyển hóa, kèm theo tình trạng viêm nhiễm với sự tăng tiết của các cytokine gây viêm, cũng như tình trạng sốt giảm bạch cầu hạt do hóa trị làm cho tình trạng rối loạn nhịp có thể đi kèm⁽¹⁾. Chính vì lý do đó, việc chẩn đoán và tìm ra căn nguyên của rối loạn nhịp sẽ giúp can thiệp kịp thời

¹ ThS.BS. Khoa Nhịp tim - Bệnh viện Thống Nhất TP.HCM

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

³ ThS.BS. Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

và lựa chọn điều trị đúng đắn cho bệnh nhân đứng ở góc độ tim mạch và ung bướu nội khoa.

CÁC HÌNH THÁI RỐI LOẠN NHỊP

Các hình thái rối loạn nhịp và thay đổi trên điện tâm đồ trên bệnh nhân có thể khác nhau tùy theo tác nhân điều trị. Những diễn hình rối loạn nhịp bao gồm nhịp nhanh xoang, nhịp chậm xoang, block nhĩ thất toàn phần, rung nhĩ, cuồng nhĩ, phức bộ thất đến sớm trong ngoại tâm thu thất, phức bộ nhĩ đến sớm trong ngoại tâm thu nhĩ, nhịp nhanh thất, nhịp nhanh trên thất, QTc kéo dài trên bệnh cảnh xoắn đỉnh, hay có thể đột tử do tim⁽²⁾.

CÁC TÁC NHÂN GÂY RA RỐI LOẠN NHỊP TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Trong phần tiếp theo này, chúng tôi sẽ trình bày ảnh hưởng của các tác nhân gây ra tình trạng rối loạn nhịp trong điều trị ung thư. Các tác nhân sẽ được chia ra thành ba nhóm chính lần lượt là nhóm tác nhân hóa trị độc tế bào, và nhóm tác nhân nhắm trúng đích bằng các kháng thể đơn dòng, nhóm ức chế tyrosine kinase, và nhóm cuối cùng là các thuốc miễn dịch.

Nhóm tác nhân hóa trị độc tế bào

Tác nhân alkalyl

Cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, và busulfan là những tác nhân thuộc nhóm alkalyl được sử dụng nhiều trong điều trị các bệnh lý ác tính bướu đặc và huyết học. Nếu cyclophosphamide gây ra tình trạng nhịp nhanh xoang, rung nhĩ, thì nhóm mephalan lại gây ra chủ yếu tình trạng rung nhĩ và nhịp nhanh trên thất⁽³⁾. Điều trị với các nhóm tác nhân alkalyl cần lưu ý với những tình trạng rối loạn nhịp trên để can thiệp kịp thời. Điều trị nội khoa thuốc chống rối loạn nhịp hay chỉ định đặt máy tạo nhịp/khử rung tùy từng trường hợp cụ thể trên bệnh nhân.

Tác nhân anthracycline

Trong bài tổng quan về độc tính tim mạch do anthracycline, chúng tôi đã đề cập đến ảnh hưởng của anthracycline trên tim mạch đặc biệt là tình trạng suy tim với liều tích lũy tăng dần tùy theo tác nhân trong nhóm này. Bên cạnh đó, thì tình trạng QTc kéo dài, có thể dẫn đến rối loạn nhịp tại tâm thất, và nặng hơn là tình trạng xoắn đỉnh đe dọa tính mạng⁽⁴⁾. Trong trường hợp này, can thiệp điều trị bằng động vận của EDTA dextrazoxane là một lựa chọn để hạn chế tình trạng QTc kéo dài. Bên cạnh các tổn thương rối loạn nhịp tại tâm thất, rung nhĩ cũng được báo cáo là một trong những độc tính do điều trị bằng doxorubicin⁽⁵⁾.

Tác nhân chống chuyển hóa

Các tác nhân chống chuyển hóa như capecitabine, gemcitabine, và 5 - FU cũng gây ra tình trạng rối loạn nhịp tim. 5 - FU đã được biết là một trong những tác nhân gây ra tình trạng co thắt mạch vành gây nên tình trạng thiếu máu cơ tim. Diễn hình trên điện tâm đồ của tổn thương do 5 - FU gây ra là sóng P dẫn rộng, QTc kéo dài, và hình ảnh điển hình trên điện tâm đồ của bệnh cảnh thiếu máu cơ tim. Bên cạnh đó, 5 - FU cũng gây ra tình trạng chậm nhịp xoang trên bệnh cảnh block nhĩ thất kèm theo⁽⁶⁾. Tuy nhiên, điểm lưu ý khi điều trị với tác nhân chống chuyển hóa bằng gemcitabine là bệnh nhân có thể xuất hiện rung nhĩ trong những chu kỳ đầu hóa trị. Theo dõi ECG và can thiệp kịp thời sẽ giúp giảm thiểu các biến chứng do độc tính hóa trị gây ra⁽⁷⁾.

Tác nhân ức chế vi ống

Paclitaxel là tác nhân ức chế vi ống được sử dụng trong điều trị ung thư buồng trứng, cổ tử cung, ung thư vú và ung thư phổi. QTc kéo dài và block nhánh phải và nhánh trái là tổn thương rối loạn nhịp thường gặp khi điều trị với paclitaxel⁽²⁾.

Nhóm platin

Cisplatin được biết đến trong điều trị nhiều loại ung thư, điểm lưu ý đối với cisplatin có thể gây ra rối loạn nhịp như rung nhĩ, nhịp nhanh thất do tình trạng mất cân bằng chuyển hóa với tình trạng rối loạn điện giải do hạ magne máu^(2,8).

Nhóm tác nhân nhắm trúng đích

Bên cạnh các nhóm thuốc hóa trị độc tế bào kể trên gây ra tình trạng rối loạn nhịp, thì với sự phát triển rầm rộ của các đích nhắm phân tử ung thư làm tăng cơ hội điều trị của bệnh nhân ung thư với các liệu pháp nhắm trúng mục tiêu dựa trên nền tảng phát triển của sinh học phân tử, nghiên cứu tiền lâm sàng và ứng dụng trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, các thuốc nhắm trúng đích cũng có những hạn chế do độc tính điều trị gây nên, chúng tôi sẽ tiếp tục liệt kê những nhóm thuốc nhắm trúng đích với ảnh hưởng trên rối loạn nhịp tim đang được sử dụng trên thực tiễn lâm sàng.

Kháng thụ thể HER-2

Trastuzumab, pertuzumab và lapatinib được biết đến là những phân tử kháng HER - 2. Lapatinib được báo cáo liên đến tình trạng rối loạn nhịp tim với tình trạng QTc kéo dài⁽²⁾. Trastuzumab cũng được báo cáo có liên quan đến tình trạng block nhánh trái⁽⁹⁾.

Nhóm ức chế tyrosine kinase, VEGF và BRAF

QTc kéo dài là một trong những diễn hình của rối loạn nhịp khi điều trị bằng các tác nhân ức chế

thụ thể tyrosine kinases, đặc biệt là crizotinib và osimertinib trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa di căn có đột biến đặc hiệu trên xét nghiệm sinh học phân tử.

Sunitinib và sorafenib là các nhóm thuốc kháng tăng sinh mạch được sử dụng trong điều trị ung thư gan và ung thư thận tiến xa. Rối loạn nhịp thường gặp là QTc kéo dài và rung nhĩ là những tổn thương trên tim mạch khi điều trị với nhóm này. Theo dõi định kỳ trên điện tâm đồ nhằm xác định tình trạng của QTc luôn được đặt ra⁽²⁾.

Liệu pháp miễn dịch

Liệu pháp miễn dịch là một trong những bước tiến trong điều trị ung thư trong những năm gần đây thông qua ức chế các điểm kiểm soát miễn dịch PD-1, PD-L1, CTLA-4. Độc tính liên quan đến các bệnh tự miễn thường gặp khi điều trị bằng pembrolizumab hay ipilimumab thường gây ra viêm cơ tim tự miễn ảnh hưởng gián tiếp đến rối loạn nhịp⁽¹⁰⁾.

BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Tim mạch và ung thư vẫn là hai trong số nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trong các bệnh lý hiện nay. Điều trị nội khoa ung thư hiện nay đã có nhiều chọn lựa hơn so với trước đây, bên cạnh các thuốc hóa trị độc tế bào, thì các liệu pháp nhắm trúng đích, và các liệu pháp miễn dịch được ứng dụng trong thực hành lâm sàng trong vài năm trở lại đây đã góp phần tăng thêm thời gian sống còn của bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, độc tính do điều trị là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến điều trị, trong đó có rối loạn nhịp tim.

Rối loạn nhịp tim có thể biểu hiện dưới nhiều hình thức và bức tranh lâm sàng có thể khác nhau tùy theo tác nhân điều trị tùy theo cụ thể từng bệnh nhân đã có tiền căn tim mạch trước đó hay không. Điều trị phối hợp theo dõi bệnh lý ung thư, kèm theo các nguy cơ độc tính trên tim mạch đã và đang được áp dụng trong lĩnh vực ung bướu nội khoa nhằm cá thể hóa theo dõi bệnh nhân, nâng cao hiệu quả điều trị về mặt ung thư học và giảm thiểu các độc tính tim mạch.

Hiện nay, còn khá ít số liệu thống kê nghiên cứu về độc tính tim mạch trên bệnh nhân ung thư điều trị tại Việt Nam. Các nghiên cứu trong nước, đơn trung tâm, và đa trung tâm trong thời gian tới sẽ góp phần cho một cái nhìn tổng quan về ảnh hưởng của điều trị ung thư và rối loạn nhịp nhằm có chiến lược theo dõi và can thiệp kịp thời phù hợp đúng thời điểm cho bệnh nhân. Cá thể hóa điều trị trên cơ sở phối hợp đa chuyên khoa ung bướu - tim mạch sẽ góp phần mang lại hiệu quả điều trị cho bệnh

nhân ung thư trong kỹ nguyên của chẩn đoán và điều trị y khoa chính xác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nickel AC, Patel A, Saba NF, Leon AR, El-Chami MF, Merchant FM. Incidence of Cancer Treatment - Induced Arrhythmia Associated With Novel Targeted Chemotherapeutic Agents. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2019 Oct 14]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.118.010101>.
2. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Oct 13]; 10(8). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.117.005443>.
3. Feliz V, Saiyad S, Ramarao SM, Khan H, Leonelli F, Guglin M. Melphalan-induced supraventricular tachycardia: incidence and risk factors. *Clin Cardiol*. 2011 Jun; 34 (6):356 – 9.
4. Horacek JM, Jakl M, Horackova J, Pudil R, Jebavy L, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol*. 2009 Jun; 31(2):115 - 7.
5. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J*. 2007 Mar; 100(3): 262 - 5.
6. Khan MA, Masood N, Husain N, Ahmad B, Aziz T, Naeem A. A retrospective study of cardiotoxicities induced by 5-fluouracil (5 - FU) and 5-FU based chemotherapy regimens in Pakistani adult cancer patients at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital & Research Center. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2012 May; 62(5): 430 - 4.
7. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, Manzione L, Ianniello GP, Frontini L, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer Amst Neth*. 2001 Mar; 31(2 - 3): 277 - 84.
8. Yavaş Ö, Aytemir K, Çelik İ. The prevalence of silent arrhythmia in patients receiving cisplatin - based chemotherapy. :4.
9. Tahir H, Bardia N, Bath K, Ahmed Y, Rafique M, Omar B, et al. Trastuzumab - Induced

Cardiomyopathy and Intermittent Left Bundle Branch Block. *Cardiol Res.* 2019 Aug; 10(4): 230 - 5.

10. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir - Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 50.

GIẢI PHẪU BỆNH – SINH HỌC PHÂN TỬ

UNG THƯ BIỂU MÔ NANG DẠNG TUYẾN NGUYÊN PHÁT PHỔI: BÁO CÁO 09 TRƯỜNG HỢP BỆNH TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG VÀ ĐỐI CHIẾU Y VĂN

TRẦN THỊ TUẤN ANH¹, ĐẶNG THỊ THÚY QUỲNH², LÊ TRUNG THỌ³, TRẦN THỊ YẾN⁴

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô nang dạng tuyến trước đây nó được xem là 1 u tuyến phế quản, thiên về một tổn thương lành tính hơn. Đây là một u hiếm gặp, chiếm khoảng 0,04 - 0,2% các khối u phổi nguyên phát. Hiện nay, u được xem là một ung thư biểu mô phế quản có độ ác tính thấp.

Chúng tôi báo cáo 09 trường hợp được chẩn đoán Ung thư biểu mô nang dạng tuyến trên bệnh phẩm sinh thiết nhỏ hoặc khối u phẫu thuật qua nội soi tại bệnh viện phổi trung ương từ tháng 01/2017 đến tháng 6/2019. Một số đặc điểm về dịch tễ, mô bệnh học, vị trí tổn thương phù hợp với y văn.

Nhìn chung, ung thư biểu mô nang dạng tuyến ở phổi thường gặp ở các nhánh lớn của phế quản, và khối u phát triển ở mức độ chậm. Hình thái học cũng giống với ung thư biểu mô nang dạng tuyến ở các vị trí khác, với các dạng mắt sàng, dạng đặc và dạng ống tuyến. Phương pháp điều trị khối u nguyên phát thường là phẫu thuật, vai trò của các phương pháp hóa trị, xạ trị, liệu pháp nhắm trúng đích chưa được xác định rõ. U có tiên lượng tốt những nếu ở giai đoạn muộn, không thể cắt bỏ, hoặc cắt bỏ không triệt để thì có nguy cơ tái phát.

Từ khóa: Ung thư biểu mô nang dạng tuyến, ung thư phổi tít tuyến nước bọt.

SUMMARY

Primary adenoid cystic carcinoma of lung: Report 09 cases at National Lung Hospital and review literature Pathology Department - National Lung Hospital

Primary adenoid cystic carcinoma of lung was formerly referred to as bronchial adenoma implying a benign glandular neoplasm. They are rare tumors and probably accounts for 0,04-0,2% of all primary pulmonary tumors. Nowadays, it is now considered to be a low-grade bronchial carcinoma.

Here we report 09 cases of adenoid cystic carcinoma of the lung in small biopsy and surgical specimens by bronchoscopy at National Lung Hospital from 01/2017 to 6/2019. Most characteristics of location, histopathology, epidemiology are similar with literature.

Pulmonary adenoid cystic carcinomas usually arise in the proximal tracheobronchial tree, and is regarded as a slowly growing tumor. Morphology is similar to adenoid cystic carcinomas in other sites, with cribriform, tubular and solid patterns. The primary treatment for this tumor is surgery. The role of radiotherapy, chemotherapy, and targeted agents is less well defined. The tumor have good prognosis, if present at a higher stage and are often unresectable or, if resectable, often have positive surgical margins and subsequent local recurrences.

Key words: Adenoid Cystic Carcinoma, salivary - gland-type tumors in lung.

¹ ThS.BS. Khoa Giải phẫu bệnh-Bệnh viện Phổi Trung Ương

² BSK. Khoa Giải phẫu bệnh-Bệnh viện Phổi Trung Ương

³ PGS.TS.BSCKII. Khoa Giải phẫu bệnh-Bệnh viện Phổi Trung Ương

⁴ CNXN. Khoa Giải phẫu bệnh-Bệnh viện Phổi Trung Ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô nang dạng tuyến nguyên phát tại phổi là một trong hai tít u tuyến nước bọt ác tính thường gặp nhất ở phổi. U hay gặp ở phế quản lớn, thường ở khí quản. U bao gồm thành phần tế bào biểu mô và cơ biểu mô. Về hình thái học có thể gặp các biến thể: dạng ống tuyến, dạng mắt sàng, dạng đặc, chẩn đoán dựa vào mô bệnh học thường quy^[1,2]. Lưu ý trong chẩn đoán cần loại trừ trường hợp di căn khối u từ tuyến nước bọt hoặc các tuyến phụ thuộc khác. Tại phổi, u hay gặp ở phế quản lớn, khí quản, phát triển chậm, ít xâm lấn, có thể được cắt bỏ qua nội soi phế quản.

09 trường hợp báo cáo của chúng tôi được khảo sát trong 30 tháng tại Bệnh viện Phổi Trung Ương, với những mô tả lâm sàng, giải phẫu bệnh, và một số đặt điểm khác có phù hợp tương đối khi đối chiếu với các báo cáo trong và ngoài nước.

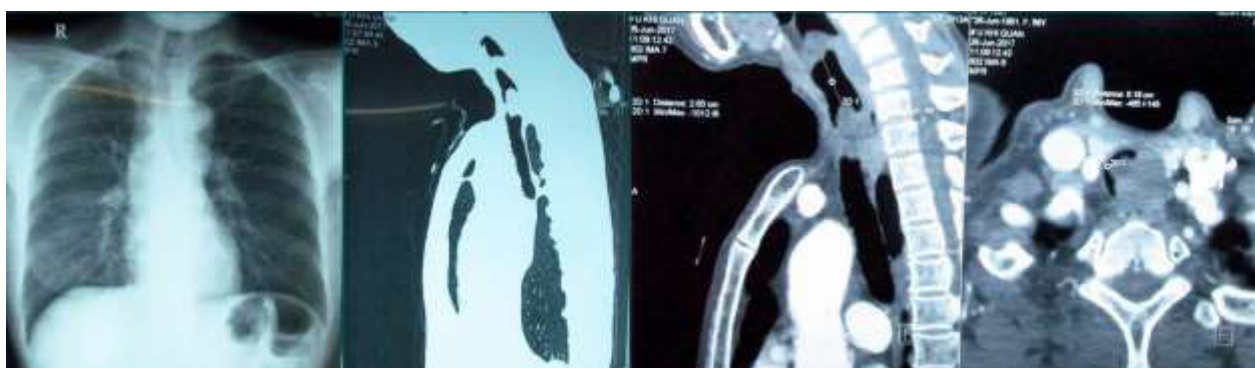
BÁO CÁO LOẠT BỆNH

Đặc điểm	Mô tả
Tuổi	Từ 37 - 70 tuổi Trung bình: 56.8 tuổi
Giới	Nam: Nữ = 1: 2 Tuổi trung bình của Nam 58.3, của nữ là 56.
Tiền sử	Không có u tuyến nước bọt
Triệu chứng	03 trường hợp tình cờ phát hiện Các trường hợp còn lại chủ yếu là tình

	trạng khó thở, thở khô khè, đau ngực, với các mức độ từ nhẹ đến nặng.
Vị trí	Khí phế quản lớn: 6 (66,7%) Ngoại vi: 33,3 %
Kích thước	Đường kính từ 2 - 4cm Trung bình (đường kính lớn nhất đo được trên CT scanner ngực: 3.3cm)
Loại sinh thiết	02 trường hợp u ở khí quản được nội soi bóc toàn bộ u. Các trường hợp còn lại gồm u ở phế quản chưa có triệu chứng hoặc ngoại vi chỉ tiếp cận ở sinh thiết nhỏ.
Mẫu cấu trúc mô bệnh học nổi trội	02 mẫu sinh thiết phẫu thuật có cấu trúc hỗn hợp 07 mẫu sinh thiết nhỏ có 01 mẫu ưu thể cấu trúc nang, 02 mẫu có cấu trúc đặc nổi trội. 01 cấu trúc dạng mắt sàng
TTF1	Dương tính ở 5/9 trường hợp
CD117	Dương tính ở 7/9 trường hợp
P63	Dương tính ở 6/9 trường hợp
Điều trị	02 trường hợp điều trị bằng nội soi, sau có hỗ trợ hóa trị liệu. 07 trường hợp sử dụng hóa trị liệu.

Về mặt chẩn đoán, các ca bệnh đều có những đặc điểm đặc trưng khá điển hình với bệnh, phù hợp về mặt lâm sàng và nhuộm hóa mô miễn dịch bổ sung. Các mô tả phù hợp hướng dẫn chẩn đoán trong phân loại u phổi của WHO năm 2014.

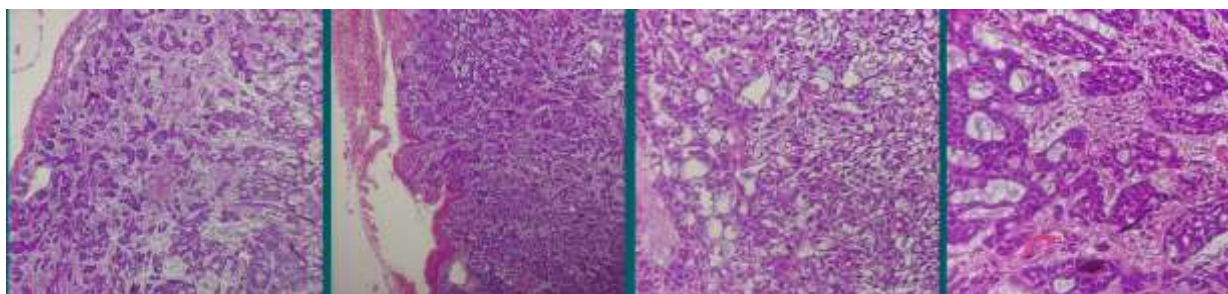
Minh họa một trường hợp bệnh



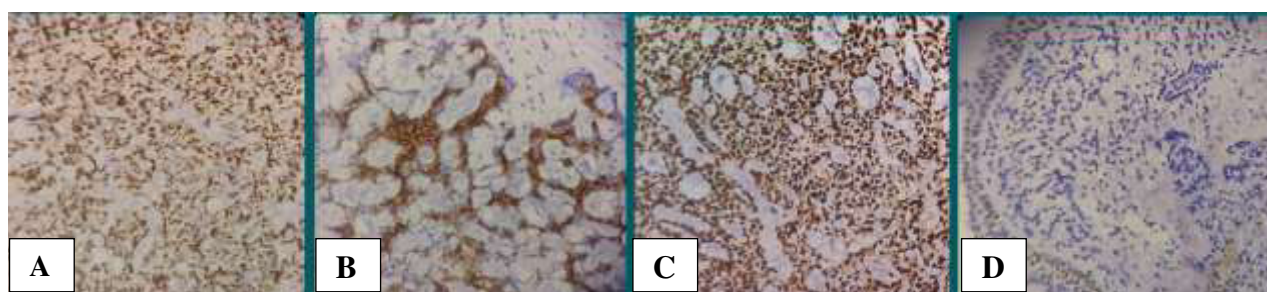
Hình ảnh Xquang ngực và CT Scanner cho thấy vị trí khối u (Mũi tên đỏ)



Hình ảnh khối u trên nội soi phế quản và đại thể u sau cắt (thành nhiều mảnh)



Hình ảnh mô bệnh học u với cấu trúc ống tuyến và chủ yếu gồm hai hàng tế bào, có chế nhầy, mô đệm kính hóa, kèm theo cấu trúc dạng đặc, mắt sàng. (VK x10, x20, x40)



Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch âm tính với TTF-1 (D), Dương tính với P63 (A), CD117 (B), Actin (C) (VK x 40)

BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô nang dạng tuyến có tên gọi khác là Cylindroma, Ung thư biểu mô tuyến nang, ung thư biểu mô dạng tuyến nang, có mã ICD: 8200/3^[2]. Đây là tít u của tuyến nước bọt, u có độ ác tính thấp, thường có hình ảnh mô bệnh học điển hình để chẩn đoán xác định mà không cần sử dụng đến nhuộm hóa mô miễn dịch, khoảng tuổi mắc bệnh từ 24 - 72^[1].

Căn nguyên chưa rõ ràng, có thể phát sinh từ tuyến hạ niêm mạc phế quản^[3].

Ung thư biểu mô nang dạng tuyến ở phổi hiếm gặp, chỉ thấy ở < 1% các khối u ở phổi, thường đồng đều ở cả hai giới, và gặp ở người lớn tuổi, tuổi trung bình mắc bệnh khoảng 50, không có bằng chứng liên quan đến hút thuốc lá^[2]. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với nhận định này về đặc điểm giới và tuổi, tuy nhiên có thể nhận thấy tổn thương hay gặp hơn ở nữ giới.

Triệu chứng của các người bệnh được khảo sát hoàn toàn không đặc hiệu. Theo các báo cáo trước đây, biểu hiện lâm sàng thường gặp như thở ngắn, ho, khô khè, ho ra máu do tắc nghẽn đường thở. Thường gặp khối u ở trung tâm trong lòng phế quản. U ở đường thở lớn, kích thước lớn hơn so với ung thư biểu mô dạng biểu bì nhày^[2]

U phát triển âm thầm và có tính xâm lấn, đôi khi xâm lấn nhu mô phổi và trung thất. U tăng trưởng chậm nhưng liên tục, với sự tái phát trong nhiều năm, có khả năng di căn đến các hạch bạch huyết và các vị trí xa. Nếu có xâm lấn thần kinh ngoại vi thì việc phẫu thuật triệt để khá khó khăn, các trường hợp khu trú thì khả năng phục hồi tốt, ít gặp di căn xa. Phân loại giai đoạn áp dụng được theo phân loại TMN. Tồn thương ở ngoại vi thường không có triệu chứng^[1,2].

Vị trí

U điển hình cho các khối u trong lòng phế quản (chiếm khoảng 85%), hay gặp ở khí quản, đoạn 1/3 trên^[4]. Với 06 người bệnh có u ở khí phế quản thì 02 trường hợp có u ở 1/3 trên khí quản, gây triệu chứng khó thở mức độ nhiều.

Kích thước u chủ yếu dựa vào các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh. Ngoài ra còn có thể xác định vị trí, tính chất u nói chung nhưng không có đặc điểm đặc trưng để phân biệt với các khối u khác ở phổi. Các u này thường có kích thước nhỏ, hiếm có u kích thước lớn hơn 05cm.

Đại thể

U có ranh giới rõ, màu trắng xám, hoặc vàng mềm, diện cắt qua thường có điểm chảy máu. Có thể thấy hình ảnh xâm lấn trên đại thể. Kích thước u lớn, dạng polyp, nội phế quản hoặc phát triển dọc theo phế quản gây ra dày phế quản.

Tế bào học

Có thể thấy mẫu cấu trúc chùm nang nhỏ dạng 3D trên tế bào học, kính hóa hoặc dạng nhày. Các cấu trúc dạng hình cầu và các tế bào khối u tròn đồng nhất nhân tăng sắc với ít tế bào chết (vết May Grunwald Giemsa)^[5].

Mô bệnh học

U bao gồm những tế bào kích thước nhỏ, bào tương hẹp, nhân tăng sắc, thường thấy xâm nhập thần kinh ngoại vi, hiếm có nhân chia. Về mặt cấu trúc, nó có các hình ảnh đặc trưng của dạng ống tuyến, dạng mắt sàng và dạng đặc. Đặc trưng nhất của dạng mắt sàng là những tế bào bao quanh mô liên kết là dạng nhày hoặc kính hóa. Cấu trúc ống tuyến gồm hai hàng tế bào, bên trong là hàng tế bào biểu mô, bên ngoài là hàng tế bào cơ biểu mô.

U có xu hướng phát triển dọc theo dây thần kinh và các màng sụn phế quản, thường gặp hơn các loại ung thư phổi khác.

U phát triển xâm lấn với các hình thái: Dạng mắt sàng thành các đảo, nhóm tế bào, với đa dạng tế bào biểu mô. Dạng ống với cấu trúc không gian giống tuyến. Dạng đặc có vỏ ngoài với đa dạng tế bào biểu mô. Thường gặp hỗn hợp các cấu trúc trên.

Không có nhân chia, hạt nhân có nếp gấp, gặp hoại tử và xuất huyết trong hầu hết các trường hợp. Dạng đặc thường gặp đa dạng tế bào.

Có lớp tế bào đáy và lớp tế bào tuyến nhưng không phân định khoảng cách.

Hình ảnh mô kính hóa ở xung quanh các cấu trúc ống tuyến.

Lớp tế bào biểu mô có thể gặp hình ảnh xi lanh hoặc quả cầu trong u nhày dạng sụn. Chẩn đoán khó khi ít gặp các cấu trúc tuyến ống, đặc biệt ở dạng đặc.

Đặc trưng của u là tính đồng nhất của tế bào, nhân riêng biệt, có tế bào hạt, có sự kính hóa ở vùng mô xung quanh u^[1,2,5].

Chẩn đoán xác định cần loại trừ di căn từ tuyến nước bọt.

Hóa mô miễn dịch: Thông thường không cần thiết cho chẩn đoán. Tế bào biểu mô dương tính với dấu ấn C - kit, CD 117, âm tính với P63, actin. Tế bào cơ biểu mô dương tính với P63 và actin, âm tính với C - kit, CD117. Ngoài ra, tế bào u còn dương tính với CK, S100, và âm tính với các dấu ấn thần kinh nội tiết. Màng đáy dương tính mạnh với Collagen IV^[2,6].

Chẩn đoán phân biệt

Ung thư tế bào đáy.

Ung thư biểu mô vảy dạng đáy: Không có các vùng chưa chất nhày như ung thư biểu mô nang dạng tuyến.

Ung thư của tuyến nước bọt hoặc tuyến phụ thuộc di căn.

Ung thư khác của phổi: Tế bào lớn hơn, hạt nhân nổi trội (chú ý phân biệt dạng đặc của ung thư biểu mô nang dạng tuyến và tít đặc của ung thư biểu mô tuyến phổi, hoặc có thể phải chẩn đoán phân biệt với ung thư biểu mô tuyến phổi tít chùm nang).

Ung thư tế bào nhỏ.

Ung thư tế bào thần kinh nội tiết, u carcinoid.

→ Các chẩn đoán phân biệt chủ yếu dựa vào hình thái tế bào, nếu không đủ điều kiện để phân biệt, cần sử dụng hóa mô miễn dịch^[5].

Với 09 ca bệnh báo cáo, mô bệnh học nhuộm HE là điển hình để chẩn đoán, với các trường hợp được phẫu thuật, dễ dàng nhận thấy hầu hết các cấu trúc mô học đặc trưng của bệnh từ dạng nang, đặc, mất sàng hay đảo. Nhưng với mảnh sinh thiết nhỏ, chỉ tiếp cận được một phần của khối u nên chưa đánh giá được toàn diện.

Một số thông tin về Gen liên quan đến bệnh mà thực tế tại bệnh viện chưa tiếp cận được do bệnh này vẫn được xem là bệnh hiếm gặp: Gen MYB và yếu tố chuyển tiếp NF1B thường gặp ở 30-100% ung thư biểu mô nang dạng tuyến có nguồn gốc đầu mặt cổ và vú, tuy nhiên chưa có báo cáo nào về liên quan các gen này với ung thư nguyên phát tại phổi. Đột biến EGFR và RAS thường không xác định. HMMD dương tính với KIT nhưng không có đột biến KIT. Với ung thư biểu mô nang dạng tuyến ở vùng đầu mặt cổ, giải trình tự gen có các đột biến như PIK3CA, ATM, CDKN2A, SF3B1, SUFU, TSC1, CYLD, NOTCH1/2, SPEN, FGFR2..., nhưng các đột biến này không xuất hiện ở ung thư biểu mô nang dạng tuyến của phổi^[2].

Điều trị

Phẫu thuật triệt căn là chỉ định điều trị đầu tay của u này, tùy vào kích thước và vị trí u có thể có chỉ định cắt bỏ u qua nội soi phế quản, hoặc mổ mở. Các phương pháp điều trị khác như xạ trị, hóa trị, liệu pháp nhắm trúng đích hiện tại chưa xác định được giá trị. Tuy nhiên, với những trường hợp xâm lấn hoặc di căn xa thì xạ trị là một lựa chọn có hiệu quả^[7].

Tiên lượng

Tỷ lệ sống thêm là 75% nếu được cắt bỏ u hoàn toàn, thời gian sống thêm trung bình là 18 năm, thời gian tiên triển không bệnh khoảng 10 năm^[8]. Tiên lượng nặng liên quan đến giai đoạn bệnh, kích thước u lớn, cao tuổi, tiền sử bệnh lý nặng nề, u tái phát, u đáp ứng điều trị kém, hoặc tít đặc^[2,8].

KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô nang dạng tuyến nguyên phát tại phổi thuộc tít u của tuyến nước bọt, là u hiếm gặp, thường gặp ở khí quản, có hình ảnh mô bệnh học đặc trưng, nhưng khi chẩn đoán cần loại trừ ung thư của tuyến nước bọt di căn.

Phẫu thuật triệt căn là phương pháp lựa chọn điều trị tối ưu nhất, có thể bóc u qua nội soi phế quản. U chưa xâm lấn thường có tiên lượng tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 191 - 202.
2. Travis, W. D., et al. WHO classification of tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 2014. IARC Press.
3. Spencer H, et al. Pathology of the lung. 4th ed. Oxford: Pergamon; 1985. p. 968 - 9.
4. Reid JD, et al. Adenoid cystic carcinoma (cylindroma) of the bronchial tree. 1952. *Cancer*; 5: 685 - 94.
5. Moran CA, Suster S, Koss MN. Primary adenoid cystic carcinoma of the lung. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Cancer* 1994; 73: 1390 - 7.
6. Yang H1, Yao F, et al, Resected Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma: Improvements in Outcome at a Single Institution. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan; 101(1): 294 - 300.
7. Tapeshe Bhattacharyya, Amit Bahl, et al. Primary adenoid cystic carcinoma of lung: A case report and review of the literature. 2013. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. Volume: 9, Issue: 2, Page: 302 - 304.
8. Ming-Ming Hu, Ying Hu, et al. Primary adenoid cystic carcinoma of the lung: Clinicopathological features, treatment and results. 2015. *Oncol Lett*: 9(3): 1475 - 81.

ĐÁNH GIÁ TẦN SUẤT ĐỘT BIẾN NRAS TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG ÂM TÍNH VỚI ĐỘT BIẾN KRAS VÀ BRAF

VƯƠNG DIỆU LINH¹, NGUYỄN NGỌC QUANG², TRƯƠNG VĂN LONG³, TẠ VĂN TỜ⁴

TÓM TẮT

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ 3 về tỷ lệ mắc mới và là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ 4 trong các bệnh ung thư thường gặp. Dấu ấn phân tử có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh. Đột biến hoạt hóa gen RAS (KRAS và NRAS) là 1 trong các dấu ấn dự đoán khả năng đáp ứng với kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng biểu bì (anti-EGFR) (như cetuximab hoặc panitumumab) trong UTĐTT. Tần suất đột biến NRAS thường ít được quan tâm. Nghiên cứu mô tả cắt ngang 57 mẫu UTĐTT không mang đột biến KRAS và BRAF nhằm đánh giá tần suất đột biến NRAS và mối liên hệ giữa đột biến NRAS với các đặc điểm của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu cho thấy tần suất đột biến NRAS ở bệnh nhân không mang đột biến KRAS và BRAF là 24.6%. Không có sự khác biệt giữa đột biến NRAS với các đặc điểm về tuổi, giới tính, vị trí và độ biệt hóa khối u. Tuy nhiên, đột biến NRAS chủ yếu xảy ra ở giai đoạn muộn ($p < 0.05$). Nghiên cứu khẳng định mối liên hệ chặt chẽ giữa đột biến NRAS và giai đoạn bệnh trong UTĐTT.

ABSTRACT

Evaluation of nras gene mutation in wildtype KRAS and BRAF colorectal cancers

Colorectal cancer (CRC) is the third most incident malignancy and the fourth most frequent neoplastic cause of death. Molecular biomarkers play very important role in the diagnosis, treatment, and prognosis of this cancer. Mutation in the RAS family (including KRAS and NRAS gene) is one of these important molecular biomarkers of predicting response to anti-EGFR (Epidermal growth factor) antibodies. There has been very few reports about the frequency of NRAS mutation. This study investigated NRAS mutation; correlation between NRAS mutation and clinicopathological characteristics on 57 specimens of wildtype KRAS and BRAF colorectal cancers. Results showed that the frequency of NRAS mutation in this study was 24.6%. There is no correlation between NRAS mutation with age, gender, tumor location and differentiation. However, NRAS mutation appeared more frequent at late stage ($p < 0.05$). In conclusion, our study showed a significant association between NRAS mutation and stage in wildtype KRAS and BRAF colorectal cancers.

MỞ ĐẦU

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan hướng giảm trong những năm gần đây^[7]. Điều này có thể lý giải do sự phát triển các phương pháp chẩn đoán, sàng lọc sớm và điều trị kịp thời. Theo Tổ chức Y tế thế giới, trong năm 2012, trên thế giới có 1.4 triệu người được chẩn đoán bị ung thư đại trực tràng, chiếm 9.7% tổng số các loại ung thư, là loại ung thư phổ biến thứ ba trên thế giới sau ung thư phổi (1.8 triệu người, 13%) và ung thư vú (1.7 triệu người, 11.9%)^[7]. Ở Việt Nam, UTĐTT là một trong 5 loại ung thư phổ biến với 8.000 trường hợp mắc mới

mỗi năm, xếp sau ung thư gan, ung thư phổi, ung thư dạ dày và ung thư vú. Bệnh có tiên lượng tương đối tốt so với các loại ung thư khác thuộc đường tiêu hóa nếu được phát hiện sớm và điều trị phù hợp.

Hiện nay, phân tích đặc điểm phân tử khối u trở nên cấp thiết trong việc xác định liệu pháp điều trị cá thể hóa phù hợp. Một trong những dấu ấn phân tử quan trọng nhất đối với ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng ở người là các thành viên thuộc họ gen RAS (KRAS, NRAS và HRAS) và RAF^[3]. Các đột biến ở gen gây ung thư này kích hoạt con đường tín hiệu MAPK (mitogen-activated protein kinase) để duy trì tín hiệu tăng sinh tế bào. Đột biến hoạt hóa

¹ TS. Trung tâm Giải phẫu bệnh và sinh học phân tử - Bệnh viện K

² ThS. Trung tâm Giải phẫu bệnh và sinh học phân tử - Bệnh viện K

³ TS. Đại học Inje, Hàn Quốc

⁴ PGS.TS. Giám đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh và sinh học phân tử - Bệnh viện K

gen *RAS* xảy ra ở khoảng 20% các dạng ung thư ở người, tập trung chủ yếu ở codon 12, 13 hoặc 61. Trong họ gen *RAS*, đột biến *KRAS* chiếm khoảng 85%; *NRAS* 15%; và *HRAS* dưới 1% tất cả các đột biến *RAS* trong khối u ở người^[6]. Đột biến *RAS* là dấu chuẩn hữu ích giúp dự đoán khả năng đáp ứng với kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng biểu bì (anti-EGFR) (như cetuximab hoặc panitumumab), đặc biệt trong UTĐTT di căn. Khoảng 30-50% bệnh nhân UTĐTT có đột biến *KRAS* và hiện tại, đánh giá đặc điểm dấu ấn *KRAS* được thực hiện thường quy cho khối u di căn trước khi điều trị với cetuximab hoặc panitumumab^[6]. Tuy nhiên, các báo cáo trước đây cho thấy hơn một nửa (thậm chí tới 65%) bệnh nhân UTĐTT cho kết quả âm tính với đột biến *KRAS* vẫn không đáp ứng với liệu pháp kháng EGFR. Điều này gợi ý vai trò của các đột biến tại các vị trí khác của gen *KRAS* hoặc các gen khác trong con đường tín hiệu RAS/RAF/MEK/ERK^[5]. Theo đó, trước khi sử dụng liệu pháp anti-EGFR, bệnh nhân UTĐTT cần được thực hiện các xét nghiệm đánh giá trạng thái phân tử của các gen theo thứ tự *KRAS*, *BRAF* và *NRAS*^[1]. Bên cạnh đột biến *KRAS* và *BRAF*, nhiều báo cáo đã chỉ ra đột biến *NRAS* ảnh hưởng đến hiệu quả của kháng thể kháng EGFR, cụ thể là liên quan đến tỷ lệ đáp ứng thấp với liệu pháp anti-EGFR^[1, 4]. Hiện nay, ở Việt Nam, nghiên cứu tỷ lệ đột biến *NRAS* nói chung và đột biến *NRAS* trên nhóm bệnh nhân UTĐTT âm tính với đột biến *KRAS* và *BRAF* thường ít được quan tâm, chưa có hệ thống. Vì vậy, lần đầu tiên, tại Bệnh viện K, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá tần suất đột biến *NRAS* trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng âm tính với đột biến *KRAS* và *BRAF* với mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ đột biến gen *NRAS* trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu; (2) Đánh giá mối tương quan giữa đột biến *NRAS* với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nguyên liệu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang trên 57 mẫu bệnh phẩm dạng biểu mô tuyến của UTĐTT được chẩn đoán giải phẫu bệnh bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E) và cho kết quả xét nghiệm âm tính với đột biến *KRAS* và *BRAF* (chứa ít nhất 30% tế bào u đảm bảo cho phân tích sinh học phân tử). Bệnh phẩm được thu thập tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K trong giai đoạn 2017 - 2019. Thông tin bệnh nhân và giai đoạn bệnh được ghi nhận tại các khoa lâm sàng, Bệnh viện K.

Tách chiết DNA tổng số

Bệnh phẩm UTĐTT đúc trong paraffin được cắt lát với độ dày 10µm. Mỗi mẫu gồm 5 - 10 lát tùy vào

độ lớn của mẫu được cho vào các ống eppendorf 1.5ml. DNA từ mẫu đúc paraffin được tiến hành tách chiết bằng bộ kit QIAmp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA) theo hướng dẫn cụ thể của hãng sản xuất.

Phương pháp xác định đột biến gen *NRAS*

Đột biến gen *NRAS* được xác định bằng kỹ thuật PyroSequencing sử dụng bộ kit thescreen *NRAS* Pyro Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA) thực hiện trên hệ thống PyroMark Q24. Bộ kit có khả năng phát hiện các đột biến ở codon 12, codon 13 exon 2 và codon 61 exon 3 của gen *NRAS* với độ nhạy, độ đặc hiệu là 99% và ngưỡng phát hiện là 1%.

Xử lý số liệu

Tần suất đột biến gen *NRAS*, tương quan giữa đột biến *NRAS* với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân UTĐTT âm tính với đột biến *KRAS* và *BRAF* được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 23.0.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân và mẫu bệnh phẩm

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 60.9 ± 9.9 tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 38 tuổi và lớn tuổi nhất là 90 tuổi. Nam giới chiếm 57.9% (33/57) số trường hợp. Trong tổng số 57 mẫu, 26 mẫu bệnh phẩm thu thập ở đại tràng (45.6%) và 31 trường hợp ở trực tràng (54.4%). Hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán có giải phẫu bệnh ở độ biệt hóa vừa, với 53/57 ca (xấp xỉ 93.0%), tiếp đó là 3/57 (5.3%) trường hợp biệt hóa kém và 1/57 (1.8%) biệt hóa cao. Bệnh nhân nghiên cứu trong giai đoạn muộn (giai đoạn III và IV) với 21/57 trường hợp; giai đoạn sớm (giai đoạn I và II) với 36/57 bệnh nhân (Bảng 1).

Tần suất đột biến gen *NRAS*

Đột biến gen *NRAS* được phát hiện ở 24.6% (14/57) bệnh nhân UTĐTT âm tính với đột biến *KRAS* và *BRAF*. Trong số 14 đột biến được ghi nhận, 7/14 đột biến (50.0%) xảy ra ở vị trí codon 13 exon 2 (GGC), 5/14 đột biến (35.7%) thuộc codon 12 exon 2 (GGT) và 2/14 (14.3%) đột biến ở codon 61 exon 3 gen *NRAS* (CAA). Ở exon 2 gen *NRAS*, tất cả các đột biến thu được là dạng G12V (c.35G-T) và G13V (c.38G - T), biến đổi tương ứng trình tự GGT thành GTT, và trình tự GGC thành GTC. Trong khi đó, hai dạng đột biến được xác định ở codon 61 exon 3 gen *NRAS* là Q61K (c181C - A) (50.0%) và Q61R (c.182A - G) (50.0%), biến đổi codon CAA thành codon AAA và codon CGA.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân và tần suất đột biến NRAS

	N	Gen NRAS		Giá trị p
		Đột biến	Wildtype	
Số mẫu (%)	57	14 (24.6)	43 (75.4)	
Tuổi (60.9 ± 9.9)				0.697
> 60.9	27	6 (22.2)	21 (77.8)	
≤ 60.9	30	8 (26.7)	22 (73.3)	
Giới tính				0.948
Nam giới	33	8 (24.2)	25 (75.8)	
Nữ giới	24	6 (25)	18 (75)	
Vị trí khối u				0.704
Đại tràng	26	7 (26.9)	19 (73.1)	
Trực tràng	31	7 (22.6)	24 (77.4)	
Giai đoạn				0.002
I & II	36	4 (11.1)	32 (88.9)	
III & IV	21	10 (47.6)	11 (52.4)	
Độ biệt hóa				
Biệt hóa cao	1	1 (100)	0 (0)	0.08
Biệt hóa vừa	53	13 (24.5)	40 (75.5)	0.983
Biệt hóa kém	3	0 (0)	3 (100)	0.309

Mối tương quan đột biến gen NRAS và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Sự tương quan của đột biến NRAS với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1. Kết quả phân tích cho thấy đột biến NRAS không có sự khác biệt có ý nghĩa với những yếu tố bao gồm: Tuổi, giới tính, vị trí và độ biệt hóa khối u, với $p > 0.05$. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 60.9 tuổi. Đột biến NRAS ở nhóm bệnh nhân thấp hơn tuổi trung bình là 52.6% (30/57) và ở nhóm cao hơn tuổi trung bình là 47.3% (27/57). Trong khi đó, số lượng bệnh nhân nam giới UTĐTT mang đột biến NRAS là 8 (24.2%), con số này ở bệnh nhân nữ là 6 (25%). Đối với vị trí khối u, trong 57 bệnh nhân nghiên cứu, 26.9% (7/26) trường hợp có vị trí ở đại tràng và 22.6% (7/31) ở trực tràng. Hầu hết các mẫu bệnh phẩm nghiên cứu có độ biệt hóa vừa (93.0%) với tỷ lệ đột biến NRAS cao nhất là 92.9%. Hai độ biệt hóa còn lại là độ biệt hóa cao và độ biệt hóa kém có tỷ lệ đột biến NRAS lần lượt là 1/1 và 0/3 trường hợp. Đặc biệt, kết quả chỉ ra mối tương quan chặt chẽ giữa đột biến NRAS và giai đoạn bệnh, $p < 0.05$ (Bảng 1). Trong 14 trường hợp bệnh nhân mang đột biến NRAS, 71.4% (10/14) ở giai đoạn muộn (III và IV). Đối với nhóm bệnh nhân không mang đột biến NRAS, kết quả thu

được 74.4% trường hợp ở giai đoạn I & II và 25.6% ở giai đoạn III & IV.

BÀN LUẬN

Hiện nay, ung thư trở thành căn bệnh toàn cầu với số ca mắc mới và số ca tử vong tăng nhanh qua từng năm, đặc biệt ở các nước đang phát triển^[7]. Trong ung thư, biến đổi tăng sinh hay ức chế quá trình chết theo chương trình có vai trò quan trọng. Ở UTĐTT, con đường tín hiệu phụ thuộc EGFR gồm 2 con đường là MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) và PI3K (Phosphatidyl Inositol Phosphate Kinase). Đột biến ở gen gây ung thư hay gen ức chế khối u tham gia vào hai con đường truyền tín hiệu này, bao gồm KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA... có ảnh hưởng lớn đối với quá trình hình thành và tiến triển UTĐTT^[4,10]. Con đường truyền tín hiệu thụ thể EGFR thường được hoạt hóa ở UTĐTT, bất hoạt thụ thể EGFR là một hướng để điều trị loại ung thư này^[4]. Những nhân tố KRAS, BRAF, ERK, và MAPK, tác động lên quá trình phân chia, bám dính, tạo mạch, chết tự nhiên của tế bào. Việc bất hoạt các thụ thể EGFR bằng thuốc kháng Tyrosine Kinase sẽ ức chế hoạt hóa các protein xuôi dòng. Nhờ đó tế bào ác tính sẽ bị chết đi và không di căn sang vị trí khác^[10]. Điều trị đích UTĐTT bằng kháng thể đơn dòng kháng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (anti-EGFR: cetuximab, panitumumab) đem lại nhiều kết quả tốt cho bệnh nhân thể hiện ở việc giảm đáng kể kích thước khối u, cải thiện thời gian sống cũng như chất lượng sống. Tuy vậy, tính đáp ứng với các thuốc nhắm đích này trên mỗi bệnh nhân có sự khác nhau. Chẳng hạn, nhiều nghiên cứu chỉ ra các trường hợp UTĐTT mang đột biến KRAS, BRAF và NRAS đáp ứng kém rõ rệt với liệu pháp anti-EGFR so với các trường hợp không mang các đột biến tương ứng^[10].

Trong nghiên cứu này, phân tích 57 bệnh nhân UTĐTT âm tính với đột biến KRAS và BRAF, chúng tôi nhận thấy 24.6% (14/57) trường hợp có đột biến NRAS, cao hơn so với các nghiên cứu đã được công bố^[2,8,9]. Cụ thể, đối với các trường hợp âm tính đồng thời đột biến gen KRAS và BRAF, Bando H. và cs. (2013) và Soeda H. và cs. (2014) thực hiện trên bệnh nhân người Nhật Bản đưa ra tỷ lệ đột biến gen NRAS lần lượt là 2.4% (2/82) và 4.7% (2/43); trong khi đó khi nghiên cứu trên số lượng bệnh lớn, Palomba G. và cs. (2016) cho thấy 4.1% (53/1288) bệnh nhân người Italy có mang đột biến NRAS^[2,8,9]. Như vậy, tần suất đột biến NRAS ở các trường hợp âm tính với KRAS và BRAF khoảng dưới 5%, thậm chí nhiều báo cáo chỉ ra đây là loại đột biến hiếm đối với UTĐTT. Sự khác biệt về tần suất đột biến NRAS có thể giải thích do 2 lý do: thứ nhất là đặc điểm về chủng tộc, vùng địa lý; thứ hai do phụ thuộc vào kỹ thuật nghiên cứu sử dụng để xác định đột biến

NRAS. Hầu hết các báo cáo đã công bố sử dụng phương pháp giải trình tự trực tiếp từ sản phẩm PCR, đây được xem là tiêu chuẩn vàng khi xác định biến đổi phân tử của gen nhưng hạn chế về độ nhạy, chỉ phát hiện được đột biến đối với bệnh phẩm chứa hơn 25% tế bào u mang đột biến. Trong khi đó, đột biến *NRAS* ở nghiên cứu của chúng tôi được phát hiện dựa kỹ thuật Pyrosequencing trên hệ thống PyroMark Q24 (Qiagen), có ngưỡng phát hiện đến 1%. Đột biến *NRAS* được ghi nhận ở codon 12, 13 và 61 bao gồm 5 đột biến G12V (35.7%), 7 đột biến G13V (50.0%) và 2 đột biến Q61K (14.3%).

Phân tích mối tương quan giữa đột biến *NRAS* với các đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa đột biến *NRAS* với các yếu tố: Tuổi, giới tính, vị trí và độ biệt hóa khối u, với $p > 0.05$, hoàn toàn tương đồng với báo cáo của Bando H. và cs. (2013), Palomba G. và cs. (2016)^[2,8]. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ ra mối tương quan chặt chẽ giữa đột biến *NRAS* và giai đoạn bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu ($p = 0.002$), chưa được báo cáo trong các nghiên cứu trước đó. Đột biến *NRAS* chủ yếu xảy ra ở giai đoạn muộn của bệnh (III & IV) với 10/14 (71.4%) trường hợp. Ngược lại, ở giai đoạn sớm (giai đoạn I & II), tỷ lệ đột biến *NRAS* chỉ chiếm 28.6% (4/14) trường hợp. Nghiên cứu góp phần khẳng định vai trò của dấu ấn *NRAS* trong xác định liệu pháp điều trị hóa cá thể đối với bệnh nhân UTĐTT.

KẾT LUẬN

Tần suất đột biến *NRAS* trên bệnh nhân UTĐTT không mang đột biến *KRAS* và *BRAF* là 24.6%. Đột biến *NRAS* có tương quan chặt chẽ với giai đoạn bệnh ($p < 0.05$), đột biến có xu hướng chủ yếu xảy ra ở giai đoạn muộn (giai đoạn III và IV).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Allegra, C.J., Jessup, J.M., Somerfield, M.R., Hamilton, S.R., Hammond, E.H., Hayes, D.F., McAllister, P.K., Morton, R.F., and Schilsky, R.L., (2009), American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for *KRAS* gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.*, 27, 2091 -2096.
2. Bando, H., Yoshino, T., Shinozaki, E., Nishina, T., Yamazaki, K., Yamaguchi, K., Yuki, S., Kajjura, S., Fujii, S., Yamanaka, T., Tsuchihara, K., and Ohtsu, A., (2013), Simultaneous identification of 36 mutations in *KRAS* codons 61 and 146, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* in a single reaction by multiplex assay kit. *BMC Cancer*, 13, 405.

3. Bosman, F. and Yan, P., (2014), Molecular pathology of colorectal cancer. *Pol J Pathol.*, 65, 257 - 266.
4. De Roock, W., Claes, B., Bernasconi, D., De Schutter, J., Biesmans, B., Fountzilias, G., Kalogerias, K.T., Kotoula, V., Papamichael, D., Laurent-Puig, P., Penault-Llorca, F., Rougier, P., Vincenzi, B., Santini, D., Tonini, G., Cappuzzo, F., Frattini, M., Molinari, F., Saletti, P., De Dosso, S., Martini, M., Bardelli, A., Siena, S., Sartore-Bianchi, A., Tabernero, J., Macarulla, T., Di Fiore, F., Gangloff, A.O., Ciardiello, F., Pfeiffer, P., Qvortrup, C., Hansen, T.P., Van Cutsem, E., Piessevaux, H., Lambrechts, D., Delorenzi, M., and Tejpar, S., (2010), Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.*, 11, 753 - 762.
5. De Roock, W., Piessevaux, H., De Schutter, J., Janssens, M., De Hertogh, G., Personeni, N., Biesmans, B., Van Laethem, J.L., Peeters, M., Humblet, Y., Van Cutsem, E., and Tejpar, S., (2008), *KRAS* wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol.*, 19, 508 - 515.
6. Diaz-Flores, E. and Shannon, K., (2007), Targeting oncogenic Ras. *Genes Dev.*, 21, 1989 - 1992.
7. Forman, D. and Bray, F., (2013), GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. International Agency for Research on Cancer, 11.
8. Palomba, G., Doneddu, V., Cossu, A., Paliogiannis, P., Manca, A., Casula, M., Colombino, M., Lanzillo, A., Defraia, E., Pazzola, A., Sanna, G., Putzu, C., Ortu, S., Scartozzi, M., Ionta, M., Baldino, G., Sarobba, G., Capelli, F., Sedda, T., Viridis, L., Barca, M., Gramignano, G., Budroni, M., Tanda, F., and Palmieri, G., (2016), Prognostic impact of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3ca* mutations in primary colorectal carcinomas: a population-based study. *J Transl Med.*, 14, 292.
9. Soeda, H., Shimodaira, H., Gamoh, M., Ando, H., Isobe, H., Suto, T., Takahashi, S., Kakudo, Y., Amagai, K., Mori, T., Watanabe, M., Yamaguchi, T., Kato, S., and Ishioka, C., (2014), Phase II trial of cetuximab plus irinotecan for oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy-refractory patients with advanced and/or

metastatic colorectal cancer: evaluation of efficacy and safety based on KRAS mutation status (T-CORE0801). *Oncology*, 87, 7 - 20.

10. Wang, Y., Velho, S., Vakiani, E., Peng, S., Bass, A.J., Chu, G.C., Gierut, J., Bugni, J.M., Der, C.J., Philips, M., Solit, D.B., and Haigis, K.M., (2013),

Mutant N-RAS protects colorectal cancer cells from stress-induced apoptosis and contributes to cancer development and progression. *Cancer Discov.*, 3, 294 - 307.

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG METHYL HÓA MỘT SỐ GEN LIÊN QUAN ĐẾN UNG THƯ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN K

NGUYỄN NGỌC QUANG¹, VƯƠNG DIỆU LINH², TRƯƠNG VĂN LONG³, TẠ VĂN TÒA⁴

TÓM TẮT

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến ở phụ nữ, gây ra do nhiều yếu tố khác nhau như tiền sử gia đình (đột biến các gen BRCA1, BRCA2), chế độ dinh dưỡng, tuổi tác và những biến đổi của di truyền ngoại gen, trong đó methyl hóa các đảo CpG với sự bất hoạt của các gen đóng vai trò rất quan trọng. Do đó, methyl hóa DNA trở thành dấu chuẩn phân tử đầy tiềm năng trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị ung thư vú. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá hiện tượng methyl hóa một số gen liên quan đến ung thư bao gồm BRCA1, MGMT, GSTP1, p16 và RASSF1A; đồng thời chỉ ra mối tương quan của dấu ấn methyl hóa với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện K. Kết quả nghiên cứu mô tả cắt ngang 82 mẫu bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập cho thấy 57/82 (69.5%), 44/82 (53.7%), 38/82 (46.3%), 29/82 (35.4%) và 47/82 (57.3%) trường hợp lần lượt bị methyl hóa BRCA1, MGMT, GSTP1, p16 và RASSF1A. Methyl hóa RASSF1A thể hiện mối tương quan với bệnh nhân trẻ tuổi, $p < 0.05$. Ngoài ra, nghiên cứu cũng chỉ ra mối liên hệ giữa methyl hóa BRCA1, GSTP1 và p16 với độ mô học và tình trạng di căn hạch lympho của khối u. Những kết quả thu được góp phần khẳng định vai trò của hiện tượng methyl hóa các gen ức chế khối u đối với hình thành và tiến triển UTV thể ống xâm nhập.

ABSTRACT

Promoter methylation of cancer related genes in K hospital's patients with breast cancer

Breast cancer is a common type of cancer in women, caused by many different factors such as family history (BRCA1, BRCA2 mutations), diet, age and genetic changes. Therefore, DNA methylation becomes a molecular marker for breast cancer diagnosis, prognosis and treatment. This study investigated promoter methylation of tumor suppressor genes such as BRCA1, MGMT, GSTP1, p16 and RASSF1A; correlated methylation status with clinicopathological characteristics of 82 breast cancer patients at Hospital K. Results showed that the promoter of BRCA1, MGMT, GSTP1, p16 and RASSF1A methylated in 69.5, 53.7, 46.3, 35.4 and 57.3 percent, respectively. The RASSF1A methylation exhibited a significant association with the young patients ($p < 0.05$). In addition, this study investigated correlation between BRCA1, GSTP1, p16 methylation and histological grade and lympho node metastasis status. The results emphasized a role for methylation of tumor suppressor genes as a potential epigenetic biomarker of tumorigenesis and progression in invasive breast cancer.

MỞ ĐẦU

Ung thư vú (UTV) là ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới. Trên thế giới, trong số các loại ung thư, UTV có tỷ lệ tử vong đứng thứ hai, chỉ sau ung thư phổi. Hiện nay, xấp xỉ 50% trường hợp mắc mới và 58% số ca tử vong xảy ra ở các nước kém phát triển^[12]. Ung thư vú ở giai đoạn sớm có tiên lượng tốt với tỷ lệ sống sót lên đến 98%, tuy nhiên khi khối u di căn, tỷ lệ này giảm xuống còn

27%^[9]. Chụp X-quang vú góp phần phát hiện bệnh từ giai đoạn sớm, giúp giảm đáng kể tử vong mặc dù còn nhiều tranh cãi về độ nhạy và độ đặc hiệu. Kết quả dương tính giả thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi, bệnh nhân đã từng sinh thiết, có tiền sử gia đình ung thư vú hoặc các trường hợp đang dùng estrogen^[6]. Sàng lọc dựa trên các dấu ấn phân tử được xem là cách tiếp cận mới cho phép phát hiện ung thư vú.

¹ ThS. Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử - Bệnh viện K

² TS. Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử - Bệnh viện K

³ TS. Đại học Inje, Hàn Quốc

⁴ PGS.TS. Giám đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử - Bệnh viện K

Di truyền ngoại gen bao gồm methyl hóa DNA, biến đổi protein Histon và miRNA là một trong những thay đổi phân tử phổ biến có sự liên quan mật thiết đến sự hình thành tế bào ác tính và phát triển khối u^[3]. Thay đổi mức độ methyl hóa DNA tham gia kiểm soát tiêu cực, kìm hãm hoạt động của gen. Thực tế cho thấy rất nhiều bệnh ung thư khác nhau có liên hệ với thay đổi mức độ methyl hóa promoter của các gen ức chế khối u, làm bất hoạt các gen này. Ngoài ra, mức độ methyl hóa bất thường còn là dấu hiệu tiên lượng bệnh tái phát hoặc di căn. Hoạt động của những gen liên quan đến tính nhạy cảm với hóa trị, xạ trị có thể bị thay đổi bởi sự methyl hay khử methyl dẫn đến tính kháng^[2]. Do đó mức độ methyl hóa trên DNA trở thành dấu chuẩn phân tử đầy tiềm năng trong tiên lượng và chẩn đoán ung thư.

Ung thư vú phát triển do các gen gây ung thư bị hoạt hóa hoặc do các gen ức chế khối u bị bất hoạt. Ở tế bào ung thư vú, methyl hóa DNA được quan sát thấy ở gen tham gia sửa chữa sai hỏng DNA (*BRCA1- breast cancer susceptibility gene*, *MGMT- O-6-methylguanine-DNA methyltransferase*), kiểm soát tự chết theo chương trình (*RASSF1A - Ras association domain family 1A gene*), điều hòa chu kỳ tế bào (*p16 - cyclin dependent kinase inhibitor 2A*), gen có chức năng khử các độc tố gây ung thư (*GSTP1- π-class glutathione S-transferase gene*), gen mã thụ thể hormone (*ER- estrogen receptor gene*, *PR- progesterone receptor gene*)...^[13]. Điều đặc biệt, methyl hóa DNA không chỉ phát hiện thấy trong các tế bào khối u mà còn có ở các tế bào biểu mô xung quanh khối u, tuy nhiên tần suất DNA bị methyl hóa phát hiện ở các tế bào liền kề khối u tăng cùng với tiến triển của khối u nguyên phát. Bởi vậy, việc nghiên cứu phát triển dấu chuẩn methyl hóa DNA, đặc biệt kết hợp nhiều dấu chuẩn methyl ở vùng promoter của các gen với nhau được xem là nhiệm vụ cần thiết và cấp bách cho ngành sinh y hiện đại. Với mong muốn đánh giá được chính xác mức độ methyl ở các gen phổ biến liên quan đến ung thư vú ở bệnh nhân người Việt Nam; từ đó xác định dấu chuẩn thích hợp với người Việt Nam, chúng tôi lựa chọn 1 nhóm gồm 5 gen: *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* với mục đích: (1) Đánh giá tần suất methyl hóa gen *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* trên bệnh nhân ung thư vú thể ống xâm nhập; (2) Đánh giá mối tương quan giữa methyl hóa gen *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nguyên liệu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang trên 82 mẫu bệnh phẩm UTV thể

ống xâm nhập được chẩn đoán giải phẫu bệnh bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E). Bệnh phẩm được thu thập tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K trong giai đoạn 2018 - 2019. Thông tin bệnh nhân và giai đoạn bệnh được ghi nhận tại các khoa lâm sàng, Bệnh viện K.

Tách chiết DNA tổng số

Bệnh phẩm UTV thể ống xâm nhập đúc trong paraffin được cắt lát với độ dày 10µm. Mỗi mẫu gồm 5 - 10 lát tùy vào độ lớn của mẫu được cho vào các ống eppendorf 1.5ml. DNA từ mẫu đúc paraffin được tiến hành tách chiết bằng bộ kit QIAmp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen) theo hướng dẫn cụ thể của hãng sản xuất.

Xử lý bisulfite

Xử lý bisulfite là chuỗi phản ứng hóa học của sodium bisulfite xảy ra trên sợi đơn DNA ở nhiệt độ cao và pH thấp. Kết quả của quá trình xử lý bisulfite sẽ biến Cytosine thành Uracil, trong khi giữ nguyên các Cytosine bị methyl hóa. Những mẫu sử dụng trong nghiên cứu được xử lý bisulfite bằng kit Epitect Bisulfite kit (48) (Qiagen).

Kỹ thuật PCR đặc hiệu methyl hóa (Methyl specific PCR (MS-PCR)) xác định tình trạng methyl hóa gen *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A*

Kỹ thuật MS-PCR sử dụng cặp mồi đặc hiệu khuếch đại trình tự DNA sau khi xử lý bisulfite. Để xác định mức độ methyl hóa của một gen cần hai cặp mồi đặc hiệu: (1) Cặp mồi khuếch đại trình tự DNA không methyl hóa, (2) cặp mồi khuếch đại trình tự DNA bị methyl hóa. Các cặp mồi sử dụng trong nghiên cứu được thiết kế theo phần mềm MethPrimer 2.0.

Xử lý số liệu

Tỷ lệ methyl hóa vùng promoter gen *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A*; tương quan giữa methyl hóa promoter *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân và mẫu bệnh phẩm

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 50.5 tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 32 tuổi và lớn tuổi nhất là 74 tuổi. Bệnh nhân trên và dưới độ tuổi trung bình có tỷ lệ xấp xỉ 1:1. Trong tổng số 82 mẫu, 2 mẫu bệnh phẩm thu thập có độ mô học I, 43 mẫu độ II và 37 mẫu bệnh phẩm có độ III (Bảng 1). Bệnh nhân nghiên cứu có di căn hạch lympho là 37/82 trường hợp (45.1%).

Kết quả methyl hóa *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* trên bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập

DNA sau khi tách chiết được tiến hành xử lý bisulfite theo hướng dẫn của Epitech Bisulfite Kit (Qiagen). Chất lượng DNA trước và sau khi xử lý bisulfite được đánh giá qua phản ứng PCR khuếch đại gen đơn bản β -globin (kết quả không hiển thị). DNA đạt chất lượng được dùng để phân tích methyl hóa. Phản ứng MS-PCR phát hiện methyl hóa methyl hóa *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* sử dụng các cặp mồi được thiết kế đặc hiệu cho trình tự DNA methyl hóa và DNA không methyl hóa. Kết quả nghiên cứu 82 mẫu UTV thể ống xâm nhập cho thấy tần suất methyl hóa gen *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* lần lượt là 69.5%, 53.7%, 46.3%, 35.4% và 57.3% mẫu ung thư có sự methyl hóa (57/82, 44/82, 38/82, 29/82 và 47/82) (Bảng 1). Đặc biệt, 76/82 (92.7%) trường hợp bị methyl hóa ít nhất 1 trong 4 gen ức chế khối u nghiên cứu.

Đánh giá tương quan giữa methyl hóa gen *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Phân tích các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập cho thấy methyl hóa *RASSF1A* với độ tuổi bệnh nhân có mối liên hệ chặt chẽ ($p < 0.05$). Tỷ lệ methyl hóa *RASSF1A* ở nhóm tuổi dưới trung bình lên đến

76.9%, trong khi ở nhóm tuổi trên trung bình chỉ 39.5%. Như vậy, methyl hóa *RASSF1A* có xu hướng xảy ra ở bệnh nhân trẻ tuổi. Trong khi đó, methyl *RASSF1A* và các yếu tố độ mô học và tình trạng di căn hạch lympho không cho thấy sự khác biệt ($p > 0.05$).

Tiếp đó, chúng tôi phân tích mối tương quan giữa methyl hóa các gen còn lại trong nghiên cứu với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập. Kết quả cho thấy methyl hóa *BRCA1*, *GSTP1* và *p16* có sự khác biệt có ý nghĩa với độ mô học và tình trạng di căn hạch lympho của khối u, với $p < 0.05$. Methyl hóa *BRCA1*, *GSTP1* và *p16* có tỷ lệ tăng dần cùng sự tiến triển độ mô học. Cụ thể, tần suất methyl hóa *BRCA1*, *GSTP1* và *p16* trên nhóm bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập độ I, II và III lần lượt là 1/2 (50.0%), 24/43(55.8%), 32/37 (86.5%); 0/2 (0%), 12/43 (27.9%), 26/37 (70.3%); 0/2 (0%), 14/43 (32.6%), 15/37 (40.5%). Bên cạnh đó, methyl hóa *BRCA1*, *GSTP1* và *p16* có tương quan thuận với tình trạng di căn hạch lympho. Methyl hóa *BRCA1*, *GSTP1* và *p16* ở bệnh nhân di căn hạch lympho cao hơn so với trường hợp không di căn hạch (83.8% so với 57.8%; 81.1% so với 17.8%; 48.6% so với 24.4 với $p < 0.05$).

Methyl hóa *MGMT* với yếu tố độ tuổi, độ mô học và tình trạng di căn hạch lympho là hoàn toàn ngẫu nhiên, không có sự khác biệt, $p > 0.05$ (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân, tần suất methyl hóa gen *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A*

	N = 82		Tuổi		Giá trị p	Độ mô học			Giá trị p	Di căn hạch		Giá trị p
			> 50	≤ 50		I	II	III		Có	Không	
BRCA1	me	57 (69.5)	29	28	0.669	1	24	32	0.01	31	26	0.01
	un	25 (30.5)	14	11		1	19	5		6	19	
GSTP1	me	38 (46.3)	23	15	0.173	0	12	26	1E-07	30	8	1E-05
	un	44 (53.7)	20	24		2	31	11		7	37	
p16	me	29 (35.4)	13	16	0.307	0	14	15	0.023	18	11	0.02
	un	53 (64.6)	30	23		2	29	22		19	34	
MGMT	me	44 (53.7)	27	17	0.103	1	17	26	0.433	22	22	0.339
	un	38 (46.3)	16	21		1	26	11		15	23	
RASSF1A	me	47 (57.3)	17	30	<0.001	1	27	19	0.574	22	25	0.722
	un	35 (42.7)	26	9		1	16	18		15	20	

BÀN LUẬN

Xét nghiệm đánh giá các dấu ấn sinh học của khối u được xem là cần thiết cho điều trị cá thể hóa trong ung thư nói chung và ung thư vú thể ống xâm

nhập nói riêng. Thông tin di truyền do trình tự nucleotide của phân tử DNA quyết định. Thay đổi trình tự nucleotide thường gắn liền với thay đổi mức độ biểu hiện của tính trạng. Rất nhiều nghiên cứu đã

chỉ rõ sai lệch chỉ một nucleotide hoặc mất đoạn, thêm đoạn hay đảo đoạn DNA... đều có thể là yếu tố quyết định tính trạng mới cũng như là nguyên nhân của ung thư. Bên cạnh thông tin di truyền, di truyền ngoại gen qui định bởi cách thức methyl hóa DNA và biến đổi Histon, miRNA cũng có vai trò đặc biệt quan trọng^[3]. Trong đó, thay đổi mức độ methyl hóa DNA là một trong những biến đổi di truyền ngoại gen tham gia kiểm soát tiêu cực, kìm hãm hoạt động của gen. Thực tế cho thấy biểu hiện lâm sàng của nhiều bệnh thần kinh, thiếu năng trí tuệ, đặc biệt là các bệnh ung thư khác nhau có liên quan mật thiết đến thay đổi mức độ methyl hóa ở vùng promoter. Do đó mức độ DNA bị methyl hóa trở thành dấu chuẩn phân tử đầy tiềm năng trong tiên lượng một số bệnh di truyền nói chung và trong chẩn đoán ung thư nói riêng^[8]. Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành phân tích tình trạng methyl hóa gen *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* trên 82 bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập. Kết quả cho thấy 57/82 (69.5%), 44/82 (53.7%), 38/82 (46.3%), 29/82 (35.4%) và 47/82 (57.3%) trường hợp lần lượt bị methyl hóa *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A*.

BRCA1 là gen ức chế khối u có vai trò quan trọng trong bệnh sinh ung thư vú, tham gia điều hòa hoạt hóa phiên mã, sửa chữa sai hỏng DNA, kiểm soát chu kỳ tế bào, quá trình chết theo chương trình và ổn định cấu trúc nhiễm sắc thể^[13]. Tỷ lệ methyl hóa *BRCA1* trên bệnh nhân UTV ở Châu Á nằm trong khoảng 30 - 90%^[7]. Phân tích tổng hợp các nghiên cứu khẳng định methyl hóa *BRCA1* có ý nghĩa tiên lượng bệnh, liên quan đến khả năng sống sót kém của bệnh nhân UTV^[14]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đưa ra tần suất methyl hóa *BRCA1* trên bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập người Việt Nam là 69.5%. Bên cạnh đó, phân tích cũng chỉ ra mối liên hệ có ý nghĩa giữa methyl hóa *BRCA1* với độ mô học và tình trạng di căn hạch lympho. Cụ thể, bệnh nhân có độ mô học càng cao và có di căn hạch lympho thì tỷ lệ methyl hóa *BRCA1* càng tăng. Kết quả hoàn toàn phù hợp với các báo cáo đã được công bố cho rằng methyl hóa *BRCA1* gắn liền với sự tiến triển bệnh.

MGMT tham gia vào quá trình sửa chữa DNA bị alkyl hóa. Methyl *MGMT* trong UTV ở các nghiên cứu khác nhau ở Châu Á từ 10 - 60%^[1]. Phân tích 82 bệnh phẩm UTV thể ống xâm nhập, chúng tôi nhận thấy 44/82 (53.7%) trường hợp có methyl hóa *MGMT*, tương đương với báo cáo ở người Ấn Độ (năm 2015) và cao hơn so với người Trung Quốc (năm 2016) hay người Nhật Bản (năm 2013)^[1]. Methyl hóa *MGMT* là ngẫu nhiên với yếu tố: độ tuổi, độ mô học và tình trạng di căn hạch lympho ($p > 0.05$), tương đồng so với các nghiên cứu đã được công bố^[1].

GSTP1 (Glutathione S-transferase Pi-1) là một gen khử độc tố, mã hóa cho enzym Glutathione S - transferase P, tham gia xúc tác cho các phản ứng oxy hóa khử xảy ra trong tế bào bằng cách kết hợp Glutathione (GSH) với các phức hợp là các tác nhân gây ung thư, từ đó điều hòa quá trình tăng sinh tế bào và chết theo chương trình. Tần suất methyl hóa *GSTP1* ở UTV đã được công bố trong các báo cáo từ 13 - 30%, có thể lên đến 50%^[4]. Phân tích liên hệ với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra methyl hóa *GSTP1* có tương quan chặt chẽ với đặc điểm độ mô học và tình trạng di căn hạch lympho của khối u, phù hợp với công bố của Lasabova Z. và cs. (2010) trên bệnh nhân UTV người Châu Âu^[4].

p16 (*p16INK4A*) là một đích phổ biến trong phát sinh ung thư ở người. *p16* mất chức năng do methyl hóa DNA dẫn đến giảm hoặc không bộc lộ protein *p16* được quan sát trong nhiều loại ung thư, trong đó có UTV^[13]. Phân tích 82 mẫu bệnh phẩm UTV thể ống xâm nhập, tỷ lệ methyl hóa *p16* là 29/82 trường hợp, đạt 35.4%; tương đồng với báo cáo của Mohammad R. và cs. (2009) trên người Ấn Độ, và khác biệt so với nghiên cứu của Li S. và cs. (2006) và Tao M.H. và cs. (2009) trên người Trung Quốc^[10]. Tương tự *BRCA1* và *GSTP1*, chúng tôi nhận thấy methyl hóa *p16* có mối liên hệ có ý nghĩa với độ mô học và tình trạng di căn hạch lympho của khối u. Tuy nhiên, Mohammad R. và cs. (2009) chỉ ra methyl hóa *p16* là hoàn toàn ngẫu nhiên với các đặc điểm của bệnh nhân^[10]. Điều này gợi ý rằng *p16* có thể có vai trò quan trọng trong khởi đầu và tiến triển ung thư, tham gia vào quá trình chuyển đổi từ tế bào bình thường sang dạng bất thường.

RASSF1A là protein quan trọng trong điều khiển quá trình chết theo chương trình của tế bào. *RASSF1A* được biểu hiện trong các tế bào vú bình thường trong khi bị bất hoạt trong các khối u vú do quá trình methyl hóa DNA đảo CpG với tần suất có thể lên đến 60%, tùy thuộc vào yếu tố chủng tộc, vùng địa lý và các bệnh nhân UTV người Châu Á thường có xu hướng bị methyl hóa *RASSF1A* cao hơn các chủng tộc khác^[5]. Tần suất methyl hóa *RASSF1A* ở bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập người Việt Nam trong nghiên cứu này là 47/82 trường hợp, đạt 57.3%; thấp hơn nghiên cứu của Hagrass H.A. và cs. (2014) và Richter A.M. và cs. (2016); cao hơn báo cáo của Hoque M.O. và cs. (2006) và Kim J.H. và cs. (2010)^[5,11]. Đặc biệt, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra methyl hóa *RASSF1A* và yếu tố độ tuổi có tương quan có ý nghĩa, khác biệt so với báo cáo tổng hợp của Li M. và cs. (2019) cho thấy methyl hóa *RASSF1A* có mối liên hệ chặt chẽ với UTV có độ mô học cao và có di căn hạch lympho.

Methyl hóa DNA là một trong các cơ chế điều hòa gen. Methyl hóa bất thường liên kết với phát sinh ung thư. Tìm hiểu mối liên hệ giữa methyl hóa DNA với các yếu tố liên quan là đánh giá có ý nghĩa trong lâm sàng. Đánh giá methyl hóa các gen *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A* trong UTV thể ống xâm nhập gợi ý rằng methyl hóa các gen này thể hiện mức độ ác tính của khối u cũng như tiên lượng tiến triển bệnh cho bệnh nhân. Ngoài ra, dấu chuẩn methyl hóa DNA xuất hiện sớm trong quá trình phát sinh bệnh thư, có thể được xem như một công cụ cho sàng lọc ung thư nói chung và ung thư vú thể ống xâm nhập nói riêng.

KẾT LUẬN

Qua phân tích 82 mẫu UTV thể ống xâm nhập tại Bệnh viện K, chúng tôi thu được kết quả như sau: 57/82 (69.5%), 44/82 (53.7%), 38/82 (46.3%), 29/82 (35.4%) và 47/82 (57.3%) trường hợp lần lượt bị methyl hóa *BRCA1*, *MGMT*, *GSTP1*, *p16* và *RASSF1A*. Methyl hóa *RASSF1A* thể hiện mối tương quan với độ tuổi bệnh nhân ($p < 0.05$). Ngoài ra, nghiên cứu cũng chỉ ra mối liên hệ giữa methyl hóa *BRCA1*, *GSTP1* và *p16* với độ mô học và tình trạng di căn hạch lympho của khối u. Những kết quả thu được góp phần khẳng định vai trò của hiện tượng methyl hóa các gen ức chế khối u đối với hình thành và tiến triển UTV thể ống xâm nhập.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. An, N., Shi, Y., Ye, P., Pan, Z., and Long, X., (2017), Association Between *MGMT* Promoter Methylation and Breast Cancer: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*, 42, 2430 - 2440.
2. Feinberg, A.P., (2007), Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*, 447, 433 - 440.
3. Jones, P.A. and Baylin, S.B., (2002), The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*, 3, 415 - 428.
4. Lasabova, Z., Tilandyova, P., Kajo, K., Zubor, P., Burjanivova, T., Danko, J., and Plank, L., (2010), Hypermethylation of the *GSTP1* promoter region in breast cancer is associated with prognostic clinicopathological parameters *Neoplasma*, 57, 35 - 40.
5. Li, M., Wang, C., Yu, B., Zhang, X., Shi, F., and Liu, X., (2019), Diagnostic value of *RASSF1A* methylation for breast cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.*, 39, 1 - 10.
6. Nelson, H.D., O'Meara, E.S., Kerlikowske, K., Balch, S., and Miglioretti, D., (2016), Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data. *Ann Intern Med.*, 164, 226 - 235.
7. Nindrea, R.D., Harahap, W.A., Aryandono, T., and Lazuardi, L., (2018), Association of *BRCA1* Promoter Methylation with Breast Cancer in Asia: A Meta - Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19, 885 - 889.
8. Qureshi, S.A., Bashir, M.U., and Yaqinuddin, A., (2010), Utility of DNA methylation markers for diagnosing cancer. *International Journal of Surgery*, 8, 194 - 198.
9. Radpour, R., Barekati, Z., Kohler, C., Lv, Q., Bürki, N., Diesch, C., Bitzer, J., Zheng, H., Schmid, S., and Zhong, X.Y., (2011), Hypermethylation of tumor suppressor genes involved in critical regulatory pathways for developing a blood-based test in breast cancer. *PLoS One.*, 6, e16080.
10. Raish, M., Dhillon, V.S., Ahmad, A., Ansari, M.A., Mudassar, S., Shahid, M., Batra, V., Gupta, P., Das, B.C., Shukla, N., and Husain, S.A., (2009), Promoter Hypermethylation in Tumor Suppressing Genes *p16* and *FHIT* and Their Relationship with Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Status in Breast Cancer Patients from Northern India. *Transl Oncol.*, 2, 264 - 270.
11. Salta, S., Nunes, P.S., Fontes-Sousa, M., Lopes, P., Freitas, M., Caldas, M., Antunes, L., Castro, F., Antunes, P., Palma de Sousa, S., Henrique, R., and Jerónimo, C., (2018), A DNA Methylation-Based Test for Breast Cancer Detection in Circulating Cell-Free DNA. *J Clin Med.*, 7, 1 - 15.
12. Siegel, R.L., Miller, K.D., and Jemal, A., (2016), Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.*, 66, 7 - 30.
13. Wu, L., Shen, Y., Peng, X., Zhang, S., Wang, M., Xu, G., Zheng, X., Wang, J., and Lu, C., (2016), Aberrant promoter methylation of cancer-related genes in human breast cancer. *ONCOLOGY LETTERS*, 12, 5145-5155.
14. Wu, L., Wang, F., Xu, R., Zhang, S., Peng, X., Feng, Y., Wang, J., and Lu, C., (2013), Promoter methylation of *BRCA1* in the prognosis of breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 142, 619 - 627.

TÌNH HÌNH NHIỄM HPV NGUY CƠ CAO VÀ BẤT THƯỜNG TẾ BÀO HỌC CỔ TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN VĂN THÀNH¹, THÁI ANH TÚ², ÂU NGUYỆT DIỆU³, PHẠM HIẾU⁴

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư cổ tử cung xếp thứ 4 trong các ung thư thường gặp ở nữ giới. Tại Việt Nam, tỉ lệ chết do ung thư cổ tử cung còn ở mức cao. Nghiên cứu về tình trạng nhiễm HPV nguy cơ cao giúp xác định những đối tượng có nguy cơ cao tiến triển thành ung thư cổ tử cung.

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao, tỉ lệ của từng tuýp, tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao và độ tuổi, xác định tỉ lệ bất thường cổ tử cung và tình trạng nhiễm HPV nguy cơ cao.

Đối tượng và phương pháp: 2465 phụ nữ đến khám hoặc tầm soát trong độ tuổi từ 18 - 79 tuổi có thực hiện xét nghiệm genotype HPV nguy cơ cao. Trong đó có 1363 phụ nữ thực hiện đồng thời xét nghiệm genotype HPV nguy cơ cao và tế bào học cổ tử cung.

Kết quả: Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao là 12.1%, tỉ lệ nhiễm tuýp 16, 18 là 31.5% trong nhóm HPV nguy cơ cao. Tỉ lệ nhiễm HPV ở nhóm tuổi dưới 20, 20 - 29 lần lượt là 100% (4/4), 23.2% (25/151) sau đó giảm khi nhóm tuổi càng lớn, tuy nhiên tăng nhẹ trở lại ở nhóm phụ nữ sau 60 tuổi 13.1% (10/77). Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao ở nhóm phụ nữ có bất thường cổ tử cung trên tế bào học cao hơn tỉ lệ này ở nhóm phụ nữ không có bất thường cổ tử cung. Cụ thể, tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao trong nhóm HSIL là 100% (2/2), LSIL là 76.5% (13/17), ASCH là 62.5% (5/8), ASCUS là 29.7% (19/64). Tỉ lệ nhiễm HPV không có bất thường cổ tử cung trên tế bào học là 15.3% (194/1271).

Kết luận: Tỉ lệ người trẻ nhiễm HPV cao hơn ở nhóm tuổi lớn. Cần thực hiện tầm soát ung thư cổ tử cung định kỳ ở nhóm đối tượng này. Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao trong nhóm đối tượng có bất thường tế bào học cổ tử cung cao hơn tỉ lệ này trong nhóm không có bất thường. Kỹ thuật PCR xác định tình trạng nhiễm HPV nguy cơ cao có giá trị trong việc xác định đối tượng có nguy cơ tiến triển thành ung thư cổ tử cung, đặc biệt khi có kết hợp với bất thường trên tế bào học cổ tử cung.

Từ khóa: HPV nguy cơ cao, bất thường tế bào cổ tử cung.

ABSTRACT

High risk HPV infection and cervical cytological abnormalities

Background: Cervical cancer ranks fourth among the most common cancers in women. In Vietnam, cervical cancer mortality rates remain high. Researching high-risk HPV infections helps identify those at high-risk for cervical cancer.

Objectives: Identify high-risk HPV infection rates, prevalence of type-specific HPV infection, prevalence of high-risk HPV infection associated with age, identify prevalence of cervical abnormalities associated with high-risk HPV infection.

Method: An across surveillance study from January to September 2019 was performed in Ho Chi Minh Oncology Hospital. 2465 women aged 18 to 79 years tested for high-risk HPV genotype. 1363 women simultaneously tested for high-risk HPV genotype and cervical cytology.

Results: The prevalence of high-risk HPV infection was 12.1%, the prevalence of types 16/18 was 31.5% in the high-risk HPV group. The prevalence of HPV in the age group below 20 and 20 - 29 were 100% (4/4),

¹ ThS.BS. Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² ThS.BS. Phó Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ TS.BS. Phó Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ BS. Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

23.2% (25/151) respectively. After that, the proportion decreased as the age group grew, but increased slightly in women above 60 years of age: 13.1% (10/77). The rate of high - risk HPV infection in women with cervical abnormalities is higher than that in women without cervical abnormalities. Specifically, the rate of high-risk HPV infection in HSIL group was 100% (2/2), LSIL was 76.5% (13/17), ASCH was 62.5% (5/8), ASCUS was 29.7% (19/64). The prevalence of HPV without cervical cytological abnormalities was 15.3% (194/1271).

Conclusion: The PCR technique identifying high-risk HPV infection is valuable in identifying subjects at risk of developing cervical cancer, especially when it is combined with cervical cytology.

Key: High - risk HPV, cervical cytological abnormality.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2018 ước tính có khoảng 530000 ca mới mắc và 310000 ca tử vong do ung thư cổ tử cung, xếp hàng thứ 4 trong các ung thư thường gặp ở nữ giới. Chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung giúp cải thiện đáng kể tỷ lệ chết. Tuy nhiên, Việt Nam vẫn còn nằm trong vùng những nước có tỉ lệ chết do ung thư cổ tử cung cao so với các vùng nước trên thế giới^[6]. Nhiễm HPV ở cổ tử cung có liên quan đến một vài loại ung thư đường sinh dục đặc biệt là cổ tử cung, nhiễm HPV thường xảy ra một thời gian ngắn ngay sau khi quan hệ tình dục lần đầu tiên, sau đó giảm dần hoặc biến mất ở hầu hết phụ nữ^[7]. Sau khi mắc phải, nhiễm HPV nguy cơ cao có thể tồn tại và tiến triển thành tổn thương tiền ung thư, một tỷ lệ sẽ trở thành ung thư xâm lấn theo thời gian nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời^[12].

Tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh đã bắt đầu triển khai kĩ thuật real-time PCR trong xác định tình trạng nhiễm HPV nguy cơ cao, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm có được những kết quả ban đầu về phương pháp này.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

2465 phụ nữ đến khám hoặc tầm soát có thực hiện xét nghiệm genotype HPV nguy cơ cao tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian 01/01/2019 đến 30/09/2019.

1363 phụ nữ thực hiện đồng thời xét nghiệm genotype HPV nguy cơ cao và tế bào học cổ tử cung tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian 01/01/2019 đến 30/09/2019.

Quy trình lấy mẫu: Các phụ nữ đến khám tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh được làm phiếu đồ phết tế bào cổ tử cung bằng phương pháp nhuộm Papanicolaou, phân loại tổn thương theo hệ thống Bethesda năm 2014^[10]. Kết quả tế bào học được đọc độc lập với tình trạng nhiễm HPV. Các mẫu được định genotype bằng kĩ thuật real-time PCR đặc hiệu theo tuýp nguy cơ cao.

Cách xác định genotype HPV

Xét nghiệm Roche cobas®, đây là một trong bốn xét nghiệm HPV được phê duyệt bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ. Xét nghiệm HPV COBAS® có thể phát hiện 14 loại HPV nguy cơ cao. Phương pháp xét nghiệm HPV - DNA này phân tách riêng biệt HPV16 và HPV18 và một nhóm 12 loại HPV nguy cơ cao (HR) khác cùng nhau (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)^[8,9].

Sau khi có được các phiến tế bào để xét nghiệm tế bào học bằng ThinPrep, các mẫu tế bào còn lại trên tế bào học được lưu trữ ở nhiệt độ phòng để phân tích thêm (HPV - DNA ổn định trong 4 tháng). Việc phát hiện và chẩn đoán bệnh lý HPV được thực hiện độc lập ở hai khoa. Xét nghiệm Roche COBAS® HPV là xét nghiệm in vitro tự động để phát hiện HPV-DNA trong bệnh phẩm của bệnh nhân. Thử nghiệm sử dụng khuếch đại DNA mục tiêu bằng phản ứng Chuỗi polymerase (PCR) và lai axit nucleic để phát hiện 14 loại HPV nguy cơ cao (hr-HPV) trong một phân tích. Xét nghiệm xác định cụ thể HPV16 và HPV18 đồng thời phát hiện phần còn lại của các loại nguy cơ cao (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 và 68).

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

- Quan sát, cắt ngang mô tả.
- Cỡ mẫu thuận tiện.

Chỉ số nghiên cứu

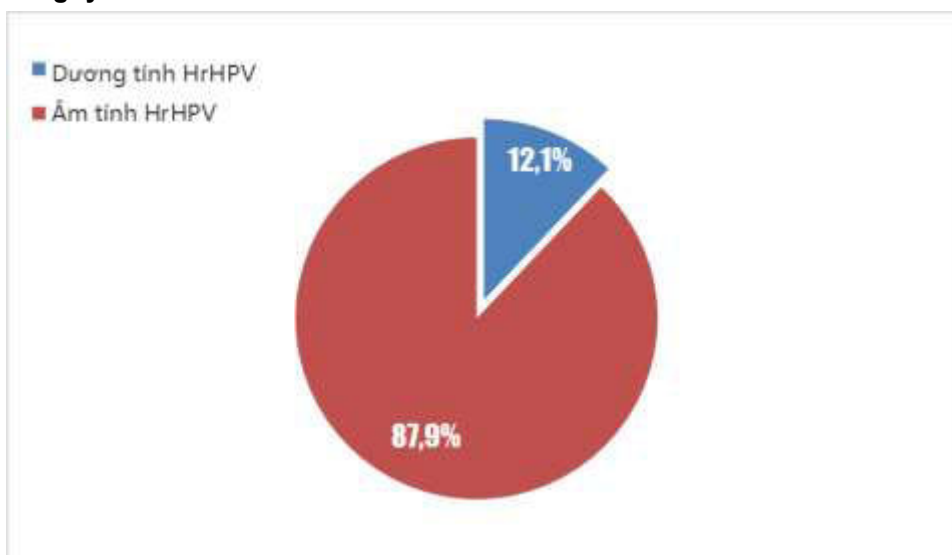
Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao và sự phân bố của các tuýp.

Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao theo nhóm tuổi.

Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao và bất thường tế bào học cổ tử cung.

Xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ**Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao****Biểu đồ 1. Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao**

Trong 2465 phụ nữ xét nghiệm HPV có 298 người dương tính với HPV nguy cơ cao, chiếm tỉ lệ 12.1%.

Sự phân bố các tuýp HPV nguy cơ cao**Bảng 1. Tỉ lệ nhiễm các loại HPV**

	16	18	HrHPV≠	16 + HrHPV≠	18 + HrHPV≠	16+18	16 + 18 + HrHPV≠	Tổng
Tần số	40	25	204	19	6	1	3	298
Tỉ lệ	13.4	8.4	68.5	6.4	2.0	0.3	1.0	100.0

Trong nhóm dương tính, phụ nữ chỉ dương tính với tuýp HPV 16 hoặc HPV 18 hoặc đồng nhiễm tuýp khác với tuýp HPV 16 và/ hoặc HPV 18 chiếm tỉ lệ 31.5%.

Phân bố theo nhóm tuổi**Bảng 2. Phân bố theo nhóm tuổi**

	<20	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	≥60	Tổng
Tần số	4	151	882	965	386	77	2465
Tỉ lệ	0.2	6.1	35.8	39.1	15.7	3.1	100.0

Tuổi trung bình phụ nữ đến khám tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh là 42.19 ± 8.73 . Tập trung ở nhóm tuổi 30 - 49 chiếm tỉ lệ 74.9%. Tuổi thấp nhất ghi nhận được là 18, tuổi cao nhất là 79.

Mối liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao với nhóm tuổi**Bảng 3. Tình trạng HPV và nhóm tuổi**

		Nhóm tuổi						
		< 20	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	≥60	
HPV	Dương tính	Tần số	4	35	105	108	36	10
	Tỉ lệ	100.0%	23.2%	11.9%	11.2%	9.3%	13.0%	
	Âm tính	Tần số	0	116	776	857	350	67

	Tỉ lệ	0.0%	76.8%	88.1%	88.8%	90.7%	87.0%
Tổng	Tần số	4	151	881	965	386	77
	Tỉ lệ	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm tuổi ($p < 0.001$), nhóm tuổi càng lớn, tỉ lệ nhiễm HPV càng giảm. Nhóm dưới 20 tuổi dương tính 4/4 trường hợp, nhóm 20 - 29 tuổi có tỉ lệ nhiễm là 23.2% (35/151), nhóm 30 - 39 tuổi có tỉ lệ nhiễm là 11.9% (105/881).

Nhiễm HPV nguy cơ cao và bất thường tế bào học cổ tử cung

Bảng 4. Tình trạng HPV và bất thường CTC

		Tình trạng CTC						
		ASCUS	ASCH	LSIL	HSIL	AGS	BT	
HPV	Dương tính	Tần số	19	5	13	2	0	194
		Tỉ lệ	29.7%	62.5%	76.5%	100.0%	0.0%	15.3%
	Âm tính	Tần số	45	3	4	0	1	1077
		Tỉ lệ	70.3%	37.5%	23.5%	0.0%	100.0%	87.4%
Tổng	Tần số	64	8	17	2	1	1271	
	Tỉ lệ	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Tình trạng bất thường cổ tử cung trên tế bào học liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng nhiễm HPV nguy cơ cao ($p < 0.001$). Trong đó, 2 trường hợp HSIL đều dương tính với HPV nguy cơ cao. Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao trong nhóm LSIL là 76.5% (13/17), ASCH là 62.5% (5/8), ASCUS là 29.7% (19/64). Tỉ lệ nhiễm HPV không có bất thường cổ tử cung trên tế bào học là 15.3% (194/1271).

BÀN LUẬN

Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao

Xét nghiệm HPV được giới hạn trong một phổ các loại có nguy cơ cao gây ung thư dựa trên sự đồng thuận khoa học. Không có sự liên quan lâm sàng nào cho thấy xét nghiệm HPV nguy cơ thấp trong tầm soát ung thư cổ tử cung^[2]. Chúng tôi thu thập kết quả xét nghiệm của 2465 phụ nữ đến khám hoặc tầm soát tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2019 đến 30/09/2019, trong đó 298 phụ nữ dương tính với HPV tuýp nguy cơ cao, chiếm tỉ lệ 12,1%. Theo nghiên cứu gộp của tác giả Tham Chi Dung CS. tỉ lệ nhiễm HPV của dân số Việt Nam dao động từ 5,1% đến 11,8%, tỉ lệ chung toàn bộ là 8.6%, tỉ lệ nhiễm HPV ở thành phố Hồ Chí Minh là 10,5%^[13]. Sự khác biệt cho thấy xu hướng tăng lên về tỉ lệ nhiễm HPV tuy nhiên tỉ lệ nhiễm còn tùy thuộc từng địa phương, vùng trong nước, phụ thuộc vào đối tượng nghiên cứu, nơi thực hiện đề tài là tại bệnh viện hay cộng đồng dân cư, phương pháp xác định HPV...

Tỉ lệ nhiễm tuýp 16 có hoặc không phối hợp với tuýp khác là 2,6% (63/2465), tỉ lệ nhiễm tuýp 18 có hoặc không phối hợp với tuýp khác là 1,4% (35/2465), nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ nhiễm tuýp 16, 18 thấp hơn so với tỉ lệ nhiễm tuýp này ở

phụ nữ châu Á, cụ thể tỉ lệ nhiễm tuýp 16, 18 ở phụ nữ châu Á lần lượt là 3.1%, 2.6%^[1]. Tỉ lệ có nhiễm tuýp HPV 16 và/hoặc 18 trong nghiên cứu của chúng tôi là 31.5% trong nhóm nhiễm tuýp HPV nguy cơ cao, thấp hơn nhiều so với tỉ lệ này ở nghiên cứu gộp của Tham Chi Dung CS. (56%). Nhưng tỉ lệ này tương đồng với một nghiên cứu khác cũng sử dụng phương pháp xác định genotype HPV^[5].

Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao theo nhóm tuổi

Hầu hết phụ nữ sẽ nhiễm HPV trong vòng vài năm đầu sau khi có quan hệ tình dục. Tuy nhiên, đa số các trường hợp nhiễm HPV sẽ chuyển thành thể ẩn, lượng bản sao dưới ngưỡng phát hiện hoặc biến mất hoàn toàn sau vài năm. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nhiễm HPV cao ở nhóm phụ nữ dưới 30 tuổi, nhóm dưới 20 tuổi dương tính 100% (4/4), nhóm 20 - 29 tuổi 23.2% (35/151). Nhóm từ 30 tuổi trở lên giảm mạnh còn dưới 12%, tuy nhiên nhóm tuổi trên 60 lại tăng nhẹ lên 13% (10/77). Điều này có thể được giải thích do HPV chuyển thành thể ẩn hoặc số lượng bản sao thấp nằm dưới ngưỡng phát hiện của phương pháp xét nghiệm HPV, khi phụ nữ đến tuổi mãn kinh, tình trạng miễn dịch suy yếu, HPV tái hoạt động trở lại^[3,4].

Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao và bất thường cổ tử cung

Tỉ lệ nhiễm HPV có kết quả tế bào học LSIL của chúng tôi là 76.5% phù hợp với mức dao động từ 70% - 80% của các nghiên cứu khác trên thế giới được ghi nhận trong y văn^[10]. Y văn cũng ghi nhận chỉ 1.5% các trường hợp HSIL trên tế bào học và/hoặc mô học có kết quả HPV âm tính, trong nghiên cứu của chúng tôi cả 2 trường hợp HSIL đều dương tính với HPV. Có 1 trường hợp ghi nhận là có bất thường tuyến nhưng kết quả HPV âm tính. Tỉ lệ ASCH có nhiễm HPV nguy cơ cao được ghi nhận là 62.5% tương đồng với phân tích gộp của Xu L cs. dao động từ 51 - 90%^[14]. Kết quả này cũng cho thấy bệnh nhân được chẩn đoán ASCH trên tế bào học nên được soi cổ tử cung nhằm xác định bất thường.

KẾT LUẬN

Tỉ lệ người trẻ nhiễm HPV cao hơn ở nhóm tuổi lớn. Cần thực hiện tầm soát ung thư cổ tử cung định kỳ ở nhóm đối tượng này.

Tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao trong nhóm đối tượng có bất thường tế bào học cổ tử cung cao hơn tỉ lệ này trong nhóm không có bất thường. Kỹ thuật PCR xác định tình trạng nhiễm HPV nguy cơ cao có giá trị trong việc xác định đối tượng có nguy cơ tiến triển thành ung thư cổ tử cung, đặc biệt khi có kết hợp với bất thường trên tế bào học cổ tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bao Y-P, Li N, Smith JS, Qiao Y-L (2008). Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *Int J Gynecol cancer Off J 21 Int Gynecol Cancer Soc*, 18(1):71 - 9.
- Davey DD, Goulart R, Nayar R (2014). *Cytopathology Education and Technology Consortium (CETC). Update on HPV test utilization. Am J Clin Pathol*, 141: 759.
- De Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N et al (2007) Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7(7):453 - 59.
- De Sanjose S, Brotons M, Pavon MA (2018) The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 47: 2 - 13.
- Farzane Jamdar, et al (2016). Prevalence of human papillomavirus infection among Iranian women using COBAS HPV DNA testing. *Cancer Cytopathol*, 124 (4): 261 - 272.
- Globocan (2018). *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase*, International Agency for Research on Cancer.
- Isidean SD, Coutlée F, Franco EL (2014). Cobas® 4800 HPV test, a real-time polymerase chain reaction assay for the detection of human papillomavirus in cervical specimens. *Expert Rev Mol Diagn*, 14(1): 5 - 16.
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9:425 - 34.
- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A et al (2012). Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*; 30(Suppl 5): F24 - 33.
- Nayar R, Wilbur DC (2014). *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*, third edition. Springer, Cham.
- Robert J. Kurman, Lora Hedrick Ellenson, Brigitte M. Ronnett (2019) *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, Seventh Edition. Springer pp. 240 - 303.
- Schiffman M, et al (2015). The role of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a large-scale evaluation of the cobas HPV test. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 24(9):1304 - 1310.
- Tham Chi Dung, et al (2017). Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) infection and genotype distribution among women in Vietnam: A literature review to improve health programs against anogenital cancer *VJPM*; 27 (12): 11 - 21.
- Xu L, Verdoodt F, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M (2016) Triage of ASC-H: a meta-analysis of the accuracy of high-risk HPV testing and other markers to detect cervical precancer. *Cancer Cytopathol* 124(4):261 - 272.

XẠ TRỊ - KỸ THUẬT PHÒNG XẠ

KHẢO SÁT MỨC ĐỘ SAI SỐ DO ĐẶT BỆNH CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẦU CỔ XẠ TRỊ BẰNG KỸ THUẬT IMRT/VMAT DƯỚI HƯỚNG DẪN HÌNH ẢNH (IGRT) MÁY TRUEBEAM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÂM ĐỨC HOÀNG¹, NGUYỄN THỊ BÍCH HIỀN²,
TRẦN THỊ NGỌC THUẬN³, ĐỖ THANH HƯNG⁴, TÔ THANH TÙNG⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định mức độ sai số trong mỗi lần đặt bệnh nhằm xác định lề điều trị (PTV margin) trên bệnh nhân ung thư đầu cổ được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT/VMAT dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) máy TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 15/10/2018 đến 01/01/2019.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt 17 ca bệnh nhân ung thư đầu cổ xạ trị IMRT/VMAT dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) chụp kiểm tra trường chiếu bằng phim KV - KV và Conebeam CTscan máy Truebeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong khoảng thời gian từ 15/10/2018 đến 01/01/2019.

Kết quả: trên 17 ca bệnh ung thư đầu cổ, có 164 bộ ảnh chụp KV - KV và 164 hình chụp CBCT. Sai số ngẫu nhiên do đặt bệnh mỗi ngày theo từng trục lần lượt là: trục trước - sau là 1.52mm; trục trên - dưới là 1.22mm, trục trái - phải là 1.01mm; độ nảy bàn (Pitch) là 0.59°, độ xoay bàn (Roll) là 0.68°, độ nghiêng bàn (Rotation) là 0.51°. Sai số hệ thống theo trục tương ứng là 1.03mm, 1.01mm và 0.95mm.

Kết luận: CBCT có độ chính xác cao hơn KV-KV trong kiểm tra sai số do đặt bệnh mỗi ngày, giới hạn xoay chỉnh các trục < 3°. Kết quả nghiên cứu có giá trị xác định lề điều trị cho bệnh nhân ung thư đầu cổ xạ trị với hệ thống máy Truebeam 4mm theo chiều trước - sau, 3.5mm theo chiều trên - dưới và 3.5mm theo chiều trái - phải.

ABSTRACT

Background and purpose: To analyze the interfractional set - up errors to define appropriate planning target volume (PTV) in intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and Volumetric modulated arc therapy (VMAT) for head and neck tumors based on Image Guided Radiotherapy (IGRT) technique.

Methods: Our research is a retrospective case series. Seventeen patients with head and neck tumors who were treated with IMRT/VMAT were enrolled. The method of image verification were kV and cone beam CT images. This research was performed at Ho Chi Minh city Hospital of Oncology between 15/10/2018 and 01/01/2019.

Results: We performed 164 series of kV concurrent with cone beam CT images for 17 patients in this study. The average of the random set - up errors along longitudinal, vertical and lateral axis were 1.52mm, 1.22mm and 1.01mm, respectively. The average value of couch compensation were 0.59 degree (pitch), 0.68 degree

¹ ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BS. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ĐDCKI. Điều dưỡng Trưởng Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ KS. Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ CN. Khoa Xạ 1 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

(roll) and 0.51 degree (rotation). The average of systematic set-up errors along three axes were 1.03mm, 1.01mm and 0.95mm.

Conclusion: Cone beam CT images was more accurate than kV 2D images for checking interfractional set – up error. We suggest that the couch compensation should be limited to 3 degrees. Our research identified that the PTV for head and neck cancer treatment with Truebeam system were about 4mm, 3.5mm and 3.5mm along longitudinal, vertical and lateral axis, respectively.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ trị từ lâu đã được chứng minh có vai trò chính yếu trong điều trị đa số các ung thư đầu cổ. Ở những nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam, ung thư vòm hầu đứng hàng thứ 6 về suất độ thường gặp, tiếp theo là ung thư hạ hầu đứng thứ 16 và hốc miệng - thanh quản đứng thứ 18, 19 tương ứng¹. Với những tiến bộ vượt bậc của ngành xạ trị, tỉ lệ kiểm soát bệnh cao và tỉ lệ biến chứng cấp và mạn giảm rõ rệt, đồng thời cải thiện chất lượng điều trị cho các bệnh nhân ung thư đầu cổ².

Từ năm 2012, bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã bắt đầu triển khai xạ trị bằng kĩ thuật IMRT với máy gia tốc CLINAC. Với việc sử dụng 5 - 11 trường chiếu đồng tâm, mục tiêu đem đến khả năng tối ưu hóa và tập trung liều cao tại bướu và giảm thiểu tối đa mức độ tổn thương cơ quan lành, trên thực tế việc kiểm tra trường chiếu mỗi ngày còn gặp khó khăn do tổng mức năng lượng bệnh nhân nhận mỗi lần chụp phim MV cao, chất lượng hình ảnh kém hơn so với phim KV - KV³.

Năm 2018, bệnh viện Ung Bướu TP HCM đã tiến hành lắp đặt máy xạ trị Truebeam với hệ thống chụp kiểm tra trường chiếu bằng phim KV - KV và Conebeam CT scan mỗi ngày. Đối với các ung thư đầu cổ có đặc điểm ít bị ảnh hưởng bởi nhịp thở nhưng thay đổi kích thước bướu và hạch nằm sát da trong quá trình xạ trị, bệnh nhân sụt cân nhiều; kèm theo rất nhiều cơ quan quý nằm kề cận như tuyến nước bọt mang tai, tuyến dưới hàm, mắt - dây thần kinh thị giác, thân não - tủy sống, v.v. Vì vậy, việc kiểm tra theo dõi mức độ sai lệch thể tích điều trị là cần thiết để thiết lập mức độ sai số do đặt bệnh (PTV margin) cho từng trung tâm. Trong bài báo cáo này, chúng tôi sẽ khảo sát mức độ sai số do đặt bệnh ở các bệnh nhân ung thư đầu cổ xạ trị bằng kĩ thuật IMRT/VMAT dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) máy TrueBeam tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM nhằm xác định lề điều trị (CTV - PTV margin).

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Tất cả bệnh nhân ung thư đầu cổ nguyên phát, chưa có tiền căn xạ trị vùng đầu cổ trước đây, được điều trị bằng kĩ thuật IMRT/VMAT dưới hướng dẫn

hình ảnh IGRT máy TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP HCM từ 15/10/2018 đến 01/01/2019.

Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu loạt ca.

Quy trình xạ trị

Mô phỏng: Bệnh nhân nằm ngửa, hai tay dọc thân, đầu ngửa trung gian - tối đa. Cố định bệnh nhân bằng vac-loc đầu cổ, mặt nạ đầu cổ vai (CIVCO). Tiến hành chụp CT scan mô phỏng cản quang.

Lập kế hoạch điều trị: xác định các thể tích đích (GTV, CTV, PTV) và cơ quan lành cần tránh, liều xạ. Thiết lập trường chiếu xạ trị/ cung tròn xạ trị và tính toán liều xạ trên từng thể tích đích. Sau đó, bác sĩ và kĩ sư y vật lý duyệt lại kế hoạch xạ trị, QA kiểm tra chất lượng kế hoạch.

Xạ trị - theo dõi: Bác sĩ đặt bệnh kiểm tra online mức độ sai lệch mỗi ngày trong tuần đầu, sau đó kiểm tra online 1 lần/ tuần.

Phương pháp nghiên cứu

Tiến hành chụp kiểm tra trường chiếu bằng chụp phim KV - KV và Conebeam CT mỗi ngày, ghi nhận độ di lệch tâm isocenter, thể tích đích PTV trên thực tế so với phim lập kế hoạch điều trị liên tục trong 5 - 10 ngày.

Ghi nhận mức độ di lệch của các mốc xương, mốc giải phẫu, thể tích bướu và hạch, cấu trúc cơ quan quý trong thời gian như trên.

Theo ICRU 62, CTV - PTV margin = IM + SM, trong đó IM biểu thị cho chuyển động nội tại của cơ quan, SM là sai số do đặt bệnh mỗi ngày⁴. Nhiều công thức tính toán CTV-PTV margin dựa trên sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên do đặt bệnh mỗi ngày đã được thiết lập, thường được sử dụng nhất theo công thức Van Herk⁵, $CTV - PTV_{margin} = 2.5\sum_{total} + 0.7\sigma_{total}$, trong đó, \sum : Sai số hệ thống (systematic error) là sai số trong khâu chuẩn bị xạ trị, ảnh hưởng đến toàn bộ những lần phát tia xạ; và σ : Sai số ngẫu nhiên (random error) là sai số trong ngày xạ trị, chỉ ảnh hưởng đến 1 ngày phát xạ, được xác định bằng trung bình của các độ lệch chuẩn của từng bệnh nhân⁶.

Bảng 1. Các công thức tính PTV margin dựa theo sai số ngẫu nhiên và sai số hệ thống

Tác giả	Công thức	Giải thuyết
Bel và cộng sự, 1996 ⁷	0.7σ	Chỉ dựa vào sai số ngẫu nhiên
Antolak và Rosen, 1999 ⁸	1.65σ	Dựa vào sai số ngẫu nhiên
Stroom và cộng sự, 1999 ⁹	$2 \Sigma + 0.7 \sigma$	95% liều xạ bao phủ 99% CTV
Van herk và cộng sự, 2000 ¹⁰	$2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$	Liều tối thiểu vào CTV đạt 95% trên 90% tổng số bệnh nhân.
Parker và cộng sự, 2002 ¹¹	$\frac{\Sigma + \sqrt{\sigma^2 + \Sigma^2}}$	Liều tối thiểu đạt 95% và liều 100% phủ được 95% thể tích bướu
ICRU 62 ⁴	$\sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2}$	

KẾT QUẢ

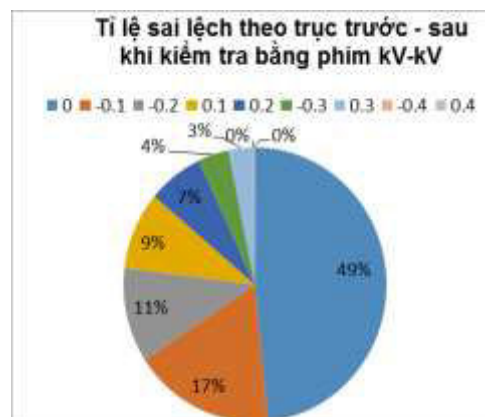
Trên 17 ca bệnh ung thư đầu cổ, trong đó có 10 ca ung thư vòm hầu, 3 ca ung thư khẩu hầu, 2 ca ung thư thanh quản - hạ hầu, 2 ca ung thư đầu cổ khác; tổng cộng có 164 bộ hình chụp kV - kV và CBCT được đưa vào phân tích.

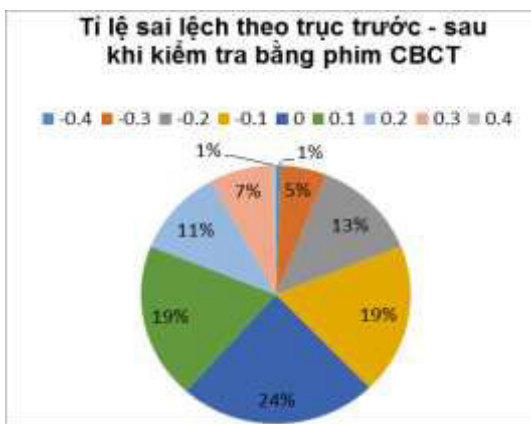
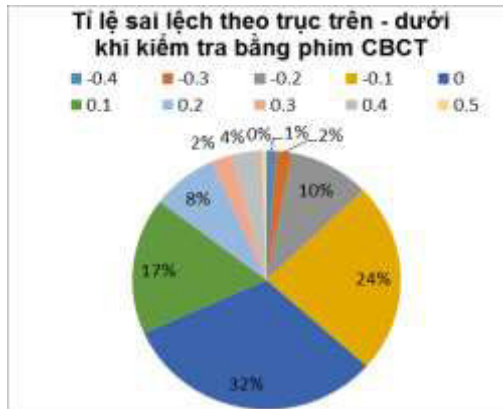
Bảng 2. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân ung thư đầu cổ trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ
Nam	11	64.7%
Nữ	6	35.3%
Chẩn đoán		
K vòm hầu	10	58.8%
K khẩu hầu	3	17.6%
K thanh quản - hạ hầu	2	11.8%
Khác	2	11.8%
Giai đoạn T		
1	5	29.4%
2	5	29.4%
3	3	17.7%
4	4	23.5%
Giai đoạn N		
0	8	37%
1	4	23.5%
2	3	16.7%
3	2	11.8%
Giai đoạn M		
0	17	100%

	1	0	0%
Số phim chụp			
kV - kV		164	
CBCT		164	

Tỉ lệ sai lệch ngẫu nhiên $\geq 1\text{mm}$ của các bệnh nhân ung thư đầu cổ khi chụp kiểm tra trường chiếu bằng kV - kV dao động khoảng 48 - 51%. Với phim chụp CBCT, tỉ lệ sai lệch ngẫu nhiên $\geq 1\text{mm}$ giảm còn 23 - 32%.





Sai số ngẫu nhiên do đặt bệnh mỗi ngày theo từng trục lần lượt: trục trước - sau (A - P) 1.52mm; trục trên - dưới (S-I) là 1.22mm, trục trái - phải (L - R) là 1.01mm; độ nẩy bàn (Pitch) là 0.59° , độ xoay bàn (Roll) là 0.68° , độ nghiêng bàn (Rotation) là 0.51° . Trong số 17 bệnh nhân, độ di lệch lớn nhất ghi nhận là 5mm trên ba trục tọa độ, di lệch độ xoay bàn lớn nhất 2.7° .

Sai số hệ thống do đặt bệnh mỗi ngày theo trục trước - sau (A - P) 1.03mm, theo trục trên dưới

(S - I) là 1.01mm, theo trục trái phải (L - R) là 0.95mm.

BÀN LUẬN

Vai trò quan trọng của việc sử dụng IGRT trong kiểm tra sai số do đặt bệnh mỗi ngày ở bệnh nhân ung thư đầu cổ xạ trị bằng kỹ thuật IMRT/VMAT đã được công nhận rộng rãi. Tuy nhiên, sai số do đặt bệnh (setup margin) là tùy thuộc vào máy xạ, kỹ thuật và kỹ năng của từng trung tâm. Các nghiên cứu tại một số trung tâm tại Ấn Độ ghi nhận mức mở rìa PTV là 3 - 5mm^{12,13}, trong nghiên cứu của Suzuki và cộng sự, mức sai số đặt bệnh dựa trên các mốc xương dao động từ 2 - 3.6mm¹⁴. Dựa trên các công thức tính rìa PTV margin đã đề cập trên, chúng tôi xác định PTV margin như bảng dưới đây. Việc cộng rìa CTV - PTV là lớn nhất theo công thức Van Herk so với các công thức tính khác, vì vậy, chúng tôi đề nghị cộng rìa PTV 4mm theo chiều trước - sau, 3.5mm theo chiều trên - dưới, 3.5mm theo chiều trái - phải.

Bảng 3. Sai số ngẫu nhiên và sai số hệ thống và rìa CTV - PTV

Hướng	Sai số do đặt bệnh (mm)		CTV - PTV margin (mm)		
	Hệ thống	Ngẫu nhiên	ICRU 62	Stroom	Van Herk
Trước - sau (A - P)	1.03	1.52	1.836	3.124	3.814
Trên - dưới (S - I)	1.01	1.22	1.584	2.874	3.379
Trái - phải (L - R)	0.95	1.01	1.387	2.607	3.082

Ưu điểm của máy TrueBeam là sự dịch chuyển bàn xạ 6 chiều sau khi đã chỉnh khớp thể tích xạ trị. Việc chụp CBCT mỗi ngày vừa đem lại sai số thực của mỗi lần xạ trị, kèm theo những điều chỉnh thích hợp các mốc giải phẫu và thể tích xạ, vừa cho phép theo dõi diễn tiến của khối u tại những vị trí không thể thấy được bằng mắt thường: vòm hầu, hạ hầu - thanh quản, thực quản trên. So với CBCT, kiểm tra sai số trên phim chụp KV - KV kém chính xác hơn, do chỉ xác định được các mốc xương, sụn trên đường giữa, không hiệu chỉnh được mức độ xoay, nghiêng, nẩy bàn; trong khi đó, CBCT cung cấp hình ảnh CT cụ thể từng lát cắt và điều chỉnh sai số trên 3 trục và 3 góc quay, cho phép so sánh vừa các mốc xương và giới hạn các cấu trúc mô mềm, đặc biệt ở các thể tích xạ hạch nằm sát dưới da. Vì vậy, việc chụp phim KV - KV và CBCT mỗi ngày là rất cần thiết với kỹ thuật IMRT/VMAT.

Các cơ quan vùng đầu cổ ít bị ảnh hưởng bởi nhịp thở và chuyển động nội tại tại cơ quan¹⁵, tuy nhiên thời gian kiểm tra sai số với IGRT đòi hỏi thời gian quan sát và điều chỉnh lâu, dễ dẫn đến di lệch trong thời gian bệnh nhân nằm chờ xạ¹⁶. Hơn nữa, các ung thư tại vùng khẩu hầu, hạ hầu - thanh quản, miệng thực quản chịu ảnh hưởng rất nhiều bởi phản xạ ho - sặc, nhịp nuốt, với mức độ dao động lên đến 10mm¹⁷. Vì thế, kiểm soát nhịp nuốt, phản xạ ho sặc còn là thách thức trong xạ trị IMRT/VMAT tại trung tâm của chúng tôi. Ngoài ra, trong nghiên cứu này, sai số tại vùng hạch cổ thấp – trên đòn còn cao, do độ di động của xương đòn và khớp vai lớn, nhất là theo chiều trên dưới, cần dùng dụng cụ kéo tay để giảm độ di lệch này.

KẾT LUẬN

Nhìn chung, mức độ sai số khi xạ trị các bệnh nhân ung thư đầu cổ là nhỏ. Việc kiểm tra sai số mỗi lần đặt bệnh dưới hướng dẫn hình ảnh IGRT là rất cần thiết, và cần áp dụng thường quy. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mở rìa CTV - PTV margin được xác định 3.5mm theo chiều trên dưới, 4mm theo chiều trước - sau, và 3.5mm theo chiều phải - trái, điều chỉnh các trục xoay nên < 3°.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. VIET NAM, GLOBOCAN 2018. 2018; <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/population/s/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
2. Van der Veen J, Nuyts S. Can Intensity-Modulated-Radiotherapy Reduce Toxicity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma? *Cancers*. 2017; 9(10): 135.
3. Herman MG. Clinical use of electronic portal imaging. *Seminars in radiation oncology*. 2005; 15(3): 157 - 167.
4. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, et al. Report 62. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*. 1999; os32 (1): NP-NP.
5. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in radiation oncology*. 2004; 14 (1): 52 - 64.
6. Jane Barrett PH. On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. *Institute of Physics and Engineering in Medicine*; 2008. 978 - 1 - 905034 - 33 - 8.
7. Bel A, van Herk M, Lebesque JV. Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Medical physics*. 1996; 23 (9): 1537 - 1545.

8. Antolak JA, Rosen, II. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999; 44(5): 1165 - 1170.
9. Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999; 43 (4): 905 - 919.
10. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000; 47(4): 1121 - 1135.
11. Parker BC, Shiu AS, Maor MH, et al. PTV margin determination in conformal SRT of intracranial lesions. *Journal of applied clinical medical physics*. 2002; 3(3):176 - 189.
12. Goyal DS, Dhal DS, Suryanarayana DU, Patel DPN, Vyas DRK. Assessment of PTV margin in head and neck cancer: an institutional study. *indian journal of applied research*; Vol 7, No 11 (2017): November. 2018.
13. Saikat Das RI, Subhashini John. Comparison of setup errors based on bony landmarks in high precision radiotherapy in head and neck cancer: Results of a prospective study. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2015; 4(5): 621 - 626.
14. Suzuki M, Nishimura Y, Nakamatsu K, et al. Analysis of Interfractional Set-up Errors and Intrafractional Organ Motions During IMRT for Head and Neck Cancers to Define an Appropriate PTV-margin. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2005; 63: S357.
15. Bradley JA, Paulson ES, Ahunbay E, Schultz C, Li XA, Wang D. Dynamic MRI analysis of tumor and organ motion during rest and deglutition and margin assessment for radiotherapy of head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011; 81(5): e803 - 812.
16. Gurney-Champion OJ, McQuaid D, Dunlop A, et al. MRI-based Assessment of 3D Intrafractional Motion of Head and Neck Cancer for Radiation Therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018; 100 (2): 306 - 316.
17. Gregoire V, Evans M, Le QT, et al. Delineation of the primary tumour *Clinical Target Volumes*

(CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: Airo, Caca, Dahanca, Eortc, Georcc, Gortec, Hknpcsg, Hncig, Iag - Kht, Iprhht, Ncic Ctg, ncri, Nrg Oncology, Phns, Sbrt, Somera,

Sro, Sshno, Trog consensus guidelines. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2018; 126(1):3 - 24.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: ỨNG DỤNG HỆ THỐNG QUANG HỌC GIÁM SÁT BỀ MẶT (OSMS) TRONG XẠ TRỊ UNG THƯ VÙNG ĐẦU CỔ

LÂM ĐỨC HOÀNG¹, NGUYỄN THỊ MINH LINH², NGUYỄN KỶ CƯƠNG³, LÊ KHUU DUY ANH³

Nhân một trường hợp ung thư thanh quản tái phát khu trú tại dây thanh, chúng tôi tiến hành xạ trị với kỹ thuật xạ trị định vị thân và giám sát quá trình xạ trị bằng hệ thống quang học giám sát bề mặt (OSMS). Đây là ca lâm sàng đầu tiên được ứng dụng hệ thống OSMS tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM. Qua đó chúng tôi cũng giới thiệu tổng quan về hệ thống OSMS. Đây sẽ là nền tảng để ứng dụng rộng rãi và từ đó có những nghiên cứu tổng kết sâu hơn về hệ thống OSMS trong thực tiễn.

ABSTRACT

On September 2019, a 77 - yo male patient presented to us because of recurrent squamous cell carcinoma of the (L) vocal cord. We decide to do the SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) for his lesion and monitor patient in real-time with the OSMS (Optical Surface Monitoring System). This is the first case in HCM city Oncology Hospital that is monitoring with OSMS. By this case, we would like to present an overview of the OSMS. We hope that this will be the first step to put the OSMS further into practice and have more trial about this system.

CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân: Nguyễn Thế B., nam, 1942.

Tháng 8/ 2016, bệnh viện Ung Bướu

Chẩn đoán: Ung thư thanh quản T1N0M0.

Giải phẫu bệnh: Carcinom tế bào gai.

Điều trị: Xạ trị ngoài 66Gy/33 lần.

Nay bệnh nhân nhập viện lại với tình trạng khàn tiếng

Bệnh nhân lớn tuổi, mất chân (T) do tai nạn.

Lâm sàng: KPS 80, hạch cổ không sờ chạm.

Giải phẫu bệnh: Carcinom tế bào gai grad 2.

Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường.



CTScan: Sang thương ở dây thanh (T) dày nhẹ, bất cân quang mạnh.



Nội soi TMH: Loét sần nhẹ dây thanh (T)

¹ ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

³ BSCKI. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chẩn đoán: Tái phát tại dây thanh (T)/ Ung thư thanh quản đã xạ trị.

Hướng xử trí: Xạ trị định vị thân vào khối bướu tái phát $\Sigma 30\text{Gy}/5\text{lần}$. Giám sát quá trình phát tia xạ bằng hệ thống OSMS (giám sát bề mặt).



Với phương pháp xạ trị định vị thân (SBRT) vào khối bướu tái phát, số lần tia xạ cho bệnh nhân giảm còn 5 tia xạ so với lần đầu là 33 tia. Tuy nhiên, trong quá trình phát tia xạ, đội ngũ ê - kíp y bác sĩ, kỹ sư, kỹ thuật viên tiến hành thiết lập kỹ thuật giám sát chuyển động bề mặt cơ thể bằng hệ thống OSMS nhằm đảm bảo an toàn xạ trị cho bệnh nhân ở mức tối ưu, bảo vệ những cơ quan mô lành xung quanh dây thanh quản bị tổn thương. Với kỹ thuật này, những chuyển động nhẹ 1 - 2mm sẽ được hệ thống phát hiện và tự ngưng phát tia, khi bệnh nhân không còn chuyển động nữa thì hệ thống máy tự động phát tia trở lại.

Sau 5 lần tia xạ, hiện nay bệnh nhân sức khỏe ổn định và đã xuất viện. Bệnh nhân vẫn ăn uống bình thường, sức khỏe ổn định hơn so với lần điều trị trước.

TỔNG QUAN

Cổ định bệnh nhân là một trong những việc trọng yếu để đạt được hiệu quả điều trị và đảm bảo an toàn cho bệnh nhân xạ trị ung thư vùng đầu cổ. Hiện nay, các loại mặt nạ nhiệt được sử dụng rất phổ biến để cố định bệnh nhân. Tuy nhiên một số bệnh nhân lại cảm thấy rất khó chịu khi sử dụng loại mặt nạ này. Bên cạnh đó, do mật độ của mặt nạ nhiệt gần tương đương với nước nên sẽ tạo nên một lớp bolus, làm tăng thêm tác dụng phụ trên da⁽¹⁾. Những loại mặt nạ hờ mặt có thể giúp bệnh nhân dễ chịu hơn và giảm tác dụng phụ cho bệnh nhân. Tuy nhiên khi sử dụng các loại mặt nạ hờ nhiều thì cần có thêm các phương tiện giám sát khác để hỗ trợ cho việc cố định bệnh nhân.

Hệ thống giám sát bề mặt (OSMS) là một phương tiện hữu ích trong việc đặt bệnh và những thay đổi bề mặt trong lúc đang phát tia. Hệ thống này dùng nguyên lý định vị bằng chùm tia laser do đó không có tính xâm lấn và gây thêm ảnh hưởng bức xạ lên bệnh nhân.

HỆ THỐNG OSMS

Thiết bị

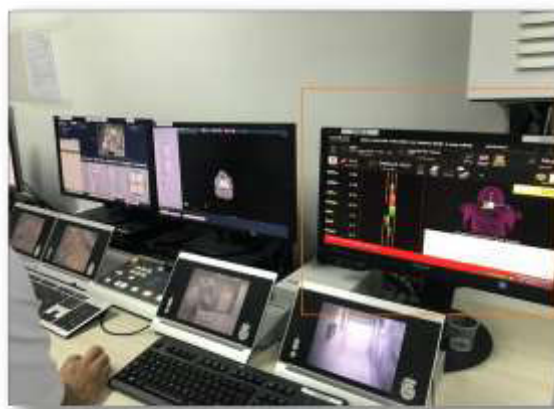


Hình 1. Sơ đồ hóa hệ thống OSMS

Tại phòng điều khiển

OSMS workstation.

Trạm hoạt động chính.



Hình 2. Hệ thống OSMS tại phòng điều khiển

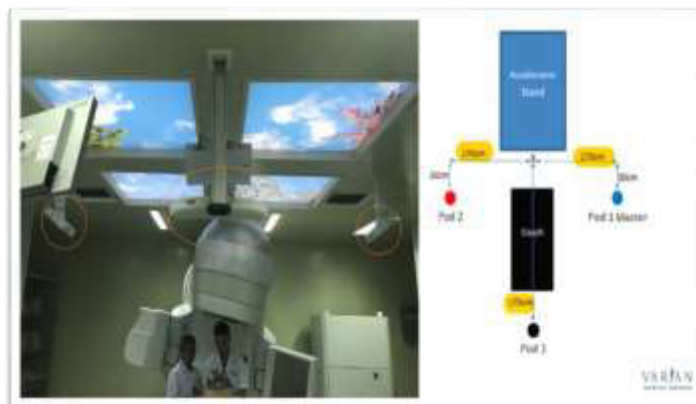
Hệ thống OSMS tại phòng điều khiển được đặt cạnh hệ thống điều khiển máy gia tốc. Trong quá trình xạ, chúng ta sẽ giám sát phần bề mặt vùng xạ trị có nguy cơ thay đổi khi đang phát tia xạ do bệnh nhân nuốt, thở... Phần bề mặt đó được định nghĩa là vùng quan tâm (ROI - region of interest).

Bác sĩ sẽ thiết lập các giới hạn của 6 thông số: 3 chiều x, y, z, độ xoay, độ nghiêng, độ dốc bàn. Khi các thông số giám sát đạt yêu cầu thì máy gia tốc sẽ phát tia, tiến hành việc xạ trị cho bệnh nhân. Khi các thông số không đạt yêu cầu do những cử động của bệnh nhân thì máy sẽ tạm ngưng phát tia.

Trong phòng máy xạ

Trạm hoạt động từ xa, Điều khiển từ xa.

Camera pods, Calibration plate.



Hình 3. Vị trí đặt các camera pod trong phòng máy xạ

Mỗi pod gồm projector, 2 camera cảm ứng hình ảnh, và 1 đèn led trắng cho calibration và hiển thị hình ảnh 3D.

- Camera: Thu những dữ liệu thô ban đầu, sử dụng cho tái tạo hình ảnh 3D.
- Đèn led trắng: Sử dụng hình ảnh giả lập trong suốt quá trình calibration và tái tạo hình ảnh 3D.
- Projector: Chiếu những điểm giả trên bề mặt da của BN để có những thay đổi bề mặt cần cho quá trình tái tạo. Từ những vết đốm này sẽ tạo thành các điểm hình tam giác. Mỗi tam giác gồm 3 điểm. Mỗi điểm gồm 3 chiều x, y, z. Hệ thống này có thể tạo ra mô hình bề mặt 3D lên đến 20,000 điểm.



Hình 4. Các màn hình giám sát trong phòng máy xạ

Chúng ta có thể dùng hệ thống OSMS để đặt bệnh bên cạnh việc sử dụng các laser để đặt vào tâm đã được đánh dấu lúc mô phỏng hoặc tâm xạ trị theo report. Trong ung thư vú, việc đặt bệnh bằng hệ thống OSMS sẽ cần khoảng 20 giây và tổng thời gian đặt bệnh sẽ ít hơn 4 phút nếu so với việc sử dụng Conebeam - CT⁽²⁾.

Hệ thống OSMS sẽ được QA hằng ngày, hàng tháng để đảm bảo độ chính xác.

QUY TRÌNH

Mô phỏng - Khảo sát liều

Thực hiện mô phỏng - khảo sát liều theo protocol đã có.

Lưu ý: Vùng cần giám sát phải là vùng da trần của bệnh nhân, không được che phủ kể cả mặt nạ. Nếu như chúng ta không có sẵn loại mặt hồ thì có thể cắt một phần mặt nạ và tiến hành mô phỏng như bình thường.

Tại phòng máy xạ

Chuyển dữ liệu CT mô phỏng vào hệ thống OSMS.

Hệ thống OSMS có thể sử dụng các thông số chuẩn (baseline) từ CT mô phỏng, CBCT đặt bệnh hoặc hình chụp trực tiếp khi bệnh nhân đã được đặt vào vị trí xạ trị.

Xác định ROI.

Dùng hệ thống OSMS để đặt bệnh (kết hợp KV-CTCB) và giám sát bệnh nhân trong lúc xạ.

Các camera pod vừa là thiết phát vừa là thiết bị thu nhận tín hiệu. Cụ thể các projector trên camera pod sẽ phát ra các điểm định vị chiếu trực tiếp trên da bệnh nhân. Các điểm này sẽ được các camera thu nhận tín hiệu. Hệ thống xử lý sẽ so sánh các điểm định vị với tâm xạ. Do đó khi vị trí bề mặt da có sự thay đổi (do thở, nuốt) thì các thông số so với tâm xạ sẽ bị thay đổi khi so với các baseline. Từ đó hệ thống phát hiện ra sự di lệch của bệnh nhân trong quá trình xạ. Nguyên lý làm việc của hệ thống OSMS hoàn toàn không sử dụng các bức xạ ion hóa do đó không gây hại thêm cho bệnh nhân.



Hình 5. Camera pod

KẾT LUẬN

Đây là thành tựu ứng dụng công nghệ hiện đại với những tiến bộ y học trong xu hướng phát triển trí tuệ nhân tạo. Hệ thống quang học giám sát bề mặt cơ thể (OSMS) sẽ chiếu một chùm tia hồng ngoại bao phủ toàn bộ bề mặt da của bệnh nhân và giám sát những chuyển động cơ thể. Hệ thống này được đồng bộ với máy xạ trị. Do đó, khi có bất kỳ một chuyển động nhẹ trên bề mặt cơ thể bệnh nhân, hệ thống này sẽ dò tìm chính xác vị trí chuyển động để phát tia trong phạm vi giới hạn là 1mm.

Trong tương lai, chúng tôi sẽ tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu hơn để thấy rõ tính hiệu quả của OSMS trong xạ trị ung thư vùng đầu cổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lee N, Chuang C, Quivey JM, et al. Skin toxicity due to intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 630 - 637
2. Ma Z, Zhang W, Su Y, et al. Optical Surface Management System for Patient Positioning in Interfractional Breast Cancer Radiotherapy. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 6415497.
3. Tài liệu của Varian Medical System, 'Optical Surfacing Monitoring System' ver 5.0. 2017.
4. Zhao B, Maquilan G, Jiang S, Schwartz DL. Minimal mask immobilization with optical surface guidance for head and neck radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2018; 19(1): 17 - 24.

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT PET/CT MÔ PHÒNG LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

MAI TRỌNG KHOA¹, VŨ HỮU KHIÊM², TRẦN ĐÌNH HÀ³, PHẠM CẨM PHƯƠNG³, TRẦN HẢI BÌNH², PHẠM VĂN THÁI², NGUYỄN QUANG HÙNG², LÊ CHÍNH ĐẠI³ VÀ CS

TÓM TẮT

Trong ung thư, việc xác định chính xác các đích xạ trị luôn là mục tiêu số một quyết định kết quả điều trị. CT mô phỏng cho phép xác định các tổn thương tương đối chính xác tuy nhiên vẫn còn hạn chế trong một số trường hợp. PET/CT ra đời là sự kết hợp hình ảnh giải phẫu do CT cung cấp và hình ảnh chuyển hoá ở mức độ phân tử do PET cung cấp, có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác cũng như cho phép xác định sớm các tổn thương cao hơn hẳn so với CT đơn thuần. Do vậy, việc ứng dụng hình ảnh PET/CT để lập kế hoạch xạ trị sẽ chính xác và cho kết quả tốt hơn CT mô phỏng.

Mục tiêu: Xây dựng quy trình kỹ thuật xạ trị gia tốc với PET/CT mô phỏng và đánh giá kết quả ban đầu một số bệnh ung thư được điều trị bằng kỹ thuật này.

Đối tượng và phương pháp: 245 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư có chỉ định xạ trị và được tiến hành chụp PET/CT mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị gia tốc bằng kỹ thuật 3D hoặc IMRT. Xác định thể tích khối u sinh học (BTV hay GTV-PET) dựa vào ngưỡng hấp thụ SUV $\geq 2,5$.

Kết quả nghiên cứu: PET/CT giúp phát hiện thêm các tổn thương ở 29,8% các trường hợp; tất cả những tổn thương u mà CT đơn thuần rất khó phân biệt với mô lành, tổ chức nhu mô xẹp thì PET/CT xác định, phân biệt rõ ràng. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị cao, trong đó đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần đối với K vòm, thanh quản, hạ họng, phổi, thực quản, trực tràng lần lượt là: 91,9%, 8,1%; 52,4%, 38,0%; 57,1%, 35,7%; 40,3%, 45,2%; 37,5%, 41,2%; 72,2%, 27,8%.

Kết luận: Ứng dụng kỹ thuật PET/CT mô phỏng lập kế hoạch xạ trị gia tốc giúp xác định sớm, chính xác các tổn thương và cho kết quả điều trị tốt.

ABSTRACT

Application of PET/CT simulation for radiotherapy planning at the Bach Mai Hospital

Background: In radiation oncology, delineation of tumor volume is the first goal in which oncologists are interested because any miss in tumor volume delineation will lead to tumor underdosage. Radiation planning with CT simulator is good but sometimes unclear and unexact. PET/CT is a hybrid of CT and PET to identify tumor more accurately, earlier than CT alone. The accurate and early determination of lesions will help radiation planning better.

Goals: To build the technical process of radiation planning with PET/CT simulation and preliminary results of this technique.

Patients and method: 245 cancer patients were treated by radiation therapy. These patients were conducted with PET/CT simulation to plan 3D CRT (three dimensions radiation therapy) or IMRT (Intensity modulated radiation therapy) in the Nuclear Medicine and Oncology Center of Bachmai Hospital. Delineation in GTV-PET or BTV (Biological target volume) was based on SUV (Standard uptake volume) threshold of 2,5 and visual interpretation by the radiation oncologists and nuclear medicine physicians. Results: PET/CT found additional lesions (29.8%) that CT missed, especially in the involvements of small regional lymph nodes. In all cases the difference between tumor and benign tissue or atelectasis could not be visualised on CT but clearly revealed on PET/CT. High and complete respond and partial respond rates for nasopharynx cancer, laryngeal cancer, hypopharynx cancer, lung cancer, esophageal cancer, rectal cancer were found to be 91.9%, 8.1%;

¹ GS.TS. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

² TS.BS. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

³ PGS.TS. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

52.4%, 38.0%; 57.1%, 35.7%; 40.3%, 45.2%; 37.5%, 41.2%; 72.2%, 27.8%, respectively.

Conclusion: Application of PET/CT simulation significantly improves radiation planning as well as treatment results.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một bệnh lý thường gặp và là một trong những nguyên vong gây tử vong hàng đầu ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới. Việc chẩn đoán và điều trị ung thư vẫn là những vấn đề mà cả thế giới luôn quan tâm và đầu tư nghiên cứu. Kỹ thuật PET (positron emission tomography: ghi hình bằng bức xạ positron) là kỹ thuật ghi hình theo nguyên tắc chuyển hóa, ở mức độ tế bào, mức độ phân tử. Đặc biệt khi máy PET/CT ra đời là sự kết hợp giữa máy PET với máy CT trong cùng một hệ thống, bệnh nhân đồng thời vừa được chụp CT vừa được chụp PET trong cùng một hệ tọa độ. Hình ảnh CT (hình ảnh cấu trúc rõ và sắc nét) kết hợp với hình ảnh của PET (hình ảnh chức năng và chuyển hóa ở giai đoạn rất sớm) sẽ cho những thông tin rất có giá trị với độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao. Chỉ định của PET/CT trong ung thư là giúp: phát hiện ung thư sớm, phân loại giai đoạn ung thư chính xác, phát hiện và đánh giá tái phát, di căn ung thư, đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị ung thư và đặc biệt gần đây nhất là giúp lập kế hoạch xạ trị với PET/CT mô phỏng. Trong xạ trị ung thư, việc xác định chính xác các đích điều trị là một phần quan trọng nhất quyết định kết quả điều trị. PET/CT là kỹ thuật phát hiện tổn thương ung thư chính xác nhất hiện nay. Có thể nói ứng dụng hình ảnh PET/CT mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị gia tốc, đặc biệt là xạ trị điều biến liều (IMRT) là một kỹ thuật đỉnh cao của điều trị ung thư hiện nay trên toàn thế giới. Với PET/CT mô phỏng, các nhà xạ trị xác định được thể tích đích sinh học - **BTV (biologic target volume)** hay GTV-PET. BTV là hình ảnh khối u ở mức độ chuyển hóa, mức độ tế bào nghĩa là toàn bộ thể tích các tế bào ung thư tăng chuyển hóa gồm cả những vùng chưa thấy biến đổi về cấu trúc (trên CT...) cũng được phát hiện. Kỹ thuật CT mô phỏng không giúp xác định được BTV. Kỹ thuật này đã được triển khai rộng rãi tại các trung tâm điều trị ung thư lớn ở các nước tiên tiến như châu Âu, Mỹ, Nhật Bản, Hàn Quốc...

Từ 8/2009, lần đầu tiên ở Việt Nam, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu Bệnh viện Bạch mai đã tiến hành triển khai thành công chụp PET-CT mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị gia tốc cho bệnh nhân ung thư. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu:

- Xây dựng quy trình kỹ thuật về lập kế hoạch xạ trị gia tốc với kỹ thuật PET/CT mô phỏng.

- Bước đầu đánh giá một số kết quả xạ trị gia tốc với kỹ thuật PET/CT mô phỏng.

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân ung thư đáp ứng các điều kiện sau:

- Có chẩn đoán xác định ung thư bằng mô bệnh học.

- Có chỉ định điều trị xạ trị, BN đồng ý tiến hành kỹ thuật trên.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Can thiệp lâm sàng tiến cứu.

Chuẩn bị bệnh nhân

Bệnh nhân nhịn ăn sáng, kiểm tra đường huyết trước khi tiêm ¹⁸FDG (2-fluoro 2-deoxy glucose).

Tiến hành

Chụp PET/CT với phương tiện cố định và hệ thống laser định vị không gian 3 chiều.

Lập kế hoạch

Lập kế hoạch xạ trị gia tốc với phần mềm Prowess Panther 4.6, với kỹ thuật kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT) hoặc xạ trị theo hình dạng khối u (3D CRT).

Xác định các thể tích cần tia xạ: Thể tích khối u thô - GTV (gross tumor volume), thể tích đích lâm sàng - CTV (clinical target volume), thể tích đích điều trị - PTV (planning target volume). Xác định thể tích đích sinh học - BTV (biologic target volume) hay GTV - PET.

Ở nghiên cứu này, chúng tôi xác định BTV với ngưỡng SUV $\geq 2,5$.

Xác định các cơ quan lành lân cận cần bảo vệ với liều giới hạn chịu đựng đã biết.

Lập các trường chiếu, góc chiếu, mức năng lượng.

Tính liều, kiểm tra phân liều trên thể tích cần tia và cơ quan lành xung quanh: trên bản đồ đường đồng liều, hình ảnh 3D, và biểu đồ liều - thể tích (DVH).

Tiến hành kiểm tra liều lượng trước khi điều trị (QA)

Tiến hành xạ trị trên máy gia tốc

KẾT QUẢ

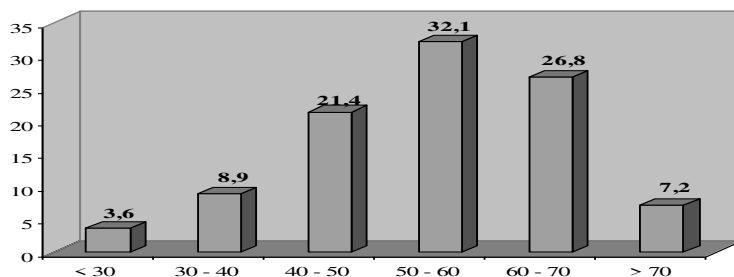
Kết quả xây dựng quy trình chụp PET/CT để chẩn đoán và để lập kế hoạch xạ trị gia tốc

Có thể tóm tắt quy trình như sau: Chuẩn bị bệnh nhân → Chụp PET/CT mô phỏng → Lập kế hoạch xạ trị → Kiểm tra chất lượng → Tiến hành xạ trị.

Quy trình trên được áp dụng thường quy tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai. Hình ảnh thu được đạt các tiêu chuẩn và các thông số kỹ thuật theo quy định. Hình ảnh PET/CT mô phỏng được truyền qua phòng lập kế hoạch xạ trị trên máy gia tốc.

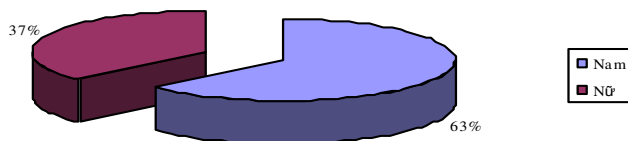
Kết quả chụp PET/CT mô phỏng và lập kế hoạch xạ trị bệnh nhân ung thư

735 bệnh nhân ung thư được chụp PET/CT mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị gia tốc, kết quả như sau:



Biểu đồ 1. Phân bố tuổi bệnh nhân

Nhận xét: Tuổi thường gặp nhất 50 - 60% chiếm 32,1%.



Biểu đồ 2. Phân bố giới của bệnh nhân

Nhận xét: Nam gặp nhiều hơn nữ (63% so với 37%).

Bảng 1. So sánh giá trị mô phỏng và khả năng phát hiện thêm tổn thương của PET/CT so với CT

Loại ung thư	Số BN	Tỷ lệ %	So sánh GTV-PET với GTV-CT (Ngưỡng thay đổi ≥25% thể tích)				PET/CT phát hiện thêm tổn thương so với CT (di căn hạch)	
			Thay đổi		Tăng (%)	Giảm (%)	Tần suất	Tỷ lệ %
			Tần số	%				
Vòm	222	30,2	159/222	71,6	27,0	44,6	60/222	27,0
Thanh quản	63	8,6	27/63	42,9	23,8	19,1	15/63	23,8
Hạ họng	41	5,7	27/41	64,3	35,7	28,6	15/41	35,7
Phổi	186	25,3	87/186	46,8	27,4	19,4	52/186	27,9
Thực quản	169	22,9	88/169	51,8	33,9	17,9	58/169	34,3
Trực tràng	54	7,3	39/54	72,2	38,9	33,3	21/54	38,9
Tổng	735	100	426/735	58,0	29,8	28,2	221/735	30,1

Nhận xét:

Các bệnh ung thư được xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng thường gặp là phổi 25,3%, vòm 30,2%, thực quản 22,9%.

PET/CT giúp phát hiện thêm các tổn thương mà CT không phát hiện được từ khoảng 20 - 40% → Thay đổi đích xạ trị, không bỏ sót tổn thương.

Bảng 2. Kết quả điều trị

Loại ung thư	Đáp ứng hoàn toàn		Đáp ứng một phần		Bệnh giữ nguyên		Bệnh tiến triển		Tổng số
	Tần số	%	Tần số	%	Tần số	%	Tần số	%	
K vòm	204	91,9	18	8,1	0		0		222
K thanh quản	34	54,0	24	38,0	4	6,3	1	1,6	63
K hạ họng	19	46,3	18	43,9	0		4	9,8	41
K phổi	70	37,6	87	46,8	16	8,6	13	7,0	186
K thực quản	62	36,7	71	42,0	12	7,1	24	14,2	169
K trực tràng	38	70,4	16	29,6	0		0		54

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng cao, đặc biệt với K vòm, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 91,9%.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, PET/CT giúp phát hiện thêm các tổn thương ở 30,1% các trường hợp (Bảng 2) (không kể các tổn thương di căn xa được phát hiện trên PET/CT vì những trường hợp này bị loại khỏi nghiên cứu do không còn chỉ định xạ trị), ở đây chủ yếu là PET/CT phát hiện thêm các tổn thương hạch vùng mà CT không phát hiện được. Với PET/CT mô phỏng, các nhà xạ trị xác định được thể tích đích sinh học - **BTV (biologic target volume)** hay GTV-PET. BTV là hình ảnh khối u ở mức độ chuyển hóa, mức độ tế bào nghĩa là toàn bộ thể tích các tế bào ung thư tăng chuyển hóa gồm cả những vùng chưa thấy biến đổi về cấu trúc (trên CT...) cũng được phát hiện. Kỹ thuật CT mô phỏng không giúp xác định được BTV. Khi dùng kỹ thuật PET/CT mô phỏng làm thay đổi 58,0% GTV, trong đó 29,8% GTV tăng, 28,2% GTV giảm. Các trường hợp GTV tăng cũng chủ yếu là do PET/CT phát hiện thêm di căn hạch vùng. Tất cả các trường hợp khó xác định thể tích xạ trị trên CT nhưng có thể dễ dàng xác định được trên PET/CT. Từ đó, việc lập kế hoạch xạ trị với PET/CT mô phỏng được chính xác hơn, không bị sót cũng như phân liều đủ cho cho tổn thương.

Cụ thể hơn, khi mô phỏng lập kế hoạch xạ trị bằng PET/CT có ưu điểm hơn CT ở chỗ:

PET/CT xác định chính xác rìa tổn thương hơn CT trong nhiều trường hợp ranh giới khó xác định giữa khối u và tổ chức xung quanh: các khối u đồng tỷ trọng (K vòm, K thanh quản, K thực quản), giữa u phổi với tổ chức phổi xẹp... Điều này rất có ý nghĩa

để xác định thể tích khối u thô GTV, giúp cho việc xạ trị chính xác vào tổ chức u đồng thời tránh chiếu xạ vào các tổ chức lành tính nhằm nâng cao hiệu quả cũng như giảm bớt các tác dụng phụ do tia xạ.

Khối u kích thước nhỏ, không nhìn thấy trên CT nhưng có thể phát hiện được trên PET/CT do tính chất kết hợp bổ sung cho nhau giữa hình ảnh chuyển hoá của PET và hình ảnh giải phẫu của CT trên cùng một hệ thống. Ví dụ khối u vòm nhỏ, U thực quản nhỏ, K phổi thể thâm nhiễm phế quản giai đoạn sớm.

PET/CT đặc biệt có giá trị trong việc phát hiện di căn hạch vùng mà trên CT khó phát hiện được đặc biệt hạch có kích thước nhỏ. Điều này rất quan trọng làm thay đổi GTV, thay đổi liều xạ từ xạ dự phòng sang xạ điều trị, làm tăng khả năng kiểm soát tại vùng, nâng cao hiệu quả điều trị.

Vì vậy, việc sử dụng PET/CT để lập kế hoạch xạ trị với máy gia tốc (kỹ thuật 3D và IMRT) sẽ cho kết quả xạ trị chính xác, hiệu quả và an toàn ít tác dụng phụ hơn so với việc sử dụng CT, MRI mô phỏng.

Trung tâm y học hạt nhân và Ung Bướu Bệnh viện Bạch Mai là nơi đầu tiên trong cả nước sử dụng hình ảnh PET/CT mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị gia tốc 3D và xạ trị điều biến liều (IMRT) cho bệnh nhân ung thư. Với hệ thống phần mềm kết hợp giữa PET/CT và xạ trị điều biến liều chúng tôi đã giải quyết bài toán: thể tích khối u được tiêu diệt triệt để nhất đồng thời hạn chế thấp nhất ảnh hưởng tới các tế bào lành xung quanh. Cần lưu ý rằng BTV chỉ thay thế được cho GTV trong quá trình lập kế hoạch

xạ trị còn khi xác định các thể tích khác như CTV, PTV thì vẫn phải tuân theo bệnh học. Chẳng hạn như đối với bệnh nhân ung thư vòm khi làm PET/CT, hạch cổ âm tính không có nghĩa là chưa có vi di căn hạch cổ do vậy vẫn phải xạ trị dự phòng vào hạch cổ theo quy ước. Điều này được hiểu là PET/CT tuy có độ nhạy rất cao nhưng vẫn phải có ngưỡng đủ lớn (tế bào di căn) thì mới phát hiện được.

Về kết quả điều trị, tỷ lệ đáp ứng ban đầu khá cao, đặc biệt K vòm có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 91,9%, K trực tràng 70,4%. Tuy nhiên đây là nghiên cứu tổng quát, vì thời gian có hạn, chúng tôi chưa có điều kiện để theo dõi thời gian sống thêm với từng loại bệnh ung thư mà chủ yếu đề cập đến yếu tố kỹ thuật với mục đích giới thiệu một kỹ thuật mới có kết quả ưu việt hơn (theo các nghiên cứu nước ngoài) lần đầu tiên được triển khai tại Việt Nam và nhận xét ban đầu về kết quả điều trị một số bệnh nhân ung thư bằng kỹ thuật này là tốt và an toàn. Cần có nghiên cứu với số lượng bệnh nhân đủ lớn cho từng loại

bệnh và thời gian theo dõi đủ dài mới có thể đánh giá được giá trị của việc sử dụng kỹ thuật PET/CT mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

Dưới đây, chúng tôi xin trình bày một số ca lâm sàng mà nếu không có kỹ thuật PET/CT mô phỏng thì sẽ gặp nhiều khó khăn cho việc lập kế hoạch xạ trị gia tốc nếu chỉ dùng CT Scanner mô phỏng.

Ca lâm sàng 1

Bệnh nhân nam, 65 tuổi, chẩn đoán: Ung thư phổi T1NoMo (Giải phẫu bệnh: Ung thư biểu mô vảy). BN từ chối phẫu thuật. Hướng điều trị: hóa xạ trị. Trên hình chụp CT 64 dãy không xác định được u để lập kế hoạch xạ trị. Bệnh nhân được chỉ định chụp PET/CT mô phỏng để đánh giá toàn thân và lập kế hoạch xạ trị. Kết quả: PET phát hiện được và định vị vị trí tổn thương u cho việc lập kế hoạch xạ trị.



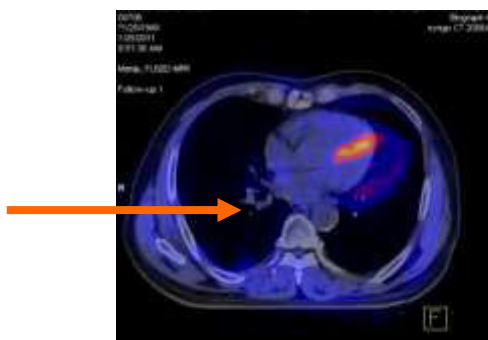
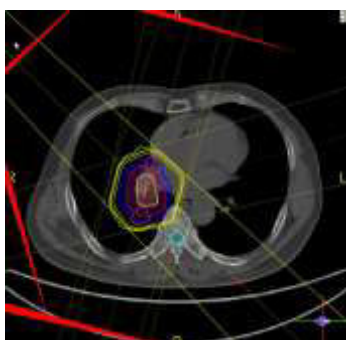
Hình CT. Không nhìn thấy u để lập kế hoạch xạ trị



Hình PET. Tổn thương tăng hấp thu FDG, max SUV = 8



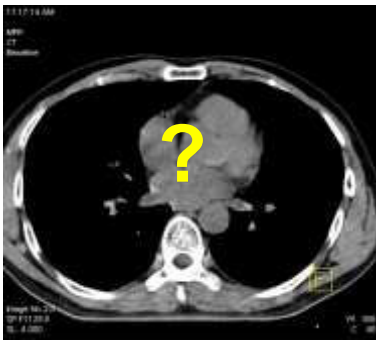
Hình PET/CT. Dễ dàng xác định được BTV để lập kế hoạch xạ trị.



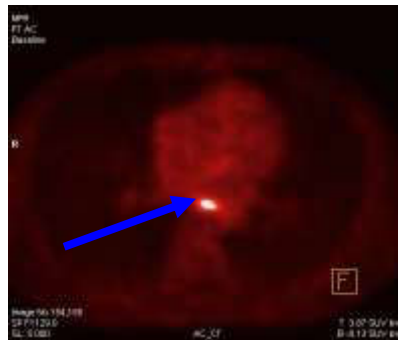
Sau xạ trị, u tan hết, BN hết ho máu

Ca lâm sàng 2

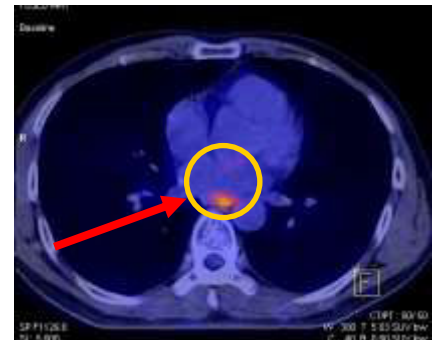
Bệnh nhân, nam, 47 tuổi, K thực quản 1/3 giữa T1NoMo, BN không đồng ý mổ. Tiến hành hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ trị điều biến liều IMRT với 7 trường chiếu, 54 segments, liều 55Gy.



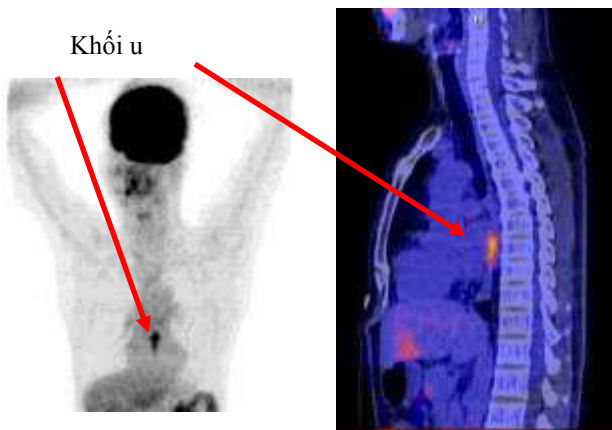
Trên CT. không thể phát hiện được tổn thương



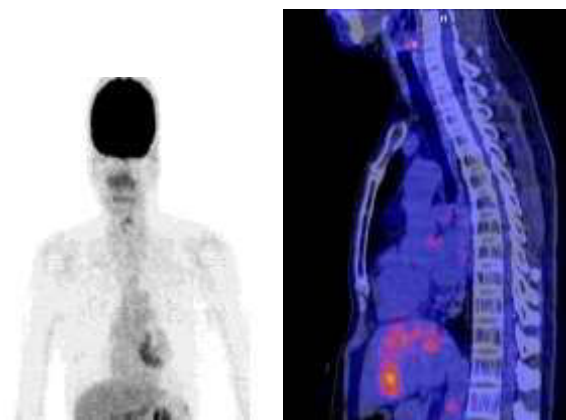
Trên PET. Phát hiện tổn thương tăng hấp thu FDG với max SUV = 5,7



Dễ dàng lập kế hoạch xạ trị trên PET/CT



Trước điều trị. Khối u nhỏ chỉ được phát hiện trên PET/CT



Sau điều trị. Không phát hiện còn tổn thương trên PET/CT

Ca lâm sàng 3

K vòm di căn hạch cổ T2N1M0, xạ trị điều biến liều với PET/CT mô phỏng, 7 trường chiếu, 49 segments. BN nữ 39 tuổi, vào viện vì chảy máu mũi.

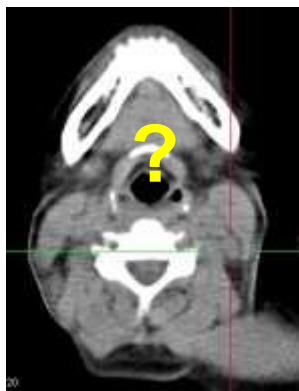
GPB: Ung thư biểu mô không biệt hóa. Chụp PET/CT mô phỏng phát hiện thêm tổn thương di căn hạch (nếu dung CT mô phỏng sẽ nhiều khả năng bỏ sót).



Hình CT. Không thấy tổn thương vùng vòm



Hình PET/CT. Cho thấy rõ tổn thương tăng FDG tại vùng vòm bên trái, max SUV 5,6, kích thước 3,5 * 2,5cm, di căn hạch cổ trái 0,7cm, max SUV 3,5 → dễ dàng lập kế hoạch



CT. Rất khó phát hiện được di căn hạch cổ kích thước nhỏ



PET/CT. Xác định chính xác di căn hạch cổ kể cả kích thước nhỏ → xạ trị tăng liều vào hạch (70Gy)



Sau điều trị. U hạch tan hết, BN hết đau đầu, hết khạc máu mũi

Lâm sàng thăm khám cũng như CT (bên trái) rất khó xác định có di căn hạch cổ hay chưa đối với những hạch di căn kích thước nhỏ, Bn này xác định ban đầu là N0 và chỉ định xạ trị đơn thuần với liều xạ hạch cổ dự phòng 50Gy; nhưng với hình ảnh PET/CT mô phỏng (bên phải) dễ dàng thấy di căn hạch cổ với kích thước nhỏ 0.7cm với max SUV 4,1

→ bệnh chuyển giai đoạn N1 → hóa xạ trị đồng thời với liều xạ vào hạch di căn 65 - 70Gy. Như vậy PET/CT làm thay đổi phác đồ điều trị cũng như giúp việc mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị được dễ dàng và chính xác, từ đó giúp cho việc điều trị chính xác và hiệu quả nhất.

KẾT LUẬN

735 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư có chỉ định xạ trị và được tiến hành chụp PET/CT mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị gia tốc bằng kỹ thuật 3D hoặc IMRT tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, bệnh viện Bạch Mai, kết quả cho thấy:

1. Đã chuẩn được quy trình lập kế hoạch xạ trị trên máy gia tốc tuyến tính với hình ảnh PET/CT mô phỏng, các thông số và chỉ tiêu kỹ thuật đảm bảo đúng các yêu cầu kỹ thuật quy định. Quy trình này đã được áp dụng thường quy tại bệnh viện Bạch Mai.

2. Các bệnh ung thư được xạ trị gia tốc (3D và IMRT) với kỹ thuật PET/CT mô phỏng thường gặp là ung thư phổi 25,3%, vòm: 30,2%, thực quản: 22,9%, trực tràng: 7,3%. PET/CT rất có giá trị để giúp phát hiện thêm các tổn thương mà CT không phát hiện được từ khoảng 20 - 40% các trường hợp, giúp thay đổi đích xạ trị, tránh không bỏ sót tổn thương.

3. Tỷ lệ đáp ứng cao, trong đó đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần đối với ung thư vòm là 91,9% và 8,1%; thanh quản: 54,0% và 38,0%; hạ họng: 46,3% và 43,9%; phổi: 37,6% và 46,8%; thực quản: 36,7% và 42,0%; trực tràng là 70,4% và 29,6%.

4. Sử dụng PET/CT mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị với máy gia tốc (kỹ thuật 3D và IMRT) ở các

bệnh nhân ung thư cho kết quả xạ trị chính xác, hiệu quả và an toàn, ít tác dụng phụ hơn so với việc sử dụng CT mô phỏng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa, (2013), Bài giảng Y học Hạt nhân, Nhà xuất bản Y học.
2. Mai Trọng Khoa (2011), Application of PET/CT simulation for radiation planning in cancer treatment at Bachmai hospital, Hanoi, Vietnam. IAEA, Vienna, Austria, 2011.
3. Arnold C. Paulino, Bin S. THE (2008) PET-CT in Radiotherapy Treatment Planning, 1st ed, Saunders, An Imprint of Elsevier.
4. DeVita, Vincent T.; Hellman, Samuel; Rosenberg, Steven A (2014) Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.
5. IAEA (2008), The role of PET/CT in radiation planning for cancer patient treatment, Vienna.
6. Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W (2013) Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins.
7. NCCN (2019), Clinical Practice Guidelines in Oncology.

KHẢO SÁT ĐỘ NHẠY BỨC XẠ NĂNG LƯỢNG CAO CỦA CASSETTE CR, ỨNG DỤNG KIỂM TRA BỘ CHUẨN TRỰC ĐA LÁ

NGUYỄN THỊ MINH¹, NGUYỄN TIẾN QUÂN¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát sự đáp ứng của cassette IP với các mức liều khác nhau. Đánh giá khả năng sử dụng cassette IP trong kiểm tra kế hoạch xạ trị. Ứng dụng cassette IP trong chụp kiểm tra bộ chuẩn trực đa lá.

Đối tượng, phương pháp: Đối tượng là máy gia tốc Precise của hãng Elekta mã số máy 153193 và cassette IP kiểu CC của hãng Fujifilm có mã số A53388254C. Phương pháp thực hiện sử dụng chiếu chụp trong xạ trị và chẩn đoán hình ảnh. Xác định liều bức xạ dò bằng máy đo liều Dose 1 và đầu đo FC65 - G.

Kết quả: Giá trị pixel của cassette IP tuyến tính trong miền 300 đến 745 tương ứng với hai mức năng lượng 6MV và 15MV. Độ dò liều đối với mức 6 MV là 0.5%, mức 15MV là 0.6%.

Kết luận: Không thể sử dụng cassette IP cho kiểm tra kế hoạch xạ trị thay thế cho phim Kodak EDR2. Cassette IP có thể thay thế phim trong một số phép đo kiểm tra bộ chuẩn trực đa lá. Liều dò bức xạ qua thân và khe lá là rất nhỏ.

Từ khóa: Dò bức xạ qua bộ chuẩn trực đa lá, cassette IP, kiểm soát chất lượng bộ chuẩn trực đa lá.

ABSTRACT

Survey of cassette CR response with high energy, applying check multi - leaf collimator

Objectives: Investigating the response of IP cassettes at different absorbed dose. Evaluating the possibility using IP cassettes do quality assurance of treatment planning. Using IP cassettes to check multileaf collimators.

Subjects and methods: Subjects are the Precise accelerator of Elekta with model number 153193 and IP cassette type CC of Fujifilm with code A53388254C.

Methods performed radiography in radiotherapy and diagnostic imaging. Leakage can be determined by Dose 1 and FC65 - G detector.

Results: The pixel value of linear IP cassettes in range 300 to 745 corresponds nominal energy 6MV and 15MV. The dose detection for 6 MV is 0.5%, 15MV is 0.6%.

Conclusion: Cannot use IP cassette for QA plan alternative Kodak EDR2 film. IP cassettes may replace film while doing multi - leaf collimator tests. The leakage dose is very small.

Keywords: MLC leakage, cassette IP, QC MLC.

MỤC TIÊU

Tại Việt Nam, việc thực hiện chương trình kiểm tra đảm bảo chất lượng là yêu cầu chuyên môn bắt buộc trong xạ trị, tùy từng cơ sở mà thực thi ở các mức độ khác nhau. Tại bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh, việc sử dụng cassette CR trong chụp kiểm tra trường chiếu xạ trị đã được thực hiện thường quy với việc bổ sung lớp chì dày 1.2mm^[5]. Điều này đã góp phần khẳng định vị trí chiếu xạ, trường chiếu đúng so với lập kế hoạch xạ trị, góp phần đảm bảo

chất lượng xạ trị. Ngoài ra, chúng tôi đã thực hiện thành công phép kiểm tra sự trùng hợp của điểm đồng tâm, sự trùng hợp kích thước trường sáng và trường xạ sử dụng cassette CR^[4,6]. Ngoài các phép kiểm tra trên, để đảm bảo chất lượng xạ trị còn cần rất nhiều yếu tố bao gồm con người, trang thiết bị, quy trình kỹ thuật theo các hướng dẫn của Hiệp hội Vật lý Y khoa Mỹ (AAPM) tại các bản báo cáo 46 và 283^[1,2] cũng như các tổ chức khác. **Vi vậy, chúng tôi tiếp tục khảo sát sử dụng cassette CR thay thế phim X quang trong phép kiểm tra bộ chuẩn**

¹ ThS. Kỹ sư Vật lý - Bệnh viện Đa Khoa Tỉnh Bắc Ninh

trục đa lá (MLC), cũng như khả năng thay thế phim Kodak EDR2 trong việc kiểm tra đảm bảo chất lượng kế hoạch xạ trị.

Theo Thông tư 15/2017/TT-BKHCN, các phép kiểm tra với MLC bao gồm: Độ chính xác về xác lập vị trí lá MLC tại điểm đồng tâm; độ trùng tâm của các trường xạ tạo bởi MLC khi quay thân máy (Gantry Spoke Shot); độ trùng khít của kích thước trường xạ và trường sáng tạo bởi MLC; độ trùng tâm của các trường xạ khi quay bộ chuẩn trục đa lá (MLC Spoke Shot); độ rò xạ qua khe và thân lá (interleaf/ intraleaf leakage), độ rò xạ qua mồm lá^[3].

Theo Hiệp hội Vật lý Y khoa Hoa Kỳ (AAPM), các phép kiểm tra với MLC bao gồm kiểm tra định tính xác lập vị trí các lá (Picket Fence Test); sự khớp nhau giữa trường xạ theo 2 mẫu ngược nhau (Setting vs radiation field for two patterns); kiểm tra độ chính xác của ngàm chuẩn trục bổ sung của hãng Elekta; các phép kiểm tra cho kỹ thuật IMRT như tốc độ di chuyển của lá, độ chính xác của lá, trường chiếu nguyên tố hoặc trường chiếu trượt (Moving window IMRT)^[7]. Ngoài ra còn các phép kiểm tra trùng hợp trường sáng, trường xạ; độ dò bức xạ qua lá, giữa các lá; khả năng lặp lại vị trí của lá; và kiểm tra mức độ đồng tâm của bộ chuẩn trục và cần máy (spoke shot)^[7].

Theo Hiệp hội Vật lý Y khoa và sinh học bức xạ Thụy Sĩ (SSRMP), các phép kiểm tra bao gồm độ chính xác vị trí lá và độ dò bức xạ qua các lá^[8].

Từ những đặc điểm về quy định và khuyến cáo kiểm tra bộ chuẩn trục như trên, chúng tôi hướng tới các phép kiểm tra độ dò bức xạ qua thân và khe lá, kiểm tra định tính xác lập vị trí các lá, Spoke Shot.

Về đánh giá độ dò bức xạ qua thân và khe lá máy gia tốc, mỗi tổ chức có khuyến cáo thực hiện là khác nhau. Theo AAPM khuyến cáo thực hiện với tần suất một năm một lần, sai số cho phép nhỏ hơn 0.5% đường cơ bản (khi thực hiện commissioning)^[7]. Theo SSRMP, hệ số truyền qua tối đa 5% (đo liều ở vùng tối) so với liều ở trục trung tâm khi mở chùm tia (đo liều ở vùng sáng)^[8]. Theo Thông tư 15/2017/TT-BKHCN về việc Ban hành quy chuẩn kỹ thuật quốc gia đối với máy gia tốc tuyến tính dùng trong xạ trị, độ dò qua thân lá $\leq 2\%$, qua khe các lá $\leq 2,5\%$ ^[3].

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu là hệ thống máy xạ trị gia tốc đa lá Precise của hãng Elekta mã số máy 153193, xuất xứ Anh, lắp đặt và sử dụng tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh. Máy gia tốc có các mức năng lượng photon gồm 6MV, 15MV và check R; có 6 mức năng lượng electron 6MeV, 9MeV, 12MeV, 15MeV, 18MeV và 22MeV. Đầu máy trang bị bộ

chuẩn trục đa lá loại MLCi2 có cấu trúc gồm hệ 80 lá hai bên trên ngàm X (Jaw) theo trục tọa độ X và ngàm Y, mỗi lá có độ dày danh định 1cm.

Phương pháp nghiên cứu kết hợp nghiên cứu tài liệu với phương pháp khảo nghiệm, thử nghiệm chụp chiếu nhằm khảo sát một số trường hợp.

Kỹ thuật sử dụng là kỹ thuật chiếu chụp, xử lý hình ảnh trong xạ trị và X quang nhằm xác định các giá trị.

Dụng cụ thực hiện, chúng tôi sử dụng cassette IP kiểu CC của hãng Fujifilm có mã số A53388254C thực hiện các phép kiểm tra. Hình ảnh chụp từ cassette IP được đọc qua đầu đọc FCR Prima T2, thời gian đọc 1'49"/1 tấm. Hình ảnh thu nhận được xử lý bằng phần mềm FCR View. Sai số về kích thước ảnh 1.5%, hệ số phóng 1.015 (thực tế 30cm đo được trên ảnh 30.45cm). Máy đo liều Dose 1 kèm phần mềm, đầu đo (Inization chamber) FC65-G, bộ phantom rắn Sp34, thước cơ khí.

Quy trình khảo sát độ nhạy của cassette IP với các mức năng lượng danh định 6 MV, 15 MV được thực hiện bằng cách đặt tấm nền tạo ảnh âm bản tại khoảng cách SAD = 100cm, bổ sung lớp phantom 1cm với mức 6MV, 2cm với mức năng lượng 15 MV. Kích thước trường chiếu hình chữ nhật, thay đổi 3cm theo trục các lá (trục Y1 từ +15 đến -12, Y2 = 15). Liều chiếu các mức liều 1 Mu, 2 Mu, 5Mu, 10 Mu mỗi trường chiếu. Giá trị pixel trên hình ảnh được xử lý trên excel.

Đối với phép kiểm tra độ dò bức xạ qua thân và khe lá, quy trình thực hiện như sau

Bước A1

Chuẩn bị dụng cụ: đặt máy gia tốc chế độ phát 200 MU, mức năng lượng danh định 6 MV, 15 MV, lựa chọn kiểu bộ chuẩn trục đa lá đo dò liều (leakage shape 1, 2, 3, 4), tấm nền tạo ảnh âm bản của cassette IP, bộ phantom rắn Sp34, Máy đo liều Dose 1 kèm phần mềm, đầu đo (Ionization chamber) FC65 - G;

Bước A2

Đo liều: các điểm đo trên mặt phẳng chứa điểm D_{max} , 4 điểm đo chính tại 4 góc hình vuông có cạnh 10cm và tâm hình vuông thuộc trục trung tâm bộ chuẩn trục; đặt đầu đo song song với các lá, tại 4 góc; đo thêm 2 phép đo bằng cách dịch chuyển 0.5cm theo hướng vuông góc với các lá, chuẩn bị máy đo, đo liều phóng bức xạ, nhập tham số hiệu chỉnh cho máy đo, phát liều chiếu, ghi nhận kết quả. Hình ảnh tổng thể độ dò các lá được xác định thông qua phép chụp với tấm tạo ảnh âm bản.

Bước A3

Xử lý kết quả: Kết quả liều dò được lưu và xử lý trên excel, hình ảnh dò liều được xử lý trên phần mềm FCR View, lưu trên phần mềm và tập tin hình ảnh định dạng png hoặc jpg.

Đối với phép kiểm tra định tính xác lập vị trí các lá, chúng tôi thiết lập như sau

Bước B1

Chuẩn bị dụng cụ: Lập kế hoạch trên dữ liệu ảnh của phantom rắn, thiết lập các trường chiếu có kích thước Y1 = 11, Y2 = 11 và độ lớn X1, X2 tương ứng như sau: (-10: 15), (-5: 9.8), (0: 4.8), (5: -0.2), (10: -5.2), (15: -10.2); đặt máy gia tốc chế độ phát 2MU, mức năng lượng danh định 6 MV, 15 MV, tấm tạo ảnh âm bản của cassette IP, bộ phantom rắn Sp34;

Bước B2

Thực hiện chụp ảnh: đặt tấm tạo ảnh trên 5 tấm phantom, thiết lập khoảng cách tới tấm tạo ảnh 100cm, tâm tấm tạo ảnh đặt vào điểm đồng tâm, đặt 1 tấm phantom rắn lên trên tấm tạo ảnh hoặc tấm chì dày 1.2mm, tiến hành chuyển dữ liệu từ lập kế hoạch sang máy phát tia, thực hiện phát tia với các trường chiếu đã lập.

Bước B3

Xử lý kết quả: Kết quả được xử lý trên phần mềm FCR View, lưu trên phần mềm và tập tin hình ảnh định dạng png hoặc jpg.

Đối với phép kiểm tra spoke shot, quy trình thực hiện như sau

Bước C1

Chuẩn bị dụng cụ: đặt máy gia tốc chế độ phát 1MU, mức năng lượng danh định 6MV, chọn chế độ

chụp spoke shot, tấm nền tạo ảnh âm bản của cassette IP, bộ phantom rắn Sp34;

Bước C2

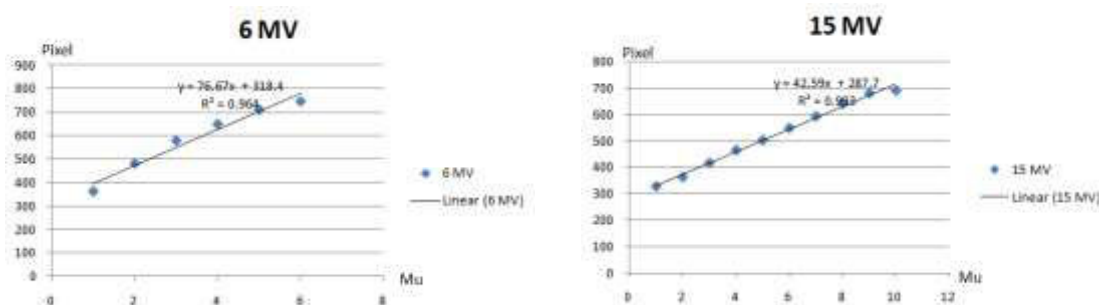
Chuyển tâm quay nên ảnh: Đối với phép kiểm tra tâm quay của bộ chuẩn trực, đặt tấm tạo ảnh trên 5 tấm phantom, thiết lập khoảng cách tới tấm tạo ảnh 100cm, tâm tấm tạo ảnh đặt vào điểm đồng tâm, đặt 1 tấm phantom rắn lên trên tấm tạo ảnh, thực hiện quay bộ chuẩn trực tại các góc -45°, 0°, 45°, 90° mỗi góc phát 1MU; Đối với phép kiểm tra tâm quay của cần máy, đặt tấm tạo ảnh ép vào giữa 2 tấm phantom, tâm tấm tạo ảnh đặt vào điểm đồng tâm, mặt phẳng tấm phantom vuông góc bàn (góc bàn chỉ 0°) dọc theo trục X, thực hiện quay cần máy tại các góc -45°, 0°, 45°, 90° mỗi góc phát 1MU.

Bước C3

Xử lý kết quả: Đặt tấm tạo ảnh đúng vị trí trong cassette IP, đọc và xử lý trên phần mềm FCR View, kẻ đường chéo chính của vùng đen trên hình ảnh, vẽ đường tròn nhỏ nhất chứa các giao điểm các đường chéo, đo đường kính đường hình tròn, kết quả được lưu trên phần mềm và tập tin hình ảnh định dạng png hoặc jpg.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đối với phép kiểm tra đánh giá độ nhạy của cassette IP với các mức năng lượng danh định 6MV, 15MV, ban đầu tiến hành, chúng tôi thử chụp với các mức liều lớn mỗi bước thu nhỏ trường 3 cm từ 5Mu đến 10Mu. Kết quả thu được không có sự phân biệt đáng kể giữa các vùng vì nhanh chóng tạo miền đen trên toàn bộ trường chiếu. Chúng tôi tiếp tục thử nghiệm với mức liều phát nhỏ 1Mu, 2Mu trên mỗi lần thu nhỏ kích thước trường chiếu. Với mức liều 2Mu, sau 3 lần phát đã đạt ngưỡng, không phát hiện sự khác biệt trên hình ảnh. Kết quả với mức liều 1Mu được cho trong hình 1.



Hình 1. Mức độ tuyến tính với các mức năng lượng 6MV, 15MV

Với mức tuyến tính như trên, chúng tôi nhận thấy cassette IP thích hợp chụp kiểm tra với mức liều nhỏ. Với mức liều sử dụng trong kiểm tra kế

hoạch, cần độ tuyến tính ở những mức liều lượng lớn có thể đến 300Mu. Do đặc điểm cassette IP được thiết kế để chụp X quang, nên ngưỡng liều đáp ứng thấp. Chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu

nào đề cập về việc sử dụng hệ thống chuyên dụng CR dùng trong xạ trị thực hiện kiểm tra kế hoạch. Nếu mức độ tuyến tính của các tấm nền chuyên dụng này đủ lớn, có thể thay thế phim trong việc kiểm tra kế hoạch IMRT trên 2D.

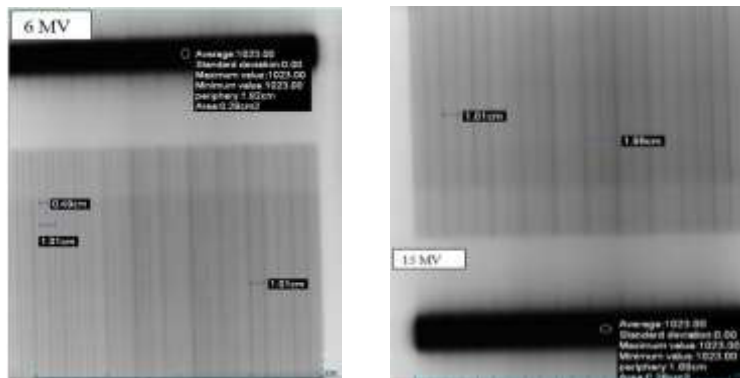
thụ trong bảng 1. Thông qua xử lý số liệu, thu được kết quả mức độ dò liều qua thân và khe lá trung bình 0.516 ± 0.006 (%) với mức 6 MV, 0.637 ± 0.008 (%) với mức 15MV.

Đối với phép kiểm tra độ dò bức xạ qua thân và khe lá, liều phát 200 MU, kết quả thu được như sau

Bảng 1. Độ dò qua liều qua các lá của bộ chuẩn trực

Tọa độ X;Y	5; 5.5	5; 5	5; 4.5	5; -4.5	5; -5	5; -5.5	-5; 5.5	-5; 5	-5; 4.5	-5; -4.5	-5; -5	-5; -5.5
Độ dò 6 MV	1.04	1.05	1.03	1.02	1.03	1.01	1.02	1.03	1.02	1.04	1.05	1.05
Độ dò 15 MV	1.28	1.29	1.27	1.26	1.28	1.25	1.26	1.27	1.25	1.28	1.3	1.3

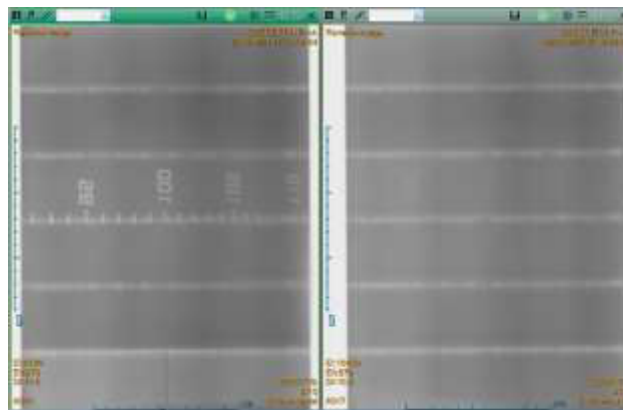
Tiến hành chụp với tấm tạo ảnh với mức liều phát 50Mu, 100Mu, 200Mu, kết quả thu nhận được các đường viền nét đậm hoặc không rõ nét trên nền xám (hình 2).



Hình 2. Hình ảnh dò khi chụp 50Mu

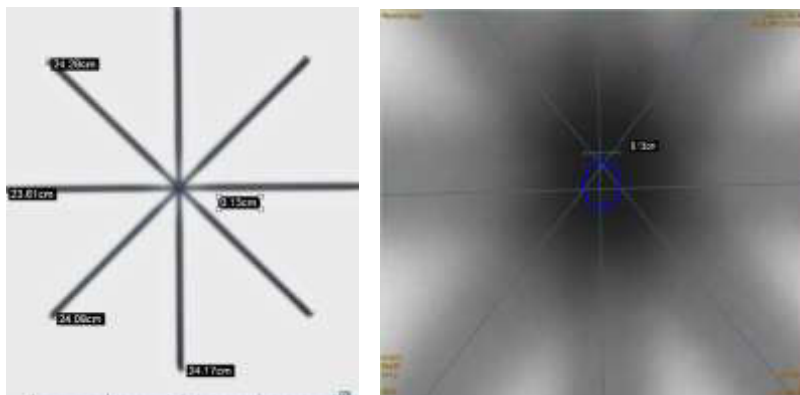
Độ rộng giữa các vạch gồm các bước 0.5cm, 1cm, chúng tôi nhận thấy các vạch đen này phù hợp với các khe hẹp. Độ chênh lệch giữa nền xám và vạch đen khoảng 30 đến 60 pixel (chiếm từ 6% đến 10% nền xám). Trên các phim có xuất hiện vùng đen đạt giá trị pixel cực đại, nguyên nhân do vùng này chỉ được che chắn bằng ngàm chuẩn trực bổ sung.

Đối với phép kiểm tra định tính xác lập vị trí các lá, kết quả thu được mô tả trong hình 3. Từ hình ảnh chúng tôi nhận thấy độ nét của vạch trắng tương đối đều trên nền xám. Với việc không chiếu liều, giúp quan sát thuận lợi hơn so với việc mở biên trùng khít với kích thước 5cm mỗi bước.



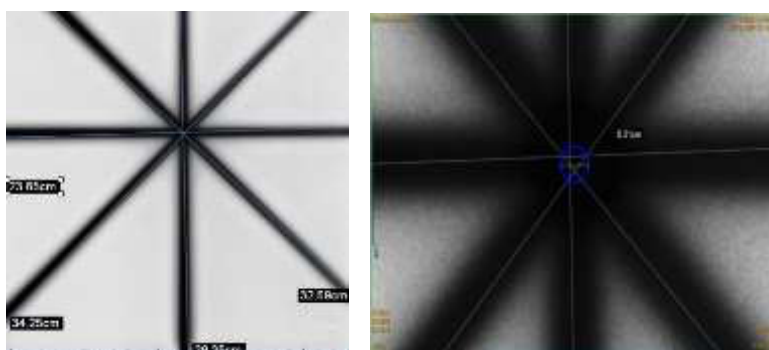
Hình 3. Kiểm tra định tính xác lập vị trí lá với mức 6 MV và 15MV

Đối với phép kiểm tra spoke shot, kết quả độ đồng tâm của trục trung tâm khi quay bộ chuẩn trực như hình 4.



Hình 4. Độ trùng tâm của các trường xạ khi quay bộ chuẩn trực đa lá

Kết quả độ đồng tâm của trục trung tâm khi quay cần máy như hình 5.



Hình 5. Độ trùng tâm của các trường xạ khi quay cần máy

Với việc xác định độ trùng tâm của bộ chuẩn trực và cần máy của bộ chuẩn trực đa lá, chúng tôi nhận thấy kết quả thu được là rất nhỏ, đường kính đường tròn tương ứng 0.13cm và 0.31cm. Các kết quả này đều đáp ứng yêu cầu của thông tư 15/2017/TT - BKHCN và khuyến cáo của các tổ chức quốc tế.

KẾT LUẬN

Cassette IP đáp ứng tuyến tính với mức liều nhỏ khi chiếu chùm photon năng lượng cao 6 MV và 15MV. Không thể sử dụng cassette IP cho kiểm tra kế hoạch xạ trị thay thế cho phim Kodak EDR2.

Cassette IP có thể thay thế phim trong một số phép đo kiểm tra bộ chuẩn trực đa lá. Liều dò bức xạ qua thân và khe lá là rất nhỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. AAPM (1994), Comprehensive QA for radiation oncology Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40, Med Phys; 21 (4): 581 - 618.
2. AAPM (2016), The report of Task Group 100 of the AAPM: Application of risk analysis methods to radiation therapy quality management, Med Phys; 43(7): 4209 - 4262.
3. Bộ Khoa học và Công nghệ (2017), Thông tư 15/2017/TT-BKHCN về việc Ban hành Quy chuẩn kỹ thuật quốc gia đối với máy gia tốc tuyến tính dùng trong xạ trị.
4. Nguyễn Tiến Quân, Vũ Anh Dũng (2018), Sử dụng cassette CR trong kiểm tra độ trùng khít của kích thước trường sáng và trường xạ, Tạp chí Ung thư học Việt Nam.
5. Nguyễn Tiến Quân, Nguyễn Thị Minh, Nguyễn Văn Hòa, Bùi Quang Duy, Nguyễn Sỹ Cần, Trần Văn Giang (2018), Đánh giá sử dụng cassette IP hãng Fuji trong chụp kiểm tra trường chiếu xạ trị tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Ninh, Kỷ yếu hội nghị Vật lý khoa toàn quốc lần thứ 3, NXB ĐHQG-HCM.

6. Nguyễn Tiến Quân, Vũ Anh Dũng, Nguyễn Thị Minh (2019), Sử dụng cassette CR kiểm tra độ trùng tâm của trường xạ và cơ khí máy gia tốc, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 2-2019, 161 - 164.
7. AAPM (2009), Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators, Medical Physics, Vol. 36, No. 9, 4197 - 4212.
8. SSRMP (2014), Quality Control of Medical Electron Accelerators.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG BẰNG XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU PHỐI HỢP HÓA TRỊ ĐỒNG THỜI

PHẠM NGUYỄN TƯỜNG¹ VÀ CỘNG SỰ

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm bệnh nhân, đánh giá kết quả đáp ứng, độc tính cấp và muộn trong điều trị ung thư vòm mũi họng bằng phối hợp hóa xạ trị đồng thời với xạ trị điều biến liều.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu 33 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng không có di căn xa được điều trị bằng xạ trị điều biến liều phối hợp hóa trị đồng thời tại Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế. Liều xạ vào u và hạch nguyên phát 70 Gy, đồng thời dùng cisplatin 30 mg/m² da/tuần trong 4 - 6 tuần. Tất cả các bệnh nhân đều được đánh giá kết quả đáp ứng u và hạch theo tiêu chí RECIST, đánh giá độc tính cấp theo CTCAE v3.0 (criteria and toxicities according to common terminology criteria for adverse events) và độc tính muộn theo RTOG/ EORTC (Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group/the European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Kết quả: Đáp ứng chung tính cho cả u và hạch ở thời điểm 3 tháng sau điều trị là: đáp ứng hoàn toàn chiếm tỉ lệ 81,8%, đáp ứng một phần chiếm tỉ lệ 18,2%. Độc tính cấp: không có trường hợp nào độc tính cấp trên huyết học độ 3, độ 4; viêm niêm mạc miệng độ 3 chiếm tỉ lệ 6,1%, viêm da độ 3 chiếm tỉ lệ 3,0%. Độc tính muộn: khô miệng độ 3 chiếm tỉ lệ 6,1%, xơ hóa da cổ và khít hàm không có độc tính độ 3 độ 4, không ghi nhận trường hợp nào hoại tử xương hàm.

Kết luận: Phác đồ hoá xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng với xạ trị điều biến liều cho kết quả điều trị khá cao, các độc tính cấp và muộn đều ở mức độ thấp và có thể chấp nhận được.

Từ khóa: Xạ trị điều biến liều, hóa xạ trị đồng thời, ung thư vòm mũi họng, đáp ứng.

ABSTRACT

Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma

Purpose: To evaluate some characteristics of patients, tumour response, acute and late toxicities in nasopharyngeal cancer (NPC) patients treated with intensity modulated radiotherapy (IMRT) with cisplatin chemotherapy.

Materials and Methods: A prospective descriptive study of 33 nonmetastatic NPC patients performed IMRT concurrently with four to six cycles of cisplatin (30 mg/m²/day/weekly). The total dose to primary tumour and neck lymph nodes was 70 Gy. All patients were evaluated for tumour and node response using Response Evaluation Criteria In Solid Tumour (RECIST), acute and late toxicities according to CTCAE version 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) and RTOG/ EORTC (Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group/the European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Results: At three months after chemoradiation, 81.8% and 18.2% of patients achieved complete and partial response, respectively. Grade 3 acute toxicities were oral mucositis (6.1%), dermatitis (3.0%). Grade 3 late toxicities were xerostomia 2/33 (6.1%). There was no grade 3 to grade 4 neck fibrosis and trismus, none of the patients developed mandibular bone necrosis.

Conclusion: Cisplatin concurrently with IMRT provided excellent tumour response, manageable toxicities.

Keywords: Intensity-modulated radiation therapy, concurrent chemoradiation therapy, nasopharyngeal carcinoma, response.

“Đây là kết quả của đề tài KHCN cấp tỉnh (Thừa Thiên Huế) được ngân sách nhà nước đầu tư”.

¹ Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng là loại ung thư phổ biến nhất trong các ung thư biểu mô vùng đầu - cổ. Điều trị ung thư vòm mũi họng chủ yếu bằng xạ trị và hóa trị, trong đó xạ trị đóng vai trò quan trọng hàng đầu, đặc biệt đối với những giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng. Do đặc điểm nằm cạnh các cơ quan quan trọng của các ung thư đầu - cổ (nền sọ, mạch máu lớn vùng cổ, tuyến mang tai...), phẫu thuật trong ung thư vòm mũi họng có vai trò hạn chế, chủ yếu là dùng để sinh thiết u hoặc vét hạch cổ triệt để do tồn dư sau điều trị. Hóa trị được chỉ định cho các ung thư giai đoạn muộn, tái phát sớm hoặc đề kháng với xạ trị. Phác đồ phối hợp hóa - xạ trị đồng thời làm tăng hiệu quả điều trị. Mục đích chính của phác đồ là làm tăng tính nhạy cảm của tế bào và tổ chức ung thư với tia bức xạ, đồng thời tiêu diệt những tế bào ung thư đã di căn vi thể. Ưu điểm của phương pháp này là làm tăng tỉ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng, cải thiện sống thêm.

Vùng chiếu xạ cho ung thư vùng vòm mũi họng bao trùm các cơ quan lân cận mà nếu nhận liều xạ cao sẽ gây ra nhiều độc tính, với các biến chứng sớm và muộn. Để hạn chế đến mức thấp nhất liều xạ cho các cơ quan này, cần có những kỹ thuật xạ trị tiên tiến với phần mềm lập kế hoạch hiện đại có khả năng kiểm soát liều xạ cao nhất trên từng bệnh nhân cụ thể. Một trong những kỹ thuật hiện đại đó là kỹ thuật xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT).

Nhằm đánh giá kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng bằng kỹ thuật xạ trị điều biến liều trong phác đồ hóa - xạ trị đồng thời tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi thực hiện đề tài với hai mục tiêu:

1. Xác định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư vòm mũi họng.
2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng bằng xạ trị điều biến liều phối hợp hóa trị đồng thời.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Bao gồm 33 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô vòm mũi họng và được tiến hành điều trị hoá xạ đồng thời với kỹ thuật xạ trị điều biến liều tại Trung Tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5 năm 2017 đến tháng 5 năm 2018.

Phương pháp

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, có can thiệp lâm sàng và theo dõi dọc.

Phương tiện: Máy xạ trị gia tốc ELEKTA Axesse của Anh.

Chỉ tiêu nghiên cứu và cách đánh giá

Đặc điểm bệnh nhân, lâm sàng, cận lâm sàng.

Phân giai đoạn bệnh theo TNM: Theo Tổ chức Chống ung thư Quốc tế UICC 2002.

Phác đồ điều trị; Hóa xạ đồng thời.

+ Đặc điểm xạ trị: Kỹ thuật IMRT, tổng liều 70Gy trong 33 - 35 phân liều.

+ Đặc điểm hóa trị: Cisplatin (4 - 6 chu kỳ).

* Cisplatin 30mg/m² diện tích da bề mặt cơ thể truyền tĩnh mạch vào ngày thứ 4 mỗi tuần, trong 4 - 6 tuần. Xạ trị được tiến hành 2 giờ sau khi bắt đầu truyền Cisplatin.

Đánh giá đáp ứng: 3 tháng sau khi kết thúc điều trị. Tiêu chuẩn đáp ứng theo RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors)^[8]:

Theo dõi và đánh giá độc tính: Đánh giá độc tính cấp theo CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)^[7] và độc tính muộn của xạ trị theo RTOG/ EORTC^[9].

Xử lý số liệu

Xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ

Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	n	%
Tuổi	48,09 ± 13,32 (19 - 77)	
Giới		
Nam	25	75,8
Nữ	8	24,2
Mô Bệnh học		
Ung thư biểu mô không biệt hóa	27	81,8
Vị trí khối u		
Thành bên	20	60,6
Thanh sau trên	13	39,4
Đại thể		
Sùi	27	81,8
Loét	1	3,0
Thâm nhiễm	3	9,1
Phối hợp	2	6,1

Phân giai đoạn		
Khối u (T)		
T1	2	6,1
T2	22	66,7
T3	6	18,2
T4	3	9,1
Hạch (N)		
N0	1	3,0
N1	10	30,3
N2	20	60,6
N3b	2	6,1
Giai đoạn		
II	9	27,3
III	19	57,6
IVA	3	9,1
IVB	2	6,1

Kết quả điều trị

Đặc điểm điều trị

Bảng 2. Sự tuân thủ phác đồ

Đặc điểm bệnh nhân	n	%
Tổng liều: 70Gy		
Số phân liều/ Kỹ thuật		
33/SIB	28	84,8
35/SEQ	5	15,2
Chu kỳ hóa trị		
4	9	27,3
5	6	18,2
6	18	54,5

Đánh giá đáp ứng

Bảng 3. Đáp ứng chung cho cả u và hạch

Kết quả	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	27	81,8
Đáp ứng một phần	6	18,2
Tổng	33	100,0

Đánh giá độc tính

Độc tính cấp huyết học

Bảng 4. Độc tính cấp huyết học

Độc tính	ĐỘ 0	ĐỘ 1	ĐỘ 2	ĐỘ 3	ĐỘ 4	
Giảm bạch cầu	n	23	4	6	0	0
	%	69,7	12,1	18,2	0	0
Giảm bạch cầu hạt	n	26	5	2	0	0
	%	78,8	15,2	6,1	0	0
Giảm Hb	n	11	17	5	0	0
	%	33,3	51,5	15,2	0	0
Giảm tiểu cầu	n	30	3	0	0	0
	%	90,9	9,1	0	0	0
SGOT	n	31	1	1	0	0
	%	93,9	3,0	3,0	0	0
SGPT	n	31	1	1	0	0
	%	93,9	3,0	3,0	0	0
Creatinin (mmol/l)	n	33	0	0	0	0
	%	100,0	0	0	0	0

Độc tính cấp ngoài huyết học

Bảng 5. Độc tính cấp ngoài huyết học

Độc tính	ĐỘ 0	ĐỘ 1	ĐỘ 2	ĐỘ 3	ĐỘ 4	
Viêm da	n	0	16	16	1	0
	%	0	48,5	48,5	3,0	0
Viêm niêm mạc miệng	n	0	5	27	2	0
	%	0	15,2	78,8	6,1	0
Khô miệng	n	0	16	17	0	0
	%	0	48,5	51,5	0	0
Nôn mửa	n	26	4	3	0	0
	%	78,8	12,1	9,1	0	0
Sụt cân	n	0	14	19	0	0
	%	0	42,4	57,6	0	0

Độc tính muộn

Bảng 6. Độc tính muộn

Độc tính	Mức độ độc tính				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Khô miệng	0	25 (75,8)	6 (18,2)	2 (6,1)	0
Xơ hóa da cổ	0	26 (78,8)	7 (21,2)	0	0
Khít hàm	0	31 (93,9)	2 (6,1)	0	0
Hoại tử xương hàm	0	0	0	0	0

BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân

Tỷ lệ Nam: Nữ là 3: 1. Tuổi trẻ nhất gặp trong nghiên cứu là 19 và cao nhất là 77 tuổi, tuổi trung bình là 48,09 ± 13,32. Kết quả của chúng tôi về tỉ lệ giữa nam và nữ phù hợp với thống kê của các tác giả Nguyễn Xuân Hùng và cộng sự^[1], Đặng Huy Quốc Thịnh^[2].

Vị trí xuất phát của khối u là từ thành bên (60,6%) và thành sau trên (39,4%), phù hợp với nghiên cứu của tác giả Ngô Hữu Thuận: thành bên (66,7%), thành sau trên (33,3%)^[3].

Đại thể khối u cho thấy, thể sùi chiếm đa số (81,8%), thể thâm nhiễm 9,1%, thể loét 3% và thể phối hợp 6,1%. Phần lớn các đặc điểm về khối u ở vòm họng trong nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nghiêm Đức Thuận^[4]. Về mô bệnh học trong nghiên cứu này type 3 - WHO chiếm tỉ lệ 81,8%, so sánh với tác giả Nguyễn Xuân Hùng (type 3: 90,2%)^[1] thì kết quả cũng rất phù hợp: mô học type 3 bao giờ cũng chiếm đa số.

Về giai đoạn khối u, T2 chiếm đa số với tỉ lệ 66,7%. Kế đến T3, T4, T1 chiếm tỉ lệ lần lượt là 18,1%, 9,1% và 6,1%. So sánh với tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh, u giai đoạn T3 và T4 có tỉ lệ lần lượt là 47,9%, 21,5%, u ở giai đoạn T2 có tỉ lệ là 24,8%, T1 chiếm tỉ lệ 5,8%^[2].

Đối với giai đoạn của hạch, N2 và N1 là cao nhất lần lượt chiếm tỉ lệ 60,6% và 30,3%, tiếp đến là N3b chiếm tỉ lệ 6,1% và N0 chiếm tỉ lệ 3,0%. Tỉ lệ hạch N2 trong nghiên cứu này tương đương với các tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh (62,8%), Ngô Hữu Thuận và cộng sự (66,7%)^[2,3].

Về giai đoạn bệnh, chủ yếu bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn III chiếm tỷ lệ 57,6%. Giai đoạn IIB,

IVA, IVB chiếm tỉ lệ lần lượt là 27,3%, 9,1% và 6,1%. Số liệu cho thấy phần lớn bệnh nhân đã ở giai đoạn rất tiến triển tại thời điểm chẩn đoán và điều trị.

Đặc điểm điều trị và đáp ứng

Tất cả bệnh nhân đều nhận đủ liều 70Gy vào u và 50Gy vào hạch, tuy nhiên do kỹ thuật phân liều nên số bệnh nhân được xạ trị theo kỹ thuật phân liều SIB (simultaneous integrated boost: phát xạ bổ sung đồng thời) chiếm tỉ lệ 84,8% (33 buổi) so với kỹ thuật phân liều SEQ (Sequential: phát xạ liên tục) chiếm tỉ lệ 15,2% (35 buổi). Theo Songthong, không có sự khác biệt về đáp ứng u, độc tính và thời gian sống còn giữa hai kỹ thuật phân liều SEQ-IMRT và SIB-IMRT^[5].

Trong khí đó, ghi nhận sự tuân thủ phác đồ hóa trị đồng thời cho thấy số bệnh nhân hoàn tất đủ 6 chu kỳ Cisplatin là 18/33 trường hợp chiếm tỉ lệ 54,5%, có 6 bệnh nhân nhận 5 chu kỳ Cisplatin chiếm tỉ lệ 18,2% và 9 bệnh nhân nhận 4 chu kỳ Cisplatin chiếm tỉ lệ 27,3%. Nguyên nhân chủ yếu khiến cho bệnh nhân không thể nhận đủ 6 chu kỳ Cisplatin là do độc tính cấp trên huyết học và độc tính cấp trên da, niêm mạc, hệ tiêu hóa.

Có 27 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn cả u và hạch (chiếm tỉ lệ 81,8%) và 6 bệnh nhân đáp ứng một phần (chiếm tỉ lệ 18,2%), tương tự như kết quả của Anussara Songthong (các tỉ lệ lần lượt là 82,2%, 17,8%)^[5]. Một số tác giả nước ngoài khi so sánh giữa xạ trị 2D, 3D, IMRT thì nhận thấy rằng kết quả đáp ứng u và hạch cũng tương tự như nhau^[9].

Độc tính

Độc tính huyết học chủ yếu là độ 1, độ 2 và không có trường hợp nào độ 3, độ 4. Nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đều nhận định: mức độ độc tính cấp trên huyết học của hoá xạ trị đồng thời đều ở mức độ thấp, chủ yếu là độ 1 - 2, không có độc tính huyết học nào ở độ 3 - 4, có thể chấp nhận được và có thể thực hiện đại trà mà không ảnh hưởng tới sức khoẻ của người bệnh^[1,2,5]. Độc tính cấp trên sinh học cho thấy suy chức năng gan ở độ 1 độ 2 lần lượt là 3,0% và 3,0%, không có độc tính độ 3, độ 4. Không có độc tính cấp trên chức năng thận. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy mức độ độc tính trên gan và thận thường ở độ 1, độ 2, rất hiếm khi ở độ 3, không có mức độ 4^[5].

Về độc tính cấp ngoài huyết học, hầu hết các biến chứng viêm da, viêm niêm mạc miệng, khô miệng đều ở độ 1 và độ 2. Độ 3 chiếm tỉ lệ thấp (viêm da độ 3: 3,0%, viêm niêm mạc miệng độ 3: 6,1%), không có độ 4. Có 2 bệnh nhân bị viêm niêm mạc miệng độ 3 phải dừng xạ trị, được điều trị tích cực bằng thuốc chống bỏng niêm mạc EASYEF (thuốc chứa thành phần hoạt chất Nepidermin) nên

sau 3 - 5 ngày phục hồi về độ 2 và tiếp tục xạ trị. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cũng có chung nhận định là tình trạng viêm da, viêm niêm mạc miệng và khô miệng chủ yếu là độ 2, độ 3 chiếm tỉ lệ thấp, hầu như không có độ 4^[2,5]. Ngoài ra, một số biến chứng khác như nôn mửa, khô miệng, sút cân cũng đều ở độ 1 và độ 2, tương đương với các nghiên cứu khác^[1,2]. Tình trạng khô miệng, viêm niêm mạc miệng, mệt mỏi chán ăn kết hợp với nôn làm tình trạng dinh dưỡng giảm sút dẫn đến sút cân. Tỉ lệ sút cân trong nghiên cứu của chúng tôi là độ 1, độ 2 chiếm tỉ lệ lần lượt là 42,4%, 51,3%. Nhìn chung, tỉ lệ độc tính trên da, niêm mạc miệng, hệ tiêu hóa có thể chấp nhận được trong phác đồ điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời với xạ trị điều biến liều.

Độc tính muộn được chúng tôi đánh giá từ tháng thứ sáu sau điều trị, theo hệ thống phân loại biến chứng muộn do xạ trị của RTOG/ EORTC^[6] và ghi nhận các độc tính muộn bao gồm: khô miệng, xơ hóa da, khít hàm và hoại tử xương hàm. Khô miệng chủ yếu gặp độ 1 (75,8%) và độ 2 (18,2%), độ 3 chiếm tỉ lệ thấp (6,1%). Nhiều nghiên cứu của các tác giả khác cho kết quả cũng tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Wang Jianhua và cộng sự đánh giá độc tính muộn cho 138 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ trị điều biến liều nhận thấy khô miệng độ 3 chiếm tỉ lệ 11,63%^[11]. Hoặc trong nghiên cứu của tác giả Pan Xing Bin cho thấy khô miệng độ 1 là 71,83%, độ 2 là 18,31%, không có độ 3 và độ 4^[9]. Tình trạng xơ hóa da vùng chiếu xạ tại cổ cũng thường gặp trên lâm sàng, đa số ở mức độ 1 và 2, nếu gặp độ 3 và độ 4 thì bệnh nhân bị ảnh hưởng đến vận động vùng cổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, xơ hóa da vùng cổ chủ yếu gặp độ 1 (78,8%) và độ 2 (21,2%), không gặp độ 3, độ 4. Nghiên cứu của Pan Xin Bin và cộng sự cho thấy xơ hóa da vùng cổ độ 1 chiếm tỉ lệ 77,46%, độ 2 chiếm tỉ lệ 14,08%, không có độ 3 và độ 4^[9]. Trong quá trình xạ trị, vùng chiếu xạ bao gồm luôn cả khớp thái dương hàm nên ảnh hưởng đến sự vận động của khớp này, hậu quả là bệnh nhân há miệng khó khăn, trên lâm sàng chúng tôi hay gặp tình trạng há miệng khó khăn sau xạ trị, ảnh hưởng đến ăn uống của người bệnh. Tại thời điểm đánh giá sau 6 tháng điều trị, chúng tôi ghi nhận tình trạng khít hàm độ 1 chiếm tỉ lệ 93,9%, độ 2 chiếm tỉ lệ 6,1%, không có độ 3 độ 4. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với tác giả Pan Xin Bin và cộng sự (độ 0: 11,26%, độ 1: 84,51%, độ 2: 4,23%)^[9]. Trong nghiên cứu này không ghi nhận trường hợp nào bị hoại tử xương hàm. Theo nhiều nghiên cứu của các tác giả thì tình trạng hoại tử xương hàm sau điều trị rất hiếm gặp, nếu gặp thì chiếm tỉ lệ rất thấp^[5].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy các đặc điểm bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tương tự như các nghiên cứu trong và ngoài nước. Kết quả điều trị bằng phác đồ hóa - xạ trị đồng thời cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung tại u và hạch đạt 100% trong đó 81,8% đáp ứng hoàn toàn. Phần lớn bệnh nhân không gặp độc tính cấp trên huyết học. Độc tính cấp ngoài huyết học chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Độc tính muộn bao gồm khô miệng, xơ hóa da vùng cổ và khít hàm, chủ yếu độ 1 và độ 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Xuân Hùng, Phạm Nguyên Tường, Đặng Thanh, Võ Lâm Phước (2015), "Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng bằng hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện Trung ương Huế", Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam, Số 1, tr. 37 - 43.
2. Đặng Huy Quốc Thịnh (2010), "Lợi ích và độc tính cấp của hóa - xạ trị đồng thời với cisplatin mỗi tuần trong ung thư vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng", Tạp chí Y học TPHCM, Tập 14, Số 4, tr 167 - 172.
3. Ngô Hữu Thuận và CS (2016), "Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu trong chẩn đoán ung thư vòm họng", Kỷ yếu hội nghị khoa học Tai Mũi Họng toàn quốc lần thứ XIX, tr. 27 - 34.
4. Nghiêm Đức Thuận (2013), "Đặc điểm lâm sàng ung thư vòm họng", Tạp chí Y Học Thực Hành (866), tr.124 - 128.
5. Anussara Songthong (2015), "Efficacy of intensity-modulated radiotherapy with concurrent carboplatin in nasopharyngeal carcinoma", Radiol Oncol 49(2), pp. 155 - 162.
6. Cox James D et al (1995), "Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the european organization for research and Treatment of cancer (EORTC)", Radiation Oncology, Vol. 3, pp.1341 - 1346.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) Publish Date: August 9, 2006.
8. Eisenhauer E.A et al (2009), "New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)", European journal of cancer, Vol 45, pp. 228 - 247.
9. Pan Xin-Bin, Chen Kai-Hua et al (2017), "Comparison of the efficacy between intensity-modulated radiotherapy and two-dimensional

- conventional radiotherapy in stage II nasopharyngeal carcinoma”, *Oncotarget*, Vol. 8, (No. 44), pp: 78096 - 78104.
10. Suzina S A H (2003), “Clinical Presentation of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma”, *Med J Malaysia* Vol 58 No 4, pp. 539 - 545.
 11. Wang Jianhua et al (2012), “Failure patterns and survival in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation in Northwest China: A pilot study”, *Radiation Oncology*, vol 7, pp. 1 - 7.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA XẠ PHẪU DAO GAMMA QUAY TRONG ĐIỀU TRỊ ĐAU DÂY V NGUYÊN PHÁT TẠI TRUNG TÂM Y HỌC HẠT NHÂN VÀ UNG BƯỚU, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

ĐOÀN XUÂN TRƯỜNG¹, MAI TRỌNG KHOA², LÊ VĂN THÍNH³, PHẠM CẨM PHƯƠNG⁴,
NGUYỄN QUANG HÙNG⁵, PHẠM VĂN THÁI¹, VƯƠNG NGỌC DƯƠNG⁵

TÓM TẮT

Đau dây V nguyên phát là một trong những nguyên nhân đau nửa mặt phổ biến nhất ở lứa tuổi trung niên, cơn đau rất khó chịu ảnh hưởng nghiêm trọng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Bệnh thường kháng điều trị nội khoa. Xạ phẫu đau dây V nguyên phát bằng dao gamma quay được áp dụng từ năm 2009. Nguyên lý của phương pháp là chùm tia bức xạ gamma hội tụ chiếu vào gốc dây thần kinh số V, làm gián đoạn tín hiệu cảm giác từ vùng da mặt lên trung tâm cảm giác ở vỏ não. Mục đích của xạ phẫu để cắt cơn đau và duy trì cảm giác hết đau mà không phải dùng thuốc.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và an toàn của phương pháp xạ phẫu dao gamma quay điều trị đau dây V nguyên phát bằng dao gamma quay.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu: 60 bệnh nhân chẩn đoán xác định là đau dây V nguyên phát. Tất cả đã điều trị nội khoa và không hết đau khi dùng thuốc. 12 bệnh nhân có bất thường xung đột thần kinh mạch máu, 4 trong số bệnh nhân này đã trải qua phẫu thuật giải chèn ép mạch máu.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả cắt ngang và theo dõi dọc.

Kết quả nghiên cứu:

1. Tuổi và giới của bệnh nhân nghiên cứu: 38/60 (63,3%) bệnh nhân là nữ giới, tuổi thấp nhất là 27, cao nhất là 82, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 66.

2. Mức độ đau trước khi xạ phẫu: 100% bệnh nhân đau rất nghiêm trọng và không đáp ứng với thuốc (rất đau, không đáp ứng hoàn toàn với thuốc nhóm carbamazepine kết hợp với gabapentin). Hầu hết bệnh nhân khởi phát đau nhánh V3. Thời gian khởi phát bệnh từ 1 đến 5 năm.

3. Liều và cách thức xạ phẫu: thấp nhất là 50Gy, cao nhất là 90Gy, trung bình: 76Gy. Xạ phẫu bằng duy nhất một shot 4mm vào gốc dây V cùng bên đau, vị trí thoát ra khỏi cầu não.

4. Kết quả điều trị: Sau điều trị **5 tháng đến 95 tháng (trung bình là 30 tháng)**, kiểm soát đau được 57/60 bệnh nhân, 40/60 bệnh nhân (66,7%) bệnh nhân dùng được thuốc (BNI-I: 36 bệnh nhân BNI-I: Hết đau hoàn toàn, không dùng thuốc, 13 bệnh nhân BNI-II: thỉnh thoảng đau, không dùng thuốc) và 8 bệnh nhân BNI-IIIa (thỉnh thoảng đau, đáp ứng với thuốc).

5. Tính an toàn. Tác dụng không mong muốn: 5 bệnh nhân (5,1%) có biểu hiện tê bì nửa mặt, giảm cảm giác nông nửa mặt cùng bên.

Kết luận: Xạ phẫu điều trị đau dây V nguyên phát bằng dao gamma quay là một phương pháp không xâm lấn, an toàn, kiểm soát được cơn đau, tái phát thấp, ít tác dụng phụ.

¹ Đại học Y Hà Nội

² GS.TS. Trưởng Đơn vị gen - Tế bào gốc, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

³ Khoa Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai

⁴ PGS.TS. Giám đốc Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai,

Phó Đơn vị gen - Tế bào gốc - Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

⁵ Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

ABSTRACT

**Long - term safety and efficacy of Rotating Gamma Knife surgery
in 60 Idiopathic trigeminal neuralgia patients study****Objective:**

Rotating Gamma Knife surgery (RGKS) is one of the surgical alternatives for the treatment of drug-resistant trigeminal neuralgia (TN). This study aims to evaluate the safety and efficacy of RGKS on patients with TN in Nuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai hospital.

Methods:

Between 1/2010 and 6/ 2019, 60 patients presenting with TN were treated using RGKS. The frequency and severity of pain, as well as trigeminal nerve function, were evaluated before GKS and regularly thereafter. Radiosurgery using the Rotating Gamma Knife was performed with the help of MRI. A single 4 - mm isocenter was positioned in the root of the trigeminal nerve (retrogasserian target). A median maximum dose of 74,8Gy (range 50 - 90Gy) was prescribed.

Results:

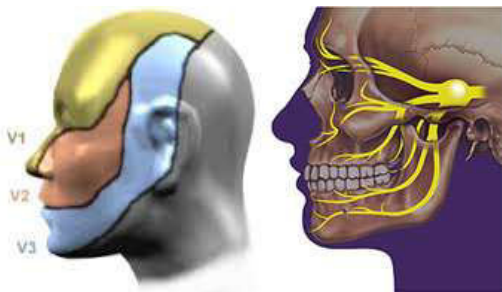
The safety and efficacy are reported for 60 patients with medically refractory Idiopathic TN who were never previously treated by GKS and had a follow-up of at least 1 month. The median age in this series was 66 years (range 27 - 82 years). The median follow-up period was 30 months (range 1 - 90 months). Overall, 52 patients (86,7%) were initially pain free in a median time of 3 months. The hypesthesia actuarial rate at 8 years was reported in only 5 patients (8,3%).

Conclusions:

Retrogasserian RGKS proved to be safe and effective in the long term and in almost of patients.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dây thần kinh số năm (còn gọi là dây thần kinh sinh ba hay dây thần kinh tam thoa - Trigeminal nerve) là một dây thần kinh lớn nhất trong số các dây thần kinh sọ não, có chức năng cảm giác trong khuôn mặt và một số chức năng vận động cơ cắn và nhai. Mỗi dây thần kinh số năm xuất phát từ mỗi nhân dây V (còn gọi là nguyên ủy) ở cầu não. Nó có ba nhánh: Nhánh thần kinh mắt (V1), các nhánh thần kinh hàm trên (V2) và nhánh thần kinh hàm dưới (V3). Các dây thần kinh mắt và hàm trên là hoàn toàn cảm giác. Các dây thần kinh hàm dưới có chức năng hỗn hợp vận động và cảm giác. Nguồn gốc nhân vận động từ cầu não, trong khi bộ phận cảm giác có nguồn gốc từ vỏ não thùy đỉnh.



Hình 1. Dây V gồm 3 nhánh V1, V2, V3 chi phối cảm giác 3 vùng riêng biệt của mặt.

Đau dây thần kinh số V nguyên phát (Trigeminal Neuralgia: TN) là một trong những nguyên nhân gây đau vùng mặt hay gặp nhất. Căn đau rất khó chịu ảnh hưởng rất nghiêm trọng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nguyên nhân phổ biến là **“xung đột thần kinh mạch máu”** nghĩa là dây thần kinh số V bị mạch máu vùng thân nền chèn ép. Một số phương pháp điều trị phổ biến hiện nay gồm 4 nhóm là: dùng thuốc, phẫu thuật mở hộp sọ giải chèn ép mạch máu - thần kinh, can thiệp tiêm cồn vào nhánh của dây V, phá hủy hạch Gasseria hoặc gốc rễ dây V bằng cồn, sóng cao tần và xạ phẫu. Xạ phẫu là một phương pháp điều trị đau dây V mà can thiệp tối thiểu. Nguyên lý của phương pháp này là sử dụng liều cao năng lượng của tia bức xạ chiếu tập trung vào gốc dây V hoặc hạch gasseria. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu bệnh viện Bạch Mai đã ứng dụng thành công hệ thống dao gamma quay phát tia gamma từ nguồn đồng vị Cobalt 60 điều trị đau dây V nguyên phát.

Mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi là: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Xạ phẫu dao gamma quay trong điều trị đau dây V nguyên phát tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

Một số nét tổng quan về đau dây V nguyên phát

Theo định nghĩa của Hiệp hội Đau đầu Quốc tế năm 2003, đau dây V là những cơn đau xảy ra ở khu vực chi phối của một hoặc nhiều nhánh của dây thần kinh số V. Cơn đau thường xảy ra một bên, có tính chất đột ngột, đau dữ dội, đau nhói, như dao đâm, như điện giật, cơn ngắn dưới một phút, hay tái phát. Bệnh gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Ở Mỹ, ước tính có khoảng 1,7 triệu người mắc, với tỷ lệ 4 - 5/100.000 người dân. Độ tuổi thường mắc từ 50 đến 70 tuổi, gặp ít ở những người trẻ. Tỷ lệ đau dây V tăng dần theo độ tuổi, tỷ lệ mắc ở nam/nữ là 2/1.

Chẩn đoán đau dây V chủ yếu dựa vào hồi bệnh và khám lâm sàng. Điều trị đau dây V nguyên phát có nhiều phương pháp: bằng thuốc, phẫu thuật, phong bế thần kinh. Bệnh đáp ứng ban đầu với các thuốc kháng động kinh nhóm carbamazepine khá tốt, tuy nhiên theo thời gian bệnh nhân có xu hướng kháng thuốc đơn trị và sau đó kháng đa trị liệu. Các phương pháp can thiệp phá hủy dây V qua da và phẫu thuật giải chèn ép mạch máu đã được áp dụng từ lâu trên thế giới và Việt Nam. Các phương pháp can thiệp xâm lấn cho kết quả kiểm soát cơn đau khá tốt, tuy nhiên những phương pháp này có thể gây ra một số biến chứng nhiễm trùng, gây mê, dò dịch não tủy...

Xạ phẫu (Radiosurgery) là sử dụng chùm tia bức xạ tập trung chiếu vào gốc (rễ) dây thần kinh sinh ba trong hố sau thoát ra từ cầu não hoặc chiếu vào hạch Gasseria mà không làm tổn hại các mô xung quanh hoặc mạch máu. Tác dụng của tia bức xạ làm gián đoạn các tín hiệu đau lên não nhằm mục đích là cắt cơn đau. Xạ phẫu định vị điều trị đau dây V nguyên phát có thể được thực hiện bằng công nghệ xạ phẫu Gamma Knife (Gamma Knife RadioSurgery: GKRS), CyberKnife.

Ở Việt Nam, đã có một số công trình nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị đau dây V vô căn bằng các phương pháp như nhiệt đông lạnh, phẫu thuật giải chèn ép mạch máu, triệt hạch qua da của các tác giả Đồng Văn Hệ, Vũ Văn Nho, Bùi Văn Giang...

Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu bệnh viện Bạch Mai ứng dụng hệ thống dao Gamma quay của Hoa Kỳ điều trị bệnh đau dây V nguyên phát.

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

60 bệnh nhân được chẩn đoán xác định đau dây V nguyên phát, điều trị bằng phương pháp xạ phẫu dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu Bệnh viện Bạch Mai. Các bệnh nhân

đã được điều trị nội khoa bằng thuốc kháng động kinh nhóm Carbamazepine và phối hợp các thuốc khác nhưng không cắt được cơn đau hoàn toàn hoặc đã trải qua phẫu thuật giải chèn ép mạch máu. 4 bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật giải chèn ép mạch máu.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang và theo dõi dọc.

Các bước tiến hành

Tất cả các bệnh nhân được khám lâm sàng thần kinh, chụp cộng hưởng từ não, xét nghiệm hóa sinh máu, khám chuyên khoa răng hàm mặt, tai mũi họng.

Quy trình xạ phẫu

- + Cố định đầu bằng khung cố định chuyên biệt.
- + Chụp mô phỏng dây V bằng máy cộng hưởng từ 1,5 Tesla.
- + Lập kế hoạch xạ phẫu: nhóm lập kế hoạch xạ phẫu gồm có bác sỹ chuyên khoa xạ trị, thần kinh, kỹ sư xạ trị và vật lý y học.

Theo dõi sau điều trị: Đánh giá triệu chứng cơ năng và thực thể hàng tháng trong 3 tháng đầu, 3 tháng một lần thời gian tiếp theo, chụp MRI sau xạ phẫu 1 năm, 2 năm, 3 năm.

Sử dụng thang điểm đánh giá đau của Viện Thần kinh Barrow (BNI- BARROW NEURO INSTITUTE):

- BNI I: Không đau, không cần thuốc.
- BNI II: Hiếm khi đau, không cần thuốc.
- BNI III: thỉnh thoảng có cơn đau, kiểm soát với thuốc.
- BNI IV: Thỉnh thoảng có cơn đau, không được kiểm soát bằng thuốc.
- BNI V: Đau đớn, không thuyên giảm với thuốc.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1/ 2010 đến tháng 6/ 2019.

Thiết bị xạ phẫu: Hệ thống dao gamma quay (Rotating gamma knife: RGK) do Mỹ sản xuất năm 2007.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Tuổi và giới của bệnh nhân**

58 bệnh nhân trong nghiên cứu, gồm 22 nam và 38 nữ, tuổi trung bình là 66, tuổi cao nhất là 82, tuổi thấp nhất là 27.

Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Các nhánh đau của dây V

Nhánh đau	Trường hợp
V ₂	5
V ₃	10
V ₂ , V ₃	27
V ₁ , V ₂	4
V ₁ , V ₂ , V ₃	14

Nhận xét: Đa số bệnh nhân khởi phát đau từ nhánh V₃, sau đó lan lên đau vùng rộng hơn.

Bảng 2. Mức độ đau của bệnh nhân trước xạ phẫu theo phân độ BNI

Mức độ đau	Số bệnh nhân
BNI - I	0
BNI - II	0
BNI - III	0
BNI - IV	15
BNI - V	45
Tổng	60

Nhận xét: Trước khi xạ phẫu, tất cả bệnh nhân đều biểu hiện đau rất nghiêm trọng với mức độ BNI - IV và BNI - V (Đau không thể kiểm soát bằng thuốc).

Bảng 3. Tiền sử phẫu thuật giải ép mạch máu

Tiền sử phẫu thuật	Số bệnh nhân
Có	4
Không	56
Tổng	60

Bảng 4. Liều xạ phẫu

Liều xạ phẫu (100%)	Trường hợp
50Gy	1
60Gy	6
64Gy	3
66Gy	3
70Gy	12
72Gy	4
74Gy	2
80Gy	10
84Gy	17
90Gy	2
Liều trung bình: 74,8Gy (100%)	

Nhận xét: Liều xạ phẫu trung bình là 74,8Gy, liều cao nhất là 90Gy, thấp nhất là 50Gy.

Bảng 5. Mức độ giảm đau sau xạ phẫu 3 tháng theo thang điểm BNI

Thang điểm	Trước điều trị	Sau điều trị
BNI - I	0	36 (60%)
BNI - II	0	16 (26,7%)
BNI - III	0	8 (13,3%)
BNI - IV	15 (26%)	0
BNI - V	45 (74%)	0

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân hết đau và giảm đau không cần dùng thuốc (86,7%).

Bảng 6. Tác dụng không mong muốn sau xạ phẫu

Biểu hiện	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Giảm phản xạ giác mạc	5/60	8,3
Yếu cơ nhai	5/60	8,3
Tê nửa mặt	5/60	8,3

Nhận xét: 5/60 (8,3%) bệnh nhân có biểu hiện: tê bì nửa mặt, yếu cơ nhai cùng bên.

BÀN LUẬN

Đặc điểm tuổi và giới của bệnh nhân

Theo báo cáo của nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, bệnh đau dây V nguyên phát thường xảy ra ở trên tuổi trung niên. Bệnh hiếm gặp ở người trẻ.

60 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều là người trưởng thành và cao tuổi, tuổi thấp nhất là 27, cao nhất là 82, trong đó 22 bệnh nhân nam, 38 bệnh nhân nữ.

Tác giả Đồng Văn Hệ nghiên cứu trên 89 bệnh nhân, tuổi thấp nhất là 35, cao nhất là 82, tuổi trung bình là 52, trong đó 54 bệnh nhân là nữ^[2]. Theo tác giả Vũ Văn Nho nghiên cứu 410 bệnh nhân thấy nữ gặp nhiều hơn nam, tuổi thấp nhất là 20, cao nhất là 75, độ tuổi thường gặp từ 50 - 60^[3].

Jason Shehan nghiên cứu trên 136 bệnh nhân đau dây V thấy có 60 bệnh nhân nam, 76 bệnh nhân nữ, tuổi trung bình là 68^[8]. Tulea và cộng sự xạ phẫu Gamma knife 497 bệnh nhân, tuổi từ 28 - 93, tuổi trung bình là 68,3 năm^[6].

Biểu hiện lâm sàng

Chẩn đoán bệnh đau dây V bằng hỏi bệnh và thăm khám lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều có thời gian khởi phát bệnh kéo dài trên 1 năm, có bệnh nhân bệnh kéo dài tới 12 năm. Hầu hết bệnh nhân kháng trị nội khoa.

Vì vậy, các bệnh nhân có cơn đau dây V điển hình. Bệnh nhân mô tả là cảm giác đau dữ dội từng cơn ở nửa mặt theo vùng của dây V chi phối. Cơn đau khởi phát đột ngột, hay xảy ra ban ngày, thời gian cơn đau ngắn dưới một phút. Cảm giác đau theo bệnh nhân mô tả như dao đâm, như kim châm, bỏng rát, từng cơn đau ngắn như điện giật. Tất cả bệnh nhân đều thấy cơn đau ảnh hưởng trầm trọng tới cuộc sống vì cơn hay xuất hiện liên quan các hoạt động: vệ sinh răng miệng, rửa mặt, ăn uống, gió thổi. Về nhánh tổn thương của dây V, hầu hết bệnh nhân có biểu hiện đau xuất phát nhánh V3, về lâu dài cơn đau lan lên trên vùng V2 và cuối cùng là đau toàn bộ nửa mặt cùng bên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước trên một số lượng lớn bệnh nhân.

Theo tác giả Đồng Văn Hệ, đau dây V phải gặp 55,4%, 3 bệnh nhân đau cả hai bên, tỷ lệ đau ở các nhánh V3, V2 tương ứng là 48,2%, 42,1% và ở dây V1 gặp 11/89 bệnh nhân^[2]. Tác giả Vũ Văn Nho nghiên cứu trên 410 bệnh nhân thấy 291 bệnh nhân đau bên phải, tỷ lệ đau nhánh V3 là 30,7%^[3]. Sheehan nghiên cứu trên 136 bệnh nhân thấy tỷ lệ đau dây V theo khu vực nhánh V1, V2, V3 tương ứng là 6,9%, 28,4% và 23,3%^[8]. Các nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng tổn thương nhánh V1 đơn thuần rất ít gặp, chủ yếu là tổn thương nhánh V3 và phối hợp V2 và V3.

Kỹ thuật xạ phẫu

Đích điều trị của xạ phẫu dây V

Đích xạ phẫu trong điều trị TN có hai lựa chọn, sự lựa chọn theo một số trung tâm. Có thể xạ phẫu vào gốc của dây V ở mặt bên cầu não hoặc hạch gasseria.

Kondziolka và cộng sự xạ phẫu vào gốc của dây V, kết quả báo cáo rằng 58% bệnh nhân kiểm soát cơn đau, 94% báo cáo giảm đau^[9]. Sheehan và cộng sự xạ phẫu vào gốc dây V cho kết quả 34% bệnh nhân không đau và 70% giảm đau^[13]. Brisman và cộng sự, đã nghiên cứu phân tích biểu đồ thể tích liều trên dây thần kinh và thân não và cho rằng hiệu ứng bức xạ là gần với thân não^[12], trong nghiên cứu này, những bệnh nhân đã nhận được ít nhất 15Gy đến thân não có hiệu quả giảm đau. Marshall và cộng sự đã phân tích tác động của đích xạ phẫu trong việc giảm đau^[11], các tác giả nhấn mạnh rằng hiệu quả giảm đau được cải thiện khi đường đồng liều xạ phẫu được đặt gần não hơn. Phân tích của các tác giả cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả xạ phẫu giữa những bệnh nhân xạ phẫu vào gốc dây V với nhóm bệnh nhân khác. Do đó, đích xạ phẫu vào gốc dây V được cho là hiệu quả nhất với phương pháp GKRS vì hiệu ứng bức

xạ ở vị trí này có tác dụng chuyển đổi từ các tế bào Schwann sang oligodendrocytes^[11].

Massager và cộng sự đã thực hiện GKRS mục tiêu xạ phẫu ở phía trước hạch và liều cao hơn^[16]. Trong nghiên cứu của họ, hết đau đã đạt được ở 68% bệnh nhân, trong khi giảm đau đáng kể là 83%^[10]. GZ. Massage và cộng sự, khuyến nghị nhắm mục tiêu vào dây thần kinh ở khoảng cách 5 đến 8mm từ thân não để cân bằng tối ưu giữa kiểm soát đau với liều xạ phẫu cao hơn và hạn chế các tác dụng phụ như rối loạn chức năng của dây V^[10]. Régis J, Tuleasca C và CS xạ phẫu vào rễ dây V cho 497 bệnh nhân đau dây V, kết quả là 91,75% bệnh nhân hết cảm giác đau sau 10 ngày^[6].

Tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều được xạ phẫu vào gốc dây V cùng bên đau, vị trí thoát ra khỏi cầu não.

Liều xạ phẫu

2007, Dhople A và cộng sự tại Trung tâm Maryland, Hoa Kỳ hồi cứu 35 bệnh nhân TN xạ phẫu gamma knife. Liều GKRS trung bình 75Gy (70 - 80Gy). Hiệu quả kiểm soát cơn đau: 72% hết đau với thời gian trung bình sau xạ phẫu 5,8 tuần (0 - 24). Thời gian hết hẳn đau trung bình là 14 tháng. Tác dụng phụ: 19% bệnh nhân tê bì mặt^[13]. Trung tâm Gamma knife San Diego (2006), nghiên cứu trên 263 bệnh nhân TN được điều trị bằng GKRS. Liều RT: 26 - 140Gy. Kết quả kiểm soát đau hoàn toàn trên nhóm TN điển hình 85%, trên nhóm TN không điển hình 46%. Liều RT trung bình: 97Gy. Tác dụng phụ: >50% tê mặt, thường thoáng qua. Kết quả kiểm soát cơn đau tốt hơn^[14].

Tại hội nghị ASTRO 2003, bệnh viện Northwest báo cáo kết quả hồi cứu 250 bệnh nhân, liều RT 76Gy, 87Gy, hoặc 98Gy. Kết quả: Kiểm soát cơn đau trong 6 tháng: 42% hết đau hoàn toàn, 33% một phần. Tái phát 18%, thời gian tái phát trung bình là 1,8 năm (0,5 - 6)^[16]. Nghiên cứu của Viện Thần kinh Barrow: (2002), Rogers CL và cộng sự hồi cứu 15 bệnh nhân chẩn đoán MS có biểu hiện TN, liều xạ phẫu 70 - 90Gy. Kết quả hồi cứu: 80% bệnh nhân hết đau hoàn toàn với thời gian trung bình: 56 ngày (1 - 157 ngày). Tác dụng phụ: 3/15 bệnh nhân tê bì mặt, tuy nhiên tất cả các bệnh nhân có rối loạn chức năng dây V sau xạ phẫu đều hết đau hoàn toàn. Năm 2000, các tác giả hồi cứu 54 bệnh nhân, thời gian theo dõi ít nhất 3 tháng. 41 bệnh nhân xạ phẫu liều 35Gy (50% đường đồng liều) và liều 40Gy cho 14 bệnh nhân. Xạ phẫu sử dụng shot 4mm. Kết quả báo cáo: Thời gian trung bình giảm đau: 15 ngày, hết đau là 63 ngày. 41% bệnh nhân có thể dùng thuốc^[18,19].

Hiệu quả điều trị


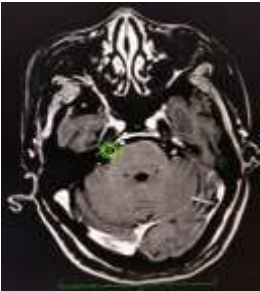
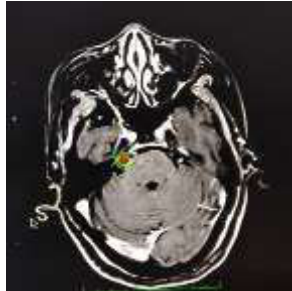



Mục đích của xạ phẫu là làm gián đoạn đường dẫn truyền cảm giác đau từ vùng mặt lên cầu não, tới trung tâm cảm giác trên đồi thị, lên vỏ não nhằm cắt hoặc hạn chế cường độ, tần số cơn đau cho người bệnh. Thời gian sau xạ phẫu của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi từ 1 tháng đến 90 tháng, thời gian theo dõi trung bình là 30 tháng. Trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu, triệu chứng đau giảm rõ rệt sau xạ phẫu 3-5 tháng, nhiều bệnh nhân sau xạ phẫu 2-4 tuần đã hết cảm giác đau. Bệnh nhân giảm hẳn cường độ đau từ mức độ không dùng thuốc và tần số cơn đau thưa (BNI - I, BNI - II). 52/60 bệnh nhân (86,7%) hết đau hoàn toàn, hoặc cơn đau rất thưa nhưng không phải dùng thuốc, số còn lại có phải dùng thuốc điều trị nhưng cường độ đau và tần số cơn đau đều giảm. Với liều xạ phẫu trung bình 74,8Gy, tỷ lệ bệnh nhân đạt BNI - I, BNI - II, BNI - III tương ứng là: 36/60, 16/60 và 8/60 bệnh nhân.

Tính an toàn của xạ phẫu với dao Gamma quay

Tất cả 60 bệnh nhân an toàn trong và sau khi xạ phẫu. Hầu hết bệnh nhân có cảm giác chóng mặt, buồn nôn sau xạ phẫu. Cảm giác khó chịu này sẽ mất hoàn toàn sau xạ phẫu 1 ngày. Sau 8 năm theo dõi, chúng tôi ghi nhận có 5 bệnh nhân có cảm giác tê bì mặt cùng bên xạ phẫu. Tác dụng phụ sau xạ phẫu dây V ít gặp, các biến chứng phổ biến được báo cáo trong một số y văn, nghiên cứu của nước ngoài là: mất cảm giác hoặc tê bì vùng mặt, yếu cơ mặt. Theo nghiên cứu của Dhople AA và cộng sự, có 6/102 bệnh nhân sau xạ phẫu Gamma bị tê bì mặt^[13]. Tác giả Kondziolka D, Lunsford LD (2010) và cộng sự nghiên cứu trên 503 bệnh nhân đau dây V bị kháng thuốc được điều trị bằng dao Gamma, với liều tối đa là 80Gy, kết quả 78% bệnh nhân hết cảm giác đau hơn 5 năm, chỉ có 53/503 bệnh nhân (10,5%) liệt mặt hoặc tê bì mặt^[9]. Theo Trong nghiên cứu của Régis J, Tuleasca C và CS chỉ có 3/497 trường hợp bị tê bì mặt và yếu cơ mặt^[6].

HÌNH ẢNH MINH HỌA

Bệnh nhân NG. THI. K.B 63 tuổi bị đau dây V nhánh hàm dưới (V3) bên phải hơn 3 năm. Bệnh nhân đã được điều trị nội khoa phối hợp nhiều loại thuốc nhưng không hết cơn đau, hay tái phát và mức độ đau càng ngày càng tăng, số cơn dày hơn, đau lan lên vùng V2 - 3. Bệnh nhân được xạ phẫu Gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai với liều 84Gy (100%). Sau xạ phẫu 10 ngày, bệnh nhân không còn biểu hiện đau và hiện không phải dùng thuốc.

<p><i>Hình ảnh dây V bên phải gián đoạn tín hiệu bởi động mạch tiểu não trên chèn vào.</i></p>	<p><i>Kế hoạch xạ phẫu: đường màu vàng là 50% liều. Đường màu xanh tương ứng 20 % (16Gy) an toàn với cầu não.</i></p>	<p><i>Đường màu đỏ tương ứng 100% liều xạ phẫu (84 Gy) vào góc dây V</i></p>
		
		
<p><i>Bệnh nhân trước khi thực hiện quy trình xạ phẫu</i></p>	<p><i>Bệnh nhân sau khi cố định đầu bằng khung định vị</i></p>	<p><i>Bệnh nhân sau xạ phẫu, tháo khung định vị</i></p>

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 58 bệnh nhân đau dây V nguyên phát, xạ phẫu bằng dao gamma quay, chúng tôi đưa ra những kết luận sau:

- Tuổi trung bình là 66, trẻ nhất là 27, cao tuổi nhất là 82. 38/60 bệnh nhân là nữ giới.

- Trước xạ phẫu tất cả bệnh nhân đều đau ở mức độ BNI - IV, V. Hầu hết đau xuất phát từ nhánh V3.

- Liều xạ phẫu trung bình là 74,8Gy, thấp nhất là 50Gy, cao nhất là 90Gy. Đa số bệnh nhân (77,6%) xạ phẫu với liều 70 - 90Gy.

- Thời gian theo dõi sau xạ phẫu trung bình là 30 tháng, ít nhất là 1 tháng, dài nhất là 90 tháng.

- Kết quả điều trị: Sau xạ phẫu, không còn bệnh nhân nào đau ở mức độ BNI - IV, V. Hầu hết cắt được cơn đau, không dùng thuốc hoặc giảm liều thuốc: 36 bệnh nhân BNI - I, 16 bệnh nhân BNI - II và 8 bệnh nhân BNI - IIIa.

- Tác dụng không mong muốn: 5/60 bệnh nhân (8,3%) có biểu hiện tê bì nửa mặt và yếu cơ nhai cùng bên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa và cs (2010).” Đánh giá kết quả điều trị 1200 bệnh nhân u não và bệnh lý sọ não bằng phương pháp xạ phẫu dao Gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai”. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, chuyên đề Ung bướu học. 4 (14), 604 - 614.
2. Đồng Văn Hệ:” Điều trị đau dây V bằng phẫu thuật giải phóng chèn ép mạch máu”. Y học thực hành số 8 năm 2009, trang 55 - 58.
3. Võ Văn Nho:” Điều trị đau dây thần kinh số V vô căn bằng phương pháp nhiệt đông tại hạch Gasser qua da”. Y học TP Hồ Chí Minh, tập 7, Phụ bản của số 4 - năm 2003. Trang 121 - 130.
4. J Olesen1, T J Steiner “The international classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II)”, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 808 - 811.
5. Chen, Lee: ”The measurement of pain in patients with trigeminal neuralgia”, Clinical neurosurgery, vol 57, chapter 19, pp130, 2010.
6. Régis J1, Tuleasca C “Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study”. J Neurosurg. 2016 Apr; 24 (4): 1079 - 87. Epub 2015 Sep.

7. L. Leksell, “Sterotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia,” ActaChirurgicaScandinavica, vol. 137, no. 4, pp. 311 - 314, 1971.
8. J. P. Sheehan, D. K. Ray, S. Monteith et al., “Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the impact of magnetic resonance imaging-detected vascular impingement of the affected nerve,” Journal of Neurosurgery, vol. 113, no. 1, pp. 53 - 58, 2010.
9. Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J, Kano H, Flannery TJ, Flickinger JC, Lunsford LD: “Gamma Knife stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia”, J Neurosurg. 2010 Apr; 112(4): 758 - 65.
10. Massager N, Lorenzoni J, Devriendt D, Desmedt F, Brotchi J, Levivier M. Gamma knife surgery for idiopathic trigeminal neuralgia performed using a far-anterior cisternal target and a high dose of radiation. J Neurosurg 2004; 100: 597 - 605.
11. Marshall K, Chan MD, McCoy TP, Aubuchon AC, Bourland JD, McMullen KP, et al. Predictive variables for the successful treatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery. Neurosurgery 2012; 70: 566 - 73.
12. Brisman R, Mooij R. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: Dose-volume histograms of the brainstem and trigeminal nerve. J Neurosurg 2000; 93 Suppl 3: 155 - 8.
13. Maryland 2007 (1996-2004) PMID 17467919 - "Efficacy and quality of life outcomes in patients with atypical trigeminal neuralgia treated with gamma-knife radiosurgery". (Dhople A, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Oct 1; 69 (2): 397 - 403. Epub 2007 Apr 30.).
14. San Diego Gamma Knife Center, 2006 NSA Abstract "Dose response of Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia and high-dose salvage of failed Gamma Knife surgery" (Ott K, Neurosurgical Society of America Abstract, 2006).
15. Washington University, 2005 PMID 16205107 - "Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the Washington University initial experience." (Drzymala RE, Stereotact Funct Neurosurg. 2005; 83 (4): 148 - 52.).
16. 2003 ASTRO Abstract "Gamma Knife Radiosurgery for Treatment of Trigeminal Neuralgia" (Mehta V, Abstract 21, 2003).
17. "Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: evaluating quality of life and treatment

- outcomes." (Petit JH, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jul 15; 56 (4):1147 - 53).
18. Barrow Neurologic Institute (2002). "Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis." (Rogers CL, J Neurosurg. 2002 Dec; 97 (5 Suppl): 529 - 32.).
19. "Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the initial experience of The Barrow Neurological Institute." Rogers CL et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jul 1; 47(4): 1013-9.

ỨNG DỤNG IN 3D MIẾNG BÙ MÔ TRONG XẠ TRỊ UNG THƯ ÂM HỘ

NGUYỄN THẾ HIỂN¹, PHẠM THỊ HỒNG ANH², TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH³,
ĐẶNG MINH TÂM⁴, PHAN THỊ PHƯƠNG MINH⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng quy trình tạo và kiểm chuẩn tấm bù mô in 3D dùng trong xạ trị.

Phương pháp: Chúng tôi xây dựng quy trình tạo và kiểm chuẩn tấm bù mô in 3D dùng trong xạ trị với máy in 3D dân dụng. Lập kế hoạch điều trị bằng phần mềm Eclipse nhiều trường hợp xạ trị có sử dụng tấm bù mô. Dữ liệu DICOM được chuyển đổi sang định dạng (STL) của phần mềm in 3D. In 3D bằng vật liệu sinh học PLA. Đo đạc các thông số HU, sai biệt về liều trên thực tế.

Kết quả: Giá trị HU xác định từ 110 - 130HU. Độ hở từ 1 - 5mm. Không ghi nhận biến chứng trên da cấp độ 3 - 4.

Kết luận: In 3D là giải pháp hiệu quả, thích hợp cho tạo tấm bù mô dùng trong xạ trị.

Từ khóa: Tấm bù mô in 3D, xạ trị.

Custom 3D printed bolus for radiation therapy in vulvar cancer

ABSTRACT

Background: To develop a clinical workflow and to commission the process of creating custom 3D printed boluses for radiation therapy.

Methods: We designed a workflow to create custom boluses using a commercial 3D printer.

Several test bolus's contours were designed. Treatment plans were created on Eclipse planning system following our institutional planning guideline. The DICOM file of the bolus contours were then converted to stereoLithography (STL) file for the 3D printer. The boluses were printed on a commercial 3D printer using polylactic acid (PLA) material. Custom printing parameters were optimized in order to meet the requirement of bolus composition.

Results: HU value is determined from 110 - 130HU. The distance (air gap) between the skin surface and 3D printing bolus is measured from 1 - 5mm. No complication was noted for grade 3 - 4 skin.

Conclusions: 3D printing provides a cost effective and convenient solution for patient – specific boluses in radiation therapy.

Keywords: 3D printing bolus, radiotherapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong xạ trị lâm sàng, vai trò chính của kỹ vật lý là đảm bảo rằng bệnh nhân nhận được đúng lượng bức xạ (tức là liều lượng) đến thể tích xạ trị theo quy định của bác sĩ xạ trị. Để thực hiện nhiệm vụ này, các kỹ sư vật lý phải hiểu rõ nhiều yếu tố ảnh hưởng

đến mức độ lan truyền và hấp thụ của bức xạ. Ngày nay, phần lớn các máy xạ trị đều sử dụng chùm tia photon năng lượng cao (MV). Đặc tính vật lý của các chùm tia X năng lượng cao này cho phép phân bố liều điều trị vào sâu bên trong cơ thể trong khi giảm liều tại sát bề mặt da. Tuy nhiên khi điều trị các bệnh lý bướu nằm sát hay xâm lấn bề mặt da thì

¹ BSCCKII. Phó Trưởng Khoa Xạ 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² TS. Chủ nhiệm Bộ môn Vật liệu, Đại học Sư phạm Kỹ thuật TP. HCM

³ TS.BS. Trưởng Khoa Xạ 2 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM,
Trưởng Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

⁴ KS. Khoa Kỹ thuật phóng xạ – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ Bác sĩ Khoa Xạ 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

đây lại chính là nhược điểm. Do đó vật liệu bù mô (bolus) được sử dụng nhằm mục đích điều chỉnh đường phân bố liều tối ưu hoá sát mặt da. Để phù hợp cho ứng dụng lâm sàng, vật liệu bù mô cần có các tính chất sau:

- Tương đương mô sinh học.
- Dễ tạo hình - cho phép bolus phù hợp với đường bao cơ thể của bệnh nhân.
- Ổn định tính chất vật lý qua các phân liều xạ trị.
- Không độc hại.
- Hiệu quả về mặt chi phí.

Trong thực tiễn lâm sàng, không phải lúc nào tấm vật liệu bù mô có sẵn lúc nào cũng luôn luôn phù hợp với bề mặt cơ thể bệnh nhân và hạn chế về chọn lựa độ dày tối ưu. Với sự phát triển của công nghệ tạo mẫu nhanh trong công nghiệp, công nghệ in 3D đã sớm được ứng dụng trong tạo hình tấm bù mô dùng trong lĩnh vực xạ trị. Vật liệu polyme sinh học PLA (polylactic acid) ngày càng phổ biến trong ứng dụng sản xuất tấm bù mô 3D khoảng 5 năm gần đây.

Mục đích của nghiên cứu này là xây dựng quy trình in 3D tấm bù mô và đánh giá sai số vật liệu PLA được in với quy trình in 3D được xây dựng bằng máy in 3D dân dụng. Để làm điều này, chúng tôi xây dựng kế hoạch điều trị ung thư âm hộ có sử dụng tấm bù mô bằng kỹ thuật 3D-CRT, IMRT, VMAT.

CƠ SỞ KHOA HỌC VÀ ỨNG DỤNG CỦA VẬT LIỆU BÙ MÔ (BOLUS)?

Nền tảng vật lý

Trong lịch sử ngành xạ trị, việc sử dụng vật liệu bù mô đã xuất hiện từ rất sớm. Trong nghiên cứu của Vyas và cộng sự, tác giả đã trích dẫn một báo cáo liên quan đến việc sử dụng vật liệu bù mô có niên đại từ 1920. Mặc dù nhiều loại vật liệu khác nhau đã được thử nghiệm trong y văn như từ gạo, sáp, gạch tẩm nước cho đến các sản phẩm đặc biệt như Superflab thì các nguyên tắc vật lý thiết yếu của việc điều chỉnh phân bố liều bề mặt da hầu như ít thay đổi. Mãi đến khi kỹ thuật xạ trị IMRT phát triển mạnh mẽ, giới khoa học mới bắt đầu quan tâm lại vấn đề vật lý của bolus. Năm 2002, trong một báo cáo lâm sàng xạ trị IMRT đầu cổ có sử dụng mặt nạ nhựa nhiệt dẻo cố định bệnh nhân, Lee và các đồng nghiệp của Cô đã quan sát thấy sự gia tăng các phản ứng bất lợi trên da ở những bệnh nhân của họ. Để lý giải cho hiện tượng này Lee đã đo liều trong quá trình điều trị IMRT ở vùng cổ bằng cách sử dụng một phantom hình người. Trong số những phát hiện

của họ là sự gia tăng liều da trung bình 18% ở các kế hoạch được thực hiện với mặt nạ cố định so với điều trị mà không có mặt nạ. Các tác giả cho rằng sự gia tăng liều này đối với một hiệu ứng bolus không lường trước được gây ra bởi sự hiện diện của mặt nạ, dẫn đến tăng liều ở da bệnh nhân, đặc biệt là ở các vị trí nhựa nhiệt dẻo dày nhất. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm đều đi đến đồng thuận chung về tác động của những khoảng trống trên da, tất cả báo cáo chỉ ra rằng liều bề mặt thấp hơn khi có khoảng cách so với giá trị được ghi lại với trạng thái bolus tiếp xúc hoàn toàn với phantom.

Năm 2000, Butson và cộng sự^[1] đã công bố kết quả thí nghiệm như sau:

Khoảng cách không khí 4mm làm giảm liều tại bề mặt khoảng 0 - 4% tùy thuộc vào kích thước trường, góc tới và các thông số cụ thể khác của bệnh nhân và có thể giảm tới 10% với khoảng cách không khí 10mm.

Đối với chùm photon năng lượng 6MV, trường 8x8cm², PDD ở bề mặt thấp hơn 2% với sự hiện diện của lớp không khí 4mm, so với khi bolus tiếp xúc hoàn toàn với phantom. PDD tăng lên 6% khi đó kích thước khoảng cách được mở rộng đến 10mm.

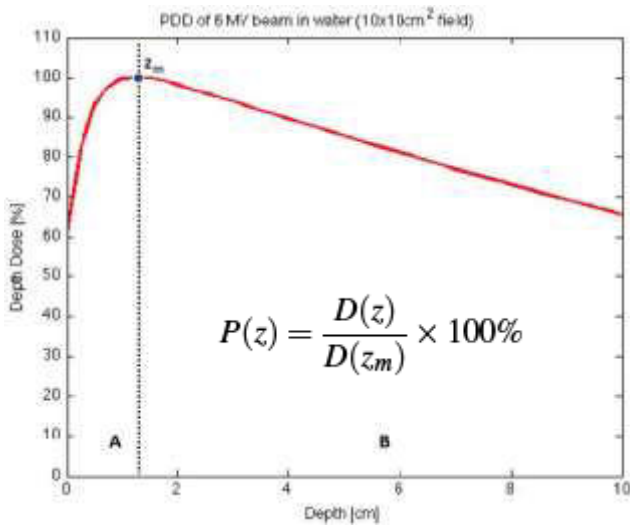
Tuy nhiên, với một kích thước trường 10cm x 20cm, sự thay đổi bề mặt PDD chỉ là 1% và 2% đối với 4mm và 10mm khoảng trống không khí.

Butson tính toán ước lượng việc giảm PDD gây ra bởi sự hiện diện của khe hở không khí đã được ghi nhận tăng lên đến 10% ở góc chiếu 60°, tương ứng khoảng trống 10 mm với trường 8 x 8cm². Tuyên bố của Butson thời điểm đó gây ra rất nhiều tranh cãi.

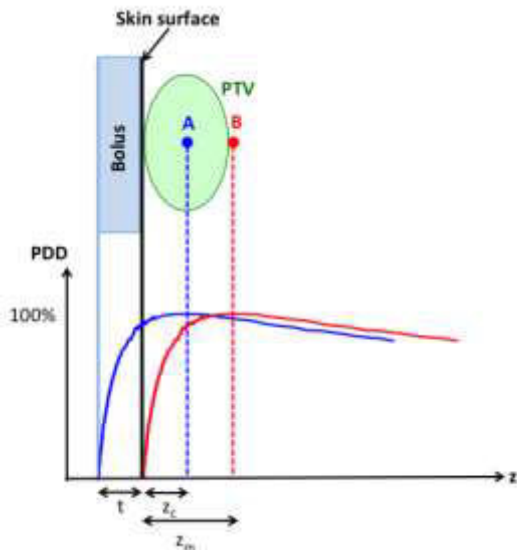
Trong nghiên cứu năm 2010 của Sroka^[9], tác giả đã cố gắng nhìn xa hơn vấn đề đơn giản về liều lượng bề mặt mà thay vào đó đã khảo sát các hiệu ứng khoảng trống không khí trên da bằng cách xây dựng đường cong PDD cho chùm tia photon 6MV và 15MV. Để thực hiện thí nghiệm này, họ đã sử dụng một bể nước chứ không phải phantom nước cứng nhằm mục đích cho phép đo liều với ion hóa tẩm song song; tự động quét, từng bước, dọc theo trục của trung tâm chùm tia và đo trực tiếp các đường cong liều ở độ phân giải 1mm.

Với biến thiên bề dày lớp không khí, giá trị PDD quan sát thấy là tăng theo độ sâu và đạt 100% tại một giá trị mới của zm. Dữ liệu của họ cho thấy giá trị zm này tăng lên khi khoảng cách không khí của thử nghiệm mở rộng cho đến khi khoảng cách bolus - skin rất lớn, giá trị của zm được khôi phục bằng giá trị của chùm tia mở.

Trong thí nghiệm của mình tác giả Sroka nhận thấy đối với chùm photon 6MV và trường chiếu 10cm x 10cm, giá trị của z_m đạt được 1,5cm cho kích thước khoảng cách lớn hơn 10cm. Đối với chùm photon 15MV (cùng kích thước trường), giá trị tới hạn tăng lên 25cm. Cần lưu ý rằng những khoảng trống không khí này lớn hơn đáng kể so với bất kỳ tình huống sẽ được gặp trong bất kỳ tình huống xạ trị nào trong thực tế.



Hình 1. Đường cong PDD



Hình 2. Mô phỏng liều với bolus

Năm 2013, Yousaf Khan^[4,5] đã công bố kết quả nghiên cứu lần đầu tiên xác định ảnh hưởng của khoảng cách bề mặt bolus đối với liều xạ trên bề mặt bằng cách đo ảnh hưởng của các khe hở không khí đến liều xạ thực hiện bằng kỹ thuật IMRT. Nghiên cứu này là lần đầu tiên và tại thời gian công bố, đây là nghiên cứu đã mở rộng tầm nhìn của nó vượt

ra ngoài các chùm tia mở trường chiếu đơn giản. Tương tự với kết quả nghiên cứu của Butson, dữ liệu Khan cho thấy mức độ giảm liều đã được chứng minh phụ thuộc vào kích thước trường, với các trường nhỏ hơn thể hiện sự thay đổi lớn nhất và các hiệu ứng trở thành không đáng kể đối với các trường lớn hơn 15cm x 15cm.

Do đó hiện nay thế giới đã cải tiến thuật toán xạ trị dựa trên những hiểu biết mới về PDD đã nêu trên, các thuật toán phổ biến hiện nay là AAA, Acuros hoặc các thuật toán dựa trên phương pháp mô phỏng Monte Carlo^[6,7].

Công nghệ tạo mẫu và vật liệu sinh học

Tạo mẫu nhanh 3D

Là một thuật ngữ về công nghệ tạo mẫu. Nó bao gồm nhiều các kỹ thuật khác nhau, được sử dụng để chế tạo mẫu mới một cách nhanh chóng theo tỉ lệ 1:1 hay bất kỳ. Với việc sử dụng mô hình CAD, thông qua quá trình lập trình để đưa ra dữ liệu G code (hoặc ngôn ngữ lập trình khác tương đương).

G code phù hợp với các bộ xử lý của máy in 3D – theo phương pháp gia công bồi đắp hoặc máy gia công CNC (tùy loại – tùy máy) hoặc theo phương pháp gia công cắt gọt.

Công nghệ in 3D FDM (Fused Deposition Modeling)

được phát triển bởi S. Scott Crump vào cuối những năm 1980. Máy in 3D dùng công nghệ FDM xây dựng mẫu bằng cách đun nhựa nóng chảy rồi hoá rắn từng lớp tạo nên cấu trúc chi tiết dạng khối. Phương pháp này được thương mại hóa bởi công ty Stratasys vào năm 1989. Vật liệu sử dụng trong FDM là các loại nhựa nhiệt dẻo: ABS, polyamid, nylon, sáp. Công nghệ tạo in 3D bằng phương pháp FDM có thể tạo ra những sản phẩm phức tạp mà các công nghệ tạo hình truyền thống không làm được. Công nghệ in 3D FDM còn có khả năng tạo ra mẫu vật, bộ phận thay thế cho xương người, hộp sọ trong ngành y học, những bộ phận hỗ trợ con người như tay giả, chân giả, để giúp con người phục hồi chức năng. Từ các dữ liệu CT hoặc MRI, dữ liệu sẽ được xử lý sau đó đưa vào máy tạo mẫu nhanh FDM sẽ tạo ra các phần thay thế cho con người hoặc những mô hình phục vụ cho việc học tập. Đối với kỹ thuật xạ trị, công nghệ in 3D tạo ra các tấm bù mô, dụng cụ cố định cá nhân hóa để phục vụ cho việc điều trị, với thời gian sản xuất nhanh đảm bảo đạt mục đích chức năng mà không làm người sử dụng khó chịu.

Poly lactide (PLA) là nhựa polyester nhiệt dẻo phân hủy sinh học có nguồn gốc từ các nguồn tài nguyên tái tạo, như tinh bột bắp, sắn, khoai tây... Do có khả năng phân hủy thành axit lactic vô hại, PLA được sử dụng như vật cấy ghép y tế dưới dạng neo, đinh vít,

lưới. Tùy thuộc vào từng loại cụ thể, nó tự hủy bên trong cơ thể trong vòng 6 tháng đến 2 năm. So với các loại vật liệu khác, PLA ngày nay đa số được các

trung tâm xạ trị chọn sử dụng vì giá thành rẻ, dễ in, thân thiện môi trường^[3].

So sánh các loại vật liệu in bolus^[3]

Vật liệu	Ứng dụng	Ưu điểm	Nhược điểm
PLA - polylactic acid	bolus	Giá thành thấp	Mật độ electron cao
ABS - Acrylonitrin butadien styren	bolus	Mật độ electron tương đương nước	Tách lớp khi in
PVA - Polyvinyl acetate	Dụng cụ cố định	Tan trong nước	Tan trong nước
PLA dẻo	bolus dẻo	Dễ sử dụng	Giá cao Khó in 3D
TPU - Thermoplastic polyurethanes	bolus dẻo	Dễ sử dụng	Mật độ electron cao Khó in 3D

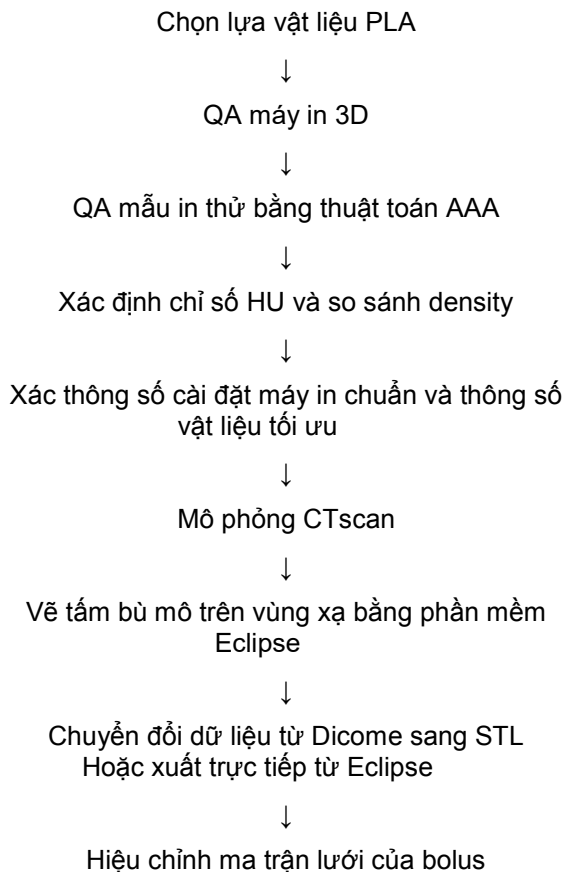
QUY TRÌNH IN 3D TẮM BÙ MÔ

Phác đồ

Tại khoa Xạ 2 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 12/2018 đến tháng 8/2019 chúng tôi đã khảo sát cho 10 trường hợp lập kế hoạch điều trị xạ trị ung thư âm hộ hậu phẫu với phương pháp sử dụng tấm bù mô in 3D kiểm soát liều bề mặt da.

Kỹ thuật

QUY TRÌNH THỰC HIỆN



Chọn lựa vật liệu PLA và QA máy in 3D

- Chọn 3 loại PLA của 3 hãng khác nhau với mục tiêu tìm được loại PLA giá thành rẻ nhất đảm bảo chất lượng sau khi in, độ đồng nhất đảm bảo.

- Thiết lập nhiều thông số chạy máy in để so sánh sai số cơ khí: Tốc độ, nhiệt độ, gia tốc, kỹ thuật băm bàn...

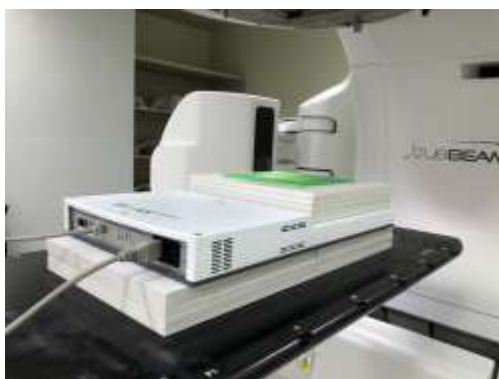
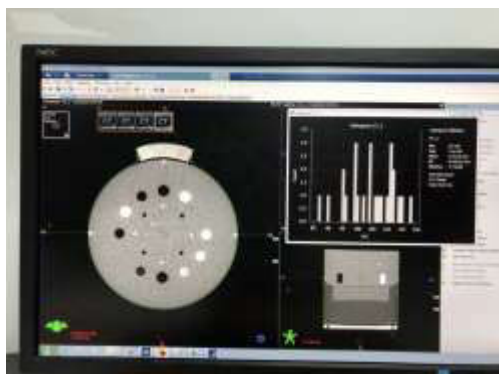
- Sau khi in các hình khối lập phương mẫu 3 x 3cm thì đem chụp Ctscan đánh giá chất lượng in, độ đồng nhất, biến thiên HU.



Hình 3. Xác định HU và mật độ

QA mẫu in thử, đo kiểm thực tế mẫu in

- Sử dụng phantom Catphan để so sánh giá trị HU đo được với các vật liệu mẫu có trong phantom.



Hình 4. Kiểm chuẩn

Chuyển đổi dữ liệu Dicome



Hình 5. Tái tạo và sửa lỗi mô hình lưới

In tấm bù mô bằng vật liệu PLA với máy in dân dụng hệ Prusa

Chúng tôi cải tiến đầu đùn nhựa sang hệ trực tiếp nhằm đảm bảo độ ổn định khi in so với máy nguyên bản^[3].



Đánh giá độ khí trên CBCT



Hình 6. Đánh giá trên CBCT

KẾT QUẢ VÀ NHẬN XÉT

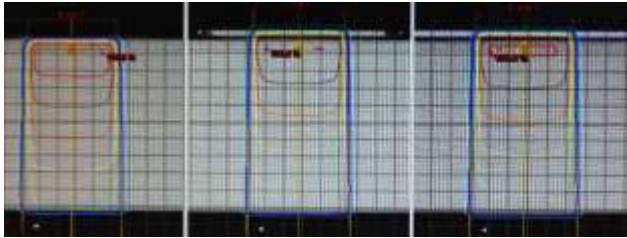
Giá trị HU của bolus PLA

Chúng tôi xác định được dải giá trị HU của PLA trong khoảng 110 - 130HU với kỹ thuật in sau đã được tối ưu hoá. Khi kiểm chứng giá lập trên Eclipse và đo thực tế trên máy xạ Truebeam. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về số MU trên cùng 1 kế hoạch giữa hai giá trị 110HU và 130HU.

Tấm bù mô 3D muốn đạt được độ đồng nhất cao nhất để tránh việc chụp CTscan mô phỏng 2 lần cần thiết phải được in với kỹ thuật in được chuẩn hoá cho từng loại máy in sử dụng, tối ưu hóa về tốc độ in, kích thước đầu in, nhiệt độ hòa dẻo, chọn lựa ma trận in trong thuật toán lấp đầy...^[3].

Để đạt được như vậy đội ngũ kỹ thuật cần được đào tạo đặc biệt, đội ngũ kỹ sư vật lý đo đạc kiểm chuẩn và có một quy trình chặt chẽ.

Sai số giữa kế hoạch và kiểm chuẩn thực tế trên tấm bù mô 3D



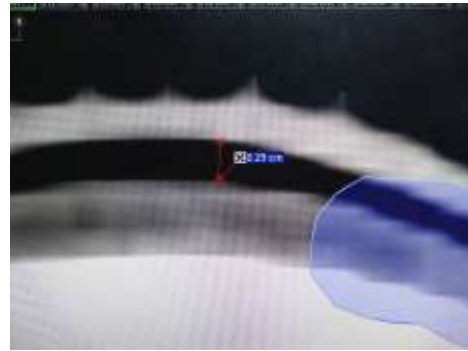
Hình 7. So sánh không bolus, có bolus 3 và 5mm trên phần mềm Eclipse

Kết quả đo đạc trên phần mềm lập kế hoạch và thực tế của bolus 3mm, 5mm, không bolus lần lượt là 1,39%, 0,75% và 2,35%.

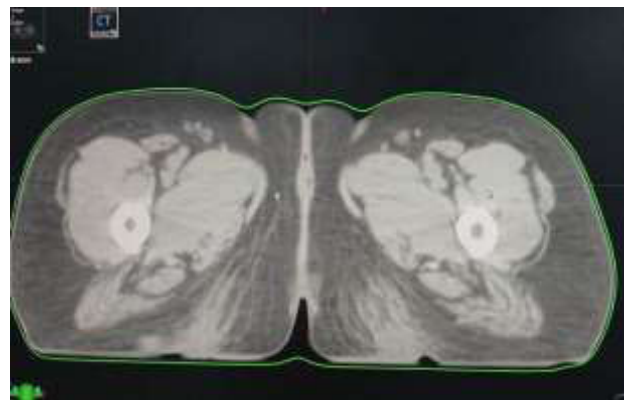
Sai biệt này nằm trong khoảng cho phép +/- 3% theo tiêu chuẩn của ICRU. Kết quả này phản ánh thực tế chất lượng in 3D và vật liệu đạt yêu cầu.

Độ khí

Khi đánh giá trên CBCT giữa các lần xạ chúng tôi nhận thấy khoảng hở trên da thường xuất hiện tại những vị trí lặp đi lặp lại kích thước từ 1 - 6mm. Các khoảng hở này là không đáng kể, không gây ảnh hưởng đến liều thực tế. Chúng tôi ghi nhận một trường hợp có sự tăng đột biến khoảng hở da lên đến 1,5cm do bệnh nhân không tuân thủ quy trình uống nước trước khi xạ trị dẫn tới thay đổi về mặt hình học cơ thể quá lớn. Sau khi bệnh nhân được hướng dẫn lại quy trình thì khoảng hở da giảm xuống trong giới hạn cho phép (< 6mm). Sự xuất hiện các khoảng hở bề mặt da có nhiều nguyên nhân: Sai sót trong dựng hình cơ thể, sai sót trong quá trình in, sai sót trong tư thế xạ trị giữa các lần xạ trị... Mặt khác tấm bù mô được tạo ra từ hình ảnh của cơ thể thông qua CTscan nên luôn luôn sẽ có sự khác biệt nhỏ từ 1 - 2mm so với bề mặt cơ thể thực tế. Xét trên phương diện độ chính xác thì công nghệ quét bề mặt quang học bằng chùm tia laser cho độ sai số < 1mm với thực tế, tuy nhiên công nghệ này đòi hỏi thiết bị đắt tiền và quy trình tái tạo trong phần mềm lập kế hoạch xạ trị phức tạp hơn rất nhiều. Do đó ngày nay các Trung tâm Xạ trị vẫn sử dụng công nghệ dựa trên Ctscan.



Hình 8. Khoảng hở 3mm trên da đầu



Hình 9. Khoảng hở do lỗi lập kế hoạch

Phản ứng da

Tất cả các trường hợp xạ trị có sử dụng tấm bù mô chúng tôi ghi nhận phản ứng da do xạ trị chỉ ở mức độ 1 với liều 50Gy, 2 trường hợp liều xạ 60Gy có phản ứng da độ 2. Phản ứng nám da, loét da do xạ chúng tôi không ghi nhận thấy. Về mặt lý thuyết với cùng một liều xạ phản ứng trên da sẽ càng tăng nếu khoảng hở da càng lớn. Phản ứng trên da của các bệnh nhân sử dụng thuật toán AAA (Analytical Anisotropic Algorithm) ít hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân sử dụng thuật toán Pencil beam.

KẾT LUẬN

Công nghệ in 3D là giải pháp hiệu quả, thuận tiện trong sản xuất tấm bù mô nhằm nâng cao chất lượng xạ trị. Chúng tôi xây dựng được quy trình thực hiện, quy trình kiểm chuẩn hoàn toàn có thể triển khai được trong điều kiện thực tế tại Việt Nam với giá thành chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Butson, M. J., Cheung, T., Yu, P., and Metcalfe, P. (2000). Effects on skin dose from unwanted air gaps under bolus in photon beam radiotherapy. *Radiation Measurements*, 32 (3), 201 – 204.
2. Butson, M. J., Yu, P. K., Metcalfe, P. E., et al. (1999). Extrapolated surface dose measurements with radiochromic film. *Medical Physics*, 26, 485 – 488.
3. Jameson Baker PhD: Principles, Pitfalls and Techniques of 3D Printing for Bolus and Compensators. 2015 AAPM Annual Meeting - Session: Clinical Applications of 3D Printing.
4. Khan: Khan's The Physics of Radiation Therapy – April 9, 2014.
5. Khan, Y., Villarreal-Barajas, J. E., Udowicz, (2013). Clinical and dosimetric implications of air gaps between bolus and skin surface during radiation therapy. *Journal of Cancer Therapy*, 4 (7), 1251.
6. Panettieri, V., Barsoum, P., Westermark, M., Brualla, L., and Lax, I. (2009). AAA and PBC calculation accuracy in the surface build-up region in tangential beam treatments. Phantom and breast case study with the Monte Carlo code PENELOPE. *Radiotherapy and Oncology*, 93(1), 94 – 101.
7. Popescu, I., Shaw, C., Zavgorodni, S., and Beckham, W. (2005). Absolute dose calculations for Monte Carlo simulations of radiotherapy beams. *Physics in medicine and biology*, 50(14), 3375.
8. Recommendations, I. (1990). ICRP publication 60. *Annals of ICPR*, 21 (1-3).
9. Sroka, M., Reguła, J., and Łobodziec, W. (2010). The influence of the bolus-surface distance on the dose distribution in the build-up region. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 15 (6), 161 – 164.

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA SỰ THAY ĐỔI THỂ TÍCH BÀNG QUANG ĐẾN SAI SỐ CÀI ĐẶT Ở CÁC BỆNH NHÂN XẠ TRỊ UNG THƯ VÙNG TIỂU KHUNG TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMES CITY

NGUYỄN VĂN NAM¹, NGUYỄN VĂN HÂN¹, TRẦN BÁ BÁCH², ĐOÀN TRUNG HIỆP³

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá ảnh hưởng của sự thay đổi thể tích bàng quang đến sai số cài đặt bệnh nhân trước xạ trị các khối u vùng tiểu khung tại Bệnh viện Vinmec Times City.

Đối tượng và phương pháp: Tổng số 7 BN ung thư vùng tiểu khung (ung thư trực tràng thấp, ung thư cổ tử cung, buồng trứng) được chỉ định xạ trị hậu phẫu tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế (ĐKQT) Vinmec Times City từ 1/2018 đến 7/2019. Các bệnh nhân được hướng dẫn chuẩn bị bàng quang trước xạ theo hướng dẫn tiêu chuẩn với thể tích nước uống từ 250ml - 400ml và thời gian chờ đổ đầy bàng quang 15 - 30 phút trước khi bắt đầu xạ trị. Đánh giá sai số cài đặt trước điều trị và ảnh hưởng của thay đổi thể tích bàng quang đến sai số cài đặt hằng ngày, các bệnh nhân được chụp ảnh 2D - kV hằng ngày và 3D - CBCT hai lần mỗi tuần để đánh sự ổn định và xác định tái lập vị trí đổ đầy bàng quang trước xạ trị và phân tích đánh giá sai số cài đặt vùng tiểu khung liên quan đến sự thay đổi đổ đầy thể tích bàng quang. Tổng số 187 chuỗi ảnh 2D - kV và 75 chuỗi ảnh ba chiều 3D - CBCT được thu nhận và đánh giá offline trên hệ thống phần mềm để xác định sai số cài đặt và sự thay đổi thể tích đổ đầy bàng quang của bệnh nhân trước điều trị. Đánh giá sai số cài đặt của bệnh nhân trên hình ảnh 2D - kV và 3D - CBCT theo 3 hướng: AP (trước-sau), LR (trái phải) và SI (trên - dưới). Dữ liệu sai số và sự thay đổi thể tích bàng quang được lưu trữ trên hệ thống ARIA (Varian Medical System, CA, USA). Các dữ liệu này được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng của sự thay đổi thể tích bàng quang đến sai số cài đặt theo các hướng LR, SI, AP trước điều trị.

Kết quả: Sai số cài đặt trung bình trước điều trị của toàn bộ các BN lần lượt là: 0,21mm ± 0.63mm (AP), -0,18mm ± 0.65mm (SI), -1.22mm ± 0.83mm (LR) và 0,38mm ± 1.02mm (AP), -1,36mm ± 0.47mm (SI) và -1.61mm ± 0.81mm (LR) tương ứng 2D - kV và 3D - CBCT. Thể tích đổ đầy bàng quang trung bình các BN là: 269.34ml ± 105.83ml so sánh với CT mô phỏng là: 315.84ml ± 101.85ml và thể tích nước chuẩn bị bàng quang cho BN là: 285.71ml ± 58.03ml, sự thay đổi thể tích lần lượt là 14,72% và 5,72%. Dung sai cho phép của thể tích bàng quang đủ để duy trì sự ổn định không có ảnh hưởng đến xác định sai số cài đặt BN theo các hướng LR, SI, AP.

Kết luận: Sự thay đổi thể tích đổ đầy bàng quang là 14,72% nằm trong tiêu chuẩn đảm bảo sự tái lập và duy trì ổn định thể tích bàng quang trong điều trị mà không ảnh hưởng đến sai số cài đặt hằng ngày. Protocol chuẩn bị bàng quang cho BN là 250ml - 350ml. Sai số cài đặt bệnh nhân trước xạ trị đối với các khối u ở vùng tiểu khung theo nằm trong giới hạn cho phép.

Từ khóa: Sai số cài đặt, ung thư trực tràng thấp, chụp xác minh 2D - kV; CBCT, thay đổi thể tích đổ đầy bàng quang, ung thư tử cung, các khối u vùng tiểu khung...

ABSTRACT

Evaluation of setup errors - induced variation of bladder volume in pelvis tumors radiotherapy at Vinmec Times City International Hospital

Purpose: The purpose of this study to evaluate the variation of bladder filling - induced pre - treatment initial setup errors in radiotherapy for pelvis tumours at Vinmec Time City International Hospital.

¹ Kỹ thuật viên Xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² Kỹ sư xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ ThS.BS. Trưởng Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

Materials and Methods: The total of 07 patients were diagnosed with pelvis tumors (colon cancer, cervical cancer, prostate cancer) and indicated to post - radiation treatment at Vinmec International Hospital from Jan/2018 to July/2019. All patients were instructed to preparing bladder filling pre - treatment and CT simulation with a pure water intake from 250ml - 400ml and the waiting time bladder filling was fixed at 15 - 30 minutes pre - treatment. All of 187 planar kV imaging and 75 series of 3D - CBCT were acquisition and evaluation by offline review software on the OBI system - CA, USA to determined the initial setup errors and bladder volume changed before treatment as well as all of the data stored in ARIA system (Varian Medical System, CA, USA). The method to evaluation of initial setup errors was using bony matching for planar kV and by bony matching combining ROIs matching for 3D - CBCT and to evaluation the variation of bladder volume by using 3D - CBCT imaging then radiologist contoured the bladder volume on the CBCT imaging. Assessment of initial setup errors in all directions respectively AP (anterior - posterior); SI (superior - inferior) and LR (left - right). All of the data were used to evaluation of effecting of variation bladder filling - induced to pre - treatment setup errors in AP, SI, and LR directions.

Results: The mean of pre-treatment initial setup errors of pelvis tumours of 07 patients were $0,21\text{mm} \pm 0.63\text{mm}$ (AP), $-0,18\text{mm} \pm 0.65\text{mm}$ (SI), $-1.22\text{mm} \pm 0.83\text{mm}$ (LR) và $0,38\text{mm} \pm 1.02\text{mm}$ (AP), $-1,36\text{mm} \pm 0.47\text{mm}$ (SI) và $-1.61\text{mm} \pm 0.81\text{mm}$ (LR) in all directions respectively 2D - kV và 3D - CBCT imaging. The average of bladder filling in all patients was $269.34\text{ml} \pm 105.83\text{ml}$ comparing with CT simulation bladder volume was $315.84\text{ml} \pm 101.85\text{ml}$ and protocol for bladder volume instruction was $285.71\text{ml} \pm 58.03\text{ml}$, it's the changed valuation of variation of the bladder filling were 14,72% and 5,72% respectively. This tolerance of the bladder volume changed is sufficient in order to maintain the bladder volume while have no effecting on pre-treatment initial setup errors in all directions respectively LR, SI, AP.

Conclusions: The variation of bladder filling have changed a little and within the permission bladder volume criteria to ensure the productivity of bladder volume position and maintained the constant of bladder filling during the treatment time while have no effecting on the daily initial setup errors for pelvis tumours radiotherapy and were accepted and within permissible to treated at Vinmec Time City International Hospital.

Keywords: Setup error, 2D - kV, Cone Beam Computed Tomography, image verification, bladder filling, bladder volume, pelvis cancer, cervical cancer, colon cancer.

GIỚI THIỆU

Xạ trị ngoài là phương pháp điều trị chủ yếu đối với các ung thư thuộc vùng tiểu khung (ung thư buồng trứng, cổ tử cung, nội mạc tử cung, ung thư bàng quang, tuyến tiền liệt, trực tràng) có hoặc không kèm theo hóa trị đồng thời, hoặc có thể tiếp tục được điều trị bằng xạ trị áp sát sau đó^[1-4]. Để giảm thiểu những tác dụng phụ không mong muốn do bức xạ gây ra trong quá trình điều trị do bất kỳ sự thay đổi nào ở các cơ quan bên trong vùng tiểu khung, các bệnh nhân được yêu cầu chuẩn bị một bàng quang chứa đầy nước tiểu trước khi bắt đầu tia xạ và đảm bảo sự thoải mái trong thời gian trên bàn máy điều trị đến khi kết thúc^[5-7]

Sự thay đổi thể tích của bàng quang có sự khác biệt giữa các ngày điều trị, kết quả của sự thay đổi này là do sự thay đổi về tình trạng người bệnh, sự thanh thải của thận và các yếu tố khác làm ảnh hưởng đến chức năng lọc cầu thận ở từng bệnh nhân khác nhau^[9-10]. Một nghiên cứu của Admad và cộng sự chỉ ra thể tích bàng quang trung bình của các bệnh nhân khi chụp CT mô phỏng là $378 \pm 209\text{ml}$ và bị giảm xuống còn $109 \pm 88\text{ml}$ ở các ngày điều trị sau trong tuần^[8]. Một báo cáo khác về sự thay đổi vị trí tử cung do sự thay đổi của đồ đầy

bàng quang của Chan và cộng sự được báo cáo là cứ mỗi 10ml nước bàng quang giảm thì trục dọc theo chiều ống tử cung di chuyển 8mm xuống phía dưới, đáy tử cung dịch chuyển 18mm xuống dưới và cổ tử cung đẩy về trước 3mm^[11]. Do vậy, để giảm những ảnh hưởng do thay đổi của thể tích bàng quang lên thể tích vùng điều trị và hạn chế được thay đổi của bàng quang cần có những nghiên cứu chuyên sâu hơn về việc hướng dẫn người bệnh uống nước và kiểm soát thời gian chờ bàng quang căng đầy để đảm bảo sự ổn định của bàng quang và có thể tái lập được thể tích bàng quang mỗi ngày trước khi bắt đầu xạ trị.

Để đánh giá và ghi đo thể tích bàng quang hằng ngày chúng tôi sử dụng hệ thống chụp hình ảnh 3 chiều CBCT để đánh giá online và offline trên hệ thống OBI và lưu trữ hình ảnh ARIA đối với tất cả các trường hợp bệnh nhân xạ trị ung thư vùng tiểu khung. Cũng có các thiết bị đánh giá thể tích khác được các trung tâm điều trị khác sử dụng như thiết bị quét thể tích bàng quang di động (BladderScan BVI9400, Verathon Medical B.V, The Netherlands)^[12-13]. Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá sự thay đổi của thể tích bàng quang hằng ngày đến sai số cài đặt bệnh nhân trước xạ trị

các khối u vùng tiểu khung tại Bệnh viện Vinmec Times City.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Bệnh nhân

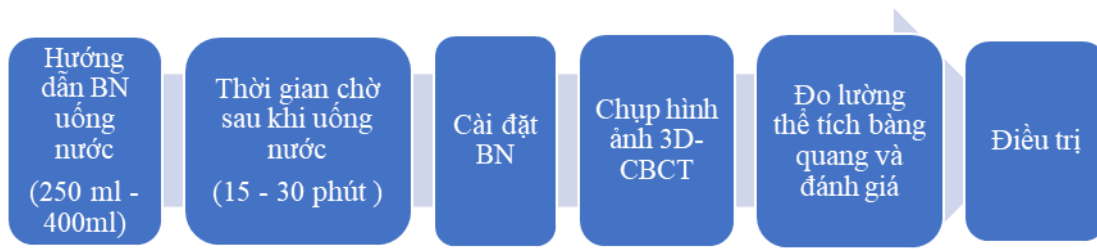
07 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư gồm cổ tử cung, trực tràng, và các bệnh nhân được chỉ định hóa xạ trị tiền phẫu có kết hợp xạ trị áp sát sau khi xạ trị ngoài 1 tháng đối với ung thư cổ tử cung. Các bệnh nhân có các chỉ số xét nghiệm bình thường với chức năng thận, thể trạng bệnh nhân tốt trước chụp CT mô phỏng. Tất cả các dữ liệu 2D - kV và 3D - CBCT được thu thập và đánh giá hồi cứu từ tháng 1/2018 - 12/2019. Độ tuổi trung bình là 40 ± 12 tuổi. Tất cả các bệnh nhân được thực hiện chuẩn bị bàng quang và hướng dẫn chuẩn bị bàng quang bởi kỹ thuật viên xạ trị trước khi chụp CT mô phỏng và trước mỗi ngày điều trị. Thể tích nước tiêu chuẩn được chuẩn bị là 250ml - 400ml và thời gian chờ đổ đầy bàng quang là 15 - 30 phút trước mô phỏng và trước xạ.

Thực hiện chụp CT mô phỏng và điều trị

Chuẩn bị thực hiện chụp CT mô phỏng vùng tiểu khung

Chuẩn bị bàng quang

Bệnh nhân được yêu cầu chuẩn bị đổ đầy bàng quang theo tiêu chuẩn trước chụp CT mô phỏng đối với vùng tiểu khung, bệnh nhân được hướng dẫn uống 250ml - 400ml nước lọc tinh khiết và thời gian chờ là 15 - 30 phút trước khi bắt đầu tiến hành chụp CT mô phỏng. Đánh giá đổ đầy bàng quang và đo lường thể tích tiêu chuẩn được thực hiện bởi CT mô phỏng lập kế hoạch, đo lường thể tích đổ đầy bàng quang hằng ngày trước điều trị được thực hiện bởi chụp ảnh 3 chiều CBCT. Chi tiết quy trình đánh giá thể tích đổ đầy bàng quang được thể hiện trên Bảng 1. Chúng tôi tham khảo giá trị tham chiếu của các báo cáo trước đó về đánh giá đổ đầy bàng quang thì nhóm tác giả khuyến cáo dung sai cho phép của thể tích bàng quang đủ để duy trì sự ổn định trong đổ đầy bàng quang là ± 15%^[14]. Các giá trị tham chiếu này được cập nhật sau khi đã có dữ liệu đo liều kiểm chuẩn các ảnh hưởng lâm sàng được đưa ra phân tích.



Bảng 1. Chi tiết quy trình đánh giá thể tích đổ đầy bàng quang hằng ngày.

Thực hiện chụp CT mô phỏng

Người bệnh được cố định trên hệ thống dụng cụ bàn cố định bụng chậu hoặc bàn cố định vùng tiểu khung, với mặt nạ cố định vùng bụng chậu ở tư thế nằm ngửa trên bàn bằng vật liệu các bon phẳng cứng. Sau đó bệnh nhân được làm mặt nạ cố định vùng bụng chậu và tiến hành đánh dấu origin cũng như xăm origin trên da bệnh nhân tại phòng chụp CT mô phỏng. Các bệnh nhân có chỉ định chụp với thuốc cản quang, các chỉ số xét nghiệm và độ lọc cầu thận được tính toán trong giới hạn cho phép và chức năng thận bình thường, chọn protocol chụp CT mô phỏng vùng bụng chậu có chuẩn bị bàng quang với độ dày lát cắt 2,5mm được thực hiện trên hệ thống máy CT GE - 16 slice Healthcare System - US. Sau đó các bác sỹ xạ trị tiến hành vẽ xác định các thể tích điều trị và thể tích bàng quang để lập kế hoạch xạ trị trên hình ảnh CT mô phỏng.

Thực hiện xạ trị hằng ngày

Tất cả các bệnh nhân được chụp xác minh hình ảnh 2D - kV hằng ngày và 3D - CBCT trước chiếu xạ hai lần một tuần trong toàn bộ quá trình xạ trị để đánh giá sự thay đổi của thể tích bàng quang và ảnh hưởng của sự thay đổi thể tích bàng quang đến sai số cài đặt trước điều trị. So sánh đánh giá thể tích đổ đầy bàng quang đo được trên hệ thống OBI (Onboard Imaging) với các thể tích đổ đầy bàng quang được xác định trước đó trên ảnh tại thời điểm chụp CT mô phỏng. Các bệnh nhân được lập kế hoạch và xạ trị bằng kỹ thuật điều biến thể tích cung tròn (volumetric-modulated arc therapy (VMAT)) trên hệ thống phần mềm lập kế hoạch Eclipse version 13 - Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA). Tất cả kế hoạch điều trị được kiểm chuẩn liều lượng kế hoạch và phân liều với mức năng lượng 6MV bởi hệ thống máy xạ trị gia tốc Varian Clinac iX Varian Medical Systems, Inc., Palo

Alto, CA. Các kế hoạch được lưu trữ trong hồ sơ bệnh án điều trị xạ trị tại Khoa Xạ trị - Bệnh viện Vinmec Times City.

Phân tích và đánh giá đồ đầy bàng quang

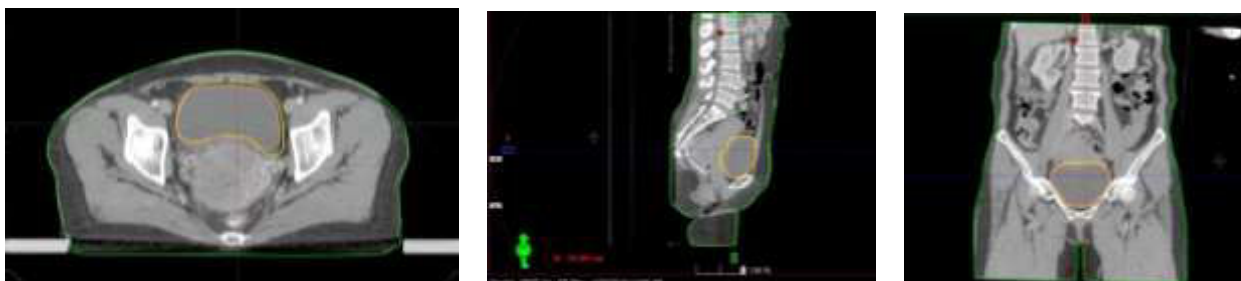
Tổng số 75 chuỗi hình ảnh chụp 3D - CBCT được thu nhận. Xác định thể tích đồ đầy bàng quang trên ảnh chụp 3D - CBCT của tất cả các BN và thể tích đồ đầy bàng quang giữa các ngày điều trị so sánh với thể tích bàng quang tiêu chuẩn đo được sau khi thực hiện chụp CT mô phỏng và thể tích nước đã hướng dẫn BN uống với thời gian chờ đồ đầy cố định 15 - 30 phút hằng ngày trước xạ trị. Việc xác định thể tích thay đổi đồ đầy bàng quang được bác sỹ xạ trị vẽ và đo lường thể tích đồ đầy bàng quang trên hệ thống lập kế hoạch xạ trị Eclipse version 13 - Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA) [Hình 1].

Tất cả các sự thay đổi thể tích bàng quang giữa các ngày điều trị được đo lường và đánh giá dựa trên thể tích bàng quang đồ đầy thực tế đo lường được trên hình ảnh CBCT trước khi bắt đầu xạ trị. Sau đó những thay đổi thể tích đồ đầy bàng quang giữa các ngày điều trị được thu thập, đo lường và phân tích đối với từng bệnh nhân riêng biệt.

Sự thay đổi về thể tích đồ đầy bàng quang ảnh hưởng đến sự thay đổi dịch chuyển các thể tích điều trị đích và các cơ quan nguy cấp lân cận theo các hướng anterior - posterior (AP), superior - inferior (SI), and right - left (RL), thì ta chỉ sử dụng phương pháp hiệu chỉnh hình ảnh đánh giá sự thay đổi 2 cơ quan đó là thể tích đồ đầy bàng quang giữa các ngày điều trị và thể tích CTV vùng điều trị. Sự thay đổi này được ghi nhận, phân tích và so sánh đánh giá theo các hướng AP, SI, LR. Sai số cài đặt sự thay đổi vị trí và độ lệch chuẩn SD của đồ đầy thể tích bàng quang so với thể tích điều trị CTV ở các ngày chụp ảnh 3D-CBCT được tính toán ở từng bệnh nhân. Các sai số dịch chuyển trung bình, độ lệch chuẩn được tính toán trên tất cả các bệnh nhân. Biên điều trị được tính toán dựa trên công thức van Herk, $2.5\Sigma + 0.7\sigma^{[16]}$ sẽ được chúng tôi tiếp tục nghiên cứu và đánh giá trong các nghiên cứu khác sau này. Trong nghiên cứu này, chúng phân tích sự ảnh hưởng của sự thay đổi đồ đầy bàng quang đến sai số trong cài đặt trước điều trị dựa trên việc sử dụng phương pháp hiệu chỉnh đánh giá sai số dịch chuyển bằng mốc xương giải phẫu và hiệu chỉnh hình ảnh dựa vào nhiều vùng quan tâm ROIs trên ảnh chụp 3D - CBCT.

KẾT QUẢ

Đánh giá đo lường thay đổi đồ đầy thể tích bàng quang



Hình 1. Xác định thể tích đồ đầy bàng quang giữa CT (nâu) Plan và CBCT (vàng)

Thể tích đồ đầy bàng quang trung bình của tất cả các BN là: $269.34\text{ml} \pm 105.83\text{ml}$ so sánh với thể tích trung bình đồ đầy bàng quang đo được tại thời điểm chụp CT mô phỏng là: $315.84\text{ml} \pm 101.85\text{ml}$ và thể tích nước tiêu chuẩn trung bình để yêu cầu BN uống trong chuẩn bị bàng quang trước điều trị hằng ngày cho BN là: $285.71\text{ml} \pm 58.03\text{ml}$, kết quả đo lường và đánh giá thay đổi thể tích của bàng quang hằng ngày cho thấy sự thay đổi thể tích lần lượt là 14,72% và 5,72% tương ứng với thay đổi của thể tích CBCT với CT mô phỏng và thể tích nước tiêu chuẩn cho Protocol chuẩn bị bàng quang. Một nghiên cứu của Chan và cộng sự đưa ra đối với dung sai của thay đổi thể tích đồ đầy bàng quang hằng ngày để duy trì sự ổn định trong đồ đầy bàng quang và tái lập vị trí bàng quang tiêu chuẩn cho phép là $\leq 15\%$ ^[14]. So sánh với kết quả nghiên cứu trước đó, sự thay đổi thể tích đo lường được trên đánh giá hình ảnh chụp 3D - CBCT hằng ngày trong báo cáo của chúng tôi có sự thay đổi thể tích đồ đầy bàng quang so với thể tích bàng quang khi chụp CT mô phỏng và protocol hướng dẫn chuẩn bị bàng quang là tương đương và đảm bảo duy trì sự ổn định của bàng quang và tái lập thể tích bàng quang trước điều trị.

Bảng 2. Thể tích của bàng quang trung bình ở các bệnh nhân giữa các ngày điều trị

Bệnh nhân	Thể tích nước protocol chuẩn bị bàng quang (ml)	Thể tích đo trên CT mô phỏng (ml)	Thể tích đo được trung bình CBCT (ml)
1	250	242.2	191.00 ± 109.51
2	250	149.9	135.01 ± 56.12
3	250	233.1	229.94 ± 146.87
4	350	407.7	416.00 ± 113.52
5	250	334.9	262.76 ± 102.68
6	400	450.3	430.17 ± 112.69
7	250	392.8	220.50 ± 99.41
V_{mean}/ SD	285.71 ± 58.03	315.84 ± 101.85	269.34 ± 105.83

Nhận xét và bàn luận: Sự thay đổi thể tích đồ đầy bàng quang hằng ngày đo lường trên ảnh chụp 3D - CBCT là không đáng kể so với thể tích đo được trên chụp CT mô phỏng là 14,72% nằm trong tiêu chuẩn chấp nhận để giữ sự ổn định và tái lập vị trí bàng quang với dung sai là ≤ 15% theo báo cáo của Chan và cộng sự^[14].

Thể tích bàng quang trung bình đo được trên hình ảnh chụp 3D - CBCT có thể là cơ sở để xây dựng tài liệu và protocol hướng dẫn trong chuẩn bị thể tích đồ đầy bàng quang cho BN trước khi chụp CT mô phỏng và xạ trị với thể tích là từ 250ml - 350ml, thời gian 15 - 30 phút.

Đánh giá sai số cài đặt bệnh nhân các ngày điều trị

Sai số cài đặt hằng ngày trên 2D - kV và 3D - CBCT

Sai số cài đặt trung bình trước điều trị của toàn bộ các BN lần lượt là: 0,21mm ± 0.63mm (AP), -0,18mm ± 0.65mm (SI), -1.22mm ± 0.83 mm (LR) và 0,38 mm ± 1.02 mm (AP), -1,36mm ± 0.47mm (SI) và -1.61mm ± 0.81mm (LR) tương ứng 2D - kV và 3D - CBCT.

Bảng 3. Biểu đồ phân bố sai số cài đặt trung bình trên ảnh 2D - kV theo từng B

BN	Sai số cài đặt 2D-kV			Độ lệch chuẩn (SD)		
	AP (mm)	SI (mm)	LR (mm)	AP (mm)	SI (mm)	LR (mm)
1	0.61	0.71	-2.46	1.40	2.89	1.09
2	2.69	0.58	-1.12	3.18	3.48	3.65
3	-1.17	0.10	-2.33	1.55	2.24	1.14
4	-2.50	0.50	1.50	2.56	3.99	2.27
5	1.29	-1.89	-1.93	2.90	3.41	1.56
6	-1.52	-0.96	-1.12	2.62	2.27	2.03
7	2.08	-0.29	-1.08	2.04	2.30	1.41
Trung bình	0.21	-0.18	-1.22	0.63	0.65	0.83

Bảng 4. Biểu đồ phân bố sai số cài đặt trung bình trên ảnh 3D-CBCT theo từng BN

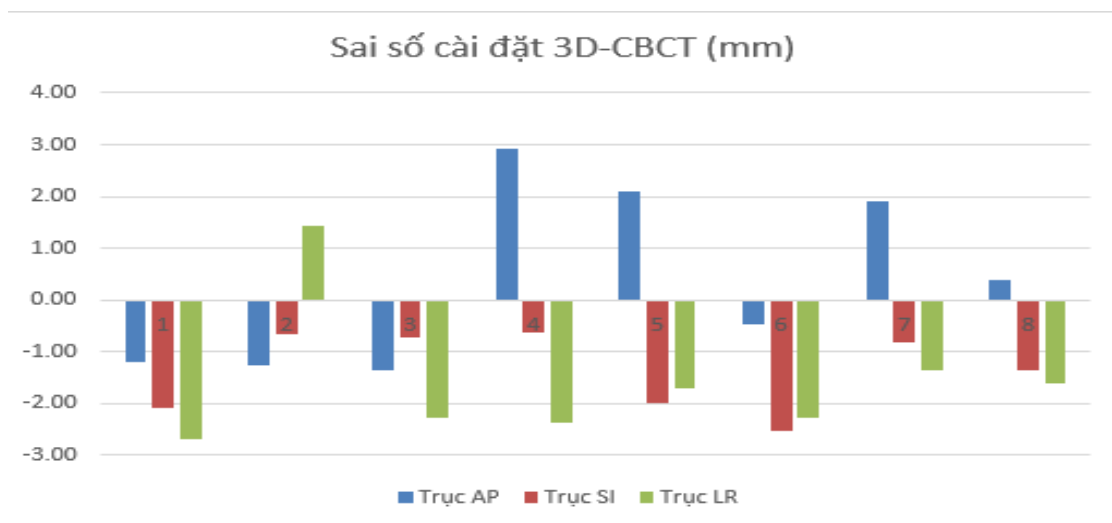
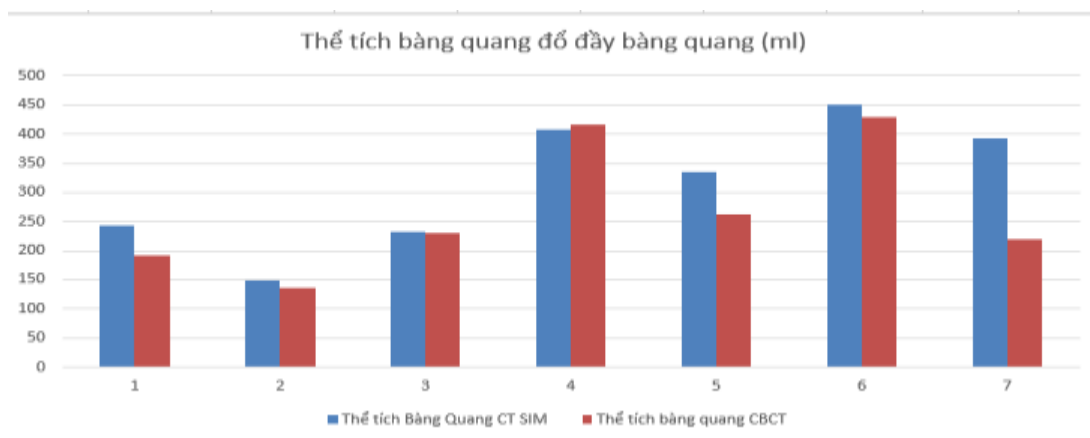
BN	Sai số cài đặt 3D-CBCT			Độ lệch chuẩn (SD)		
	AP (mm)	SI (mm)	LR (mm)	AP (mm)	SI (mm)	LR (mm)
1	-1.20	-2.10	-2.70	0.87	3.11	-1.20
2	-1.25	-0.67	1.42	1.48	4.33	-1.25
3	-1.36	-0.73	-2.27	0.88	3.14	-1.36
4	2.91	-0.64	-2.36	3.32	3.91	2.91

5	2.10	-2.00	-1.70	2.12	3.35	2.10
6	-0.45	-2.55	-2.27	3.65	2.87	-0.45
7	1.91	-0.82	-1.36	2.07	3.64	1.91
Trung bình	0.38	-1.36	-1.61	1.02	0.47	0.38

Nhận xét và bàn luận: Sai số cài đặt trung bình của các BN nằm trong giới hạn cho phép. Giữa hai phương pháp đánh giá sai số cài đặt bệnh nhân chụp 2D - kV và 3D - CBCT không có sự khác biệt trong cách đánh giá sai số dựa trên mốc xương giải phẫu. tuy nhiên kết quả sai số trước xạ trị của cả hai phương pháp xác minh hình ảnh có sai số cài đặt trung bình và độ lệch chuẩn lớn hơn theo hướng LR, và đối với xác minh hình ảnh dựa trên xác định mốc xương kết hợp dựa vào các thể tích vùng điều trị quan tâm ROIs ở trên hình ảnh chụp 3D - CBCT có sai số cài đặt trung bình lớn hơn ở các hướng SI và LR.

Đánh giá ảnh hưởng của thay đổi thể tích bàng quang và sai số 3D - CBCT

Biểu đồ dưới cho thấy tổng số tất cả các BN có thay đổi thể tích bàng quang nằm trong giới hạn đảm bảo sự ổn định và tái lập vị trí bàng quang giữa thể tích bàng quang đo được khi chụp CT mô phỏng và chụp CBCT hằng ngày là 85,71%.



Biểu đồ. Tương quan Sự thay đổi đầỵ bàng quang giữa CT mô phỏng và CBCT đầỵ sai số cài đặt bệnh nhân trước điều trị hằng ngày.

Nhận xét và bàn luận: Sự thay đổi thể tích bàng quang là 14,72% và 5,72% cho phép đảm bảo có thể tái lập được vị trí và sự ổn định của bàng quang trong tất cả các ngày điều trị mà không gây ra ảnh hưởng đến sai số cài đặt bệnh nhân trước điều trị khi thực hiện đo lường và đánh giá thể tích bàng quang trên hình ảnh chụp 3D - CBCT và hiệu chỉnh sai số cài đặt theo phương pháp chọn vùng thể tích quan tâm ROIs và kết quả này tương đồng với kết quả báo cáo của Chan và cộng sự là $\leq 15\%$ ^[14] để đảm bảo sự duy trì ổn định thể tích bàng quang và tái lập vị trí chính xác trong điều trị hằng ngày cho BN. Sai số trung bình cài đặt BN đánh giá trên 3D - CBCT thay đổi lớn hơn ở hướng SI và LR, tuy nhiên vẫn nằm trong giới hạn cho phép.

Trong báo cáo này chúng tôi không nghiên cứu sự ảnh hưởng của sự thay đổi đồ đầy thể tích bàng quang đến sự di động vị trí của các cơ quan bên trong và lân cận với bàng quang mà chỉ đánh giá ảnh hưởng của đồ đầy thể tích bàng quang đến sai số cài đặt BN trước xạ trị. Trong báo của Chan và cộng sự chỉ ra sự di động của các cơ quan bên trong do sự thay đổi thể tích bàng quang là 2,6 - 3,6mm theo hướng SI. Tuy nhiên do cỡ mẫu và lựa chọn BN để đánh giá sự di động của các cơ quan bên trong do ảnh hưởng của đồ đầy bàng quang chưa đáp ứng nên chúng tôi sẽ tiến hành nghiên cứu trong các báo cáo về sau để xác định sự dịch chuyển thể tích điều trị đích CTV - PTV.

KẾT LUẬN

Sự thay đổi thể tích đồ đầy bàng quang nằm trong tiêu chuẩn đảm bảo sự tái lập và duy trì ổn định thể tích bàng quang trong điều trị mà không ảnh hưởng đến sai số cài đặt hằng ngày. Protocol chuẩn bị bàng quang cho BN là 250ml - 350ml. Sai số cài đặt bệnh nhân trước xạ trị đối với các khối u ở vùng tiểu khung theo nằm trong giới hạn cho phép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Vargo and S. Beriwal, "Image-based brachytherapy for cervical cancer," *World J. Clin. Oncol.* 5, 921 - 930 (2014).
- Kaidar-Person, R. Bortnyak - Abdah, A. Amit, A. Berniger, R. Ben-Yosef, and A. Kuten, "Current principles for radiotherapy in cervical cancer," *Med. Oncol.* 29, 2919 - 2922 (2012).
- Kehoe, "Treatments for gynaecological cancers," *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 20, 985 - 1000 (2006).
- E. Patricia, K. Winter, M. Morris, C. Levenback, P. W. Grigsby, J. Cooper, M. Rotman, D. Gershenson, and D. Mutch, Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90 - 01," *J. Clin. Oncol.* 22, 872 - 880 (2004).
- Ahmad, M. S. Hoogeman, S. Quint, J. W. Mens, I. de-Pree, and B.J. Heijmen, "Inter-fraction bladder filling variations and time trends for cervical cancer patients assessed with a portable 3-dimensional ultrasound bladder scanner," *Radiother. Oncol.* 89, 172 - 179 (2008).
- Buchali, S. Koswig, S. Dinges, P. Rosenthal, J. Salk, G. Lackner, D. Boehmer, L. Schlenger, and V. Budach, "Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer," *Radiother. Oncol.* 52, 29 - 34 (1999).
- Haworth, A. Paneghel, A. Herschtal, G. Duchesne, S. Williams, K. H. Tai, T. Kron, P. Roxby, S. Soteriou, M. Laferlita, and F. Foroudi, "Verification of target position in the post-prostatectomy cancer patient using cone beam CT," *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 53, 212 - 220 (2009).
- Knight, "Patient positioning and treatment instructions used during radiation therapy of the prostate: Results of an Australian and New Zealand survey," *J. Med. Radiat. Sci.* 52, 8 - 13 (2005).
- Collen, B. Engels, M. Duchateau, K. Tournel, M. D. Ridder, S. Bral, D. Verellen, and G. A. Storme, "Volumetric imaging by megavoltage computed tomography for assessment internal organ motion during radiotherapy for cervical cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 77, 1590 - 1595 (2010).
- A. McBain, V. S. Khoo, D. L. Buckley, J. S. Sykes, M. M. Green, R.A. Cowan, C. E. Hutchinson, C. J. Moore, and P. M. Price, "Assessment of bladder motion for clinical radiotherapy practice using cine - magnetic resonance imaging," *Int. J. Radiat. Oncol, Biol., Phys.* 75, 664 - 671 (2009).
- Chan, R. Dinniwel, M. A. Haider, Y.-B. Cho, D. Jaffray, G. Lockwood, W. Levin, L. Manchul, A. Fyles, and M. Milosevic, "Inter- and intra-fractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: A cinematic-MRI point-of-interest study," *Int. J.*

- Radiat. Oncol., Biol., Phys. 70, 1507 - 1515 (2008).
12. Peng, B. Zhao, Y. Yang, C. Hong, and M. Pan, "Clinical agreement between real-time three-dimensional ultrasound with VOCAL technique and two-dimensional Ultrasound measure of bladder volume," Chin. J. Ultrasound Med. 25, 605 - 607 (2009).
13. F. W. Chien, P. Neven, K. S. Khan, P. Agustsson, N. B. Patel, and S. Ogston, "The validity and reliability of real-time ultrasound estimation of bladder volume in postnatal women," J. Obstet. Gynaecol. 16, 224 - 227 (1996).
14. L. Luo, Y. Wang, F. Li, Y. Ling, D. Y. Yang, and F. Jin, "Comparative study on evaluating the bladder volume between BladderScan BVI9400 and ultrasound system iU22," Chin. J. of Med. Instrum. 39, 295 - 298 (2015).

ĐÁNH GIÁ SAI SỐ CÀI ĐẶT BỆNH NHÂN XẠ TRỊ VMAT CÁC VÙNG GIẢI PHẪU KHÁC NHAU BẰNG HỆ THỐNG OBI TẠI BỆNH VIỆN ĐKQT VINMEC TIMES CITY

PHẠM TUẤN ANH¹, NGUYỄN VĂN HÂN¹, HÀ NGỌC SƠN¹, NGUYỄN TRUNG HIẾU¹, NGUYỄN VĂN NAM¹,
CHU VĂN DŨNG¹, ĐOÀN TRUNG HIỆP², TRẦN BÁ BÁCH³, NGUYỄN ĐÌNH LONG³

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá sai số cài đặt bệnh nhân trước điều trị bằng các thiết bị cố định riêng biệt cho các vùng giải phẫu khác nhau bằng hệ thống OBI bao gồm đầu cổ, ngực bụng và tiểu khung.

Đối tượng và phương pháp: Tổng số 45 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên điều trị kế hoạch VMAT chia đều cho 3 vùng giải phẫu được chỉ định xạ trị tại bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City từ 1/2018 đến 8/2019. Các bệnh nhân được chụp CT mô phỏng trên máy CT Optimal 580 (GE Medical System, Milwaukee, Wisconsin USA), lập kế hoạch trên phần mềm Eclipse (ver 13.0) của hãng varian (Mỹ). Các bệnh nhân được chụp xác minh hình ảnh 2D - KV (hàng ngày) và 3D - CBCT (thứ 2 và thứ 5 hoặc tất cả các ngày trong tuần đối với 4D - VMAT) được phân tích trực tiếp trên phần mềm OBI và so sánh với hình ảnh DRR từ kế hoạch, từ đó đánh giá và ghi nhận sai số theo 3 hướng AP (trước sau); SI (trên dưới); LR (trái phải).

Kết quả: Có tổng số 1220 cặp hình ảnh 2D - kV được thực hiện ở cả 3 vùng tia xạ trước điều trị hàng ngày. Đối với tia xạ vùng đầu cổ, sai số cài đặt trung bình theo các hướng AP, SI, LR lần lượt là: $(1 \pm 1.41\text{mm})$; $(1.09 \pm 1.41\text{mm})$; $(1 \pm 1.33\text{mm})$. Đối với tia xạ vùng ngực bụng lần lượt là: $(1.27 \pm 1.84\text{mm})$; $(0.93 \pm 2.39\text{mm})$; $(1.58 \pm 1.81\text{mm})$. Đối với tia xạ vùng tiểu khung là: $(1.30 \pm 2.02\text{mm})$; $(1.62 \pm 3.24\text{mm})$; $(1.47 \pm 1.60\text{mm})$.

Kết luận: Việc đánh giá xác minh hình ảnh trước điều trị bằng hệ thống OBI giúp làm giảm sai số cài đặt, tăng phân liều vào khối u, giảm tác dụng phụ không mong muốn. Qua kết quả nghiên cứu đề xuất một setup margin với xạ trị vùng đầu cổ tại bệnh viện chúng tôi là: 4mm (AP), 4mm (SI), 4mm (LR). Với xạ trị vùng ngực bụng: 5mm (AP), 5mm (SI), 6mm (LR). Với xạ trị vùng tiểu khung: 5mm (AP), 6.5mm (SI), 5mm (LR).

Từ khóa: Sai số cài đặt, xạ trị ung thư vùng đầu cổ-vùng ngực-vùng tiểu khung, dụng cụ cố định bệnh nhân, hệ thống OBI...

ABSTRACT

Evaluation of setup errors in VMAT radiotherapy in different anatomical areas by the OBI system at Vinmec Times City International Hospital

Purpose: To evaluate the patient setting errors before treatment with separate fixation devices for different anatomical areas by OBI system includes head-neck, chest - abdomen and Pelvis.

Materials and Methods: A total of 45 patients randomly selected for VMAT treatment in different surgical areas were given radiation therapy at Vinmec Times City International Hospital from 1/2018 to 8/2019. The patients were scanned by CT simulation on CT Optimal 580 (GE Medical System, Milwaukee, Wisconsin USA), planning on the Eclipse software (ver 13.0) of varian firm (USA). The patients were taken photo verification 2D-KV images (daily) and 3D-CBCT (Monday and Thursday or all days of the week for 4D-VMAT) are analyzed online on OBI software and compared with DRR images from the plan. Thereby evaluating and recording errors in 3 directions AP (front after); SI (above and below); LR (left right).

Results: A total of 1220 pairs of 2D-kV images were performed in all three areas of radiation prior to daily treatment. For head-beam radiation, average setting error in the directions of AP, SI, LR are: $(1 \pm 1.41\text{mm})$; $(1.09 \pm 1.41\text{mm})$; $(1 \pm 1.33\text{mm})$. For radiation chest abdomen is: $(1.27 \pm 1.84\text{mm})$; $(0.93 \pm 2.39\text{mm})$; $(1.58 \pm 1.81\text{mm})$.

¹ Kỹ thuật viên - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² ThS.BS. Trưởng Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ Kỹ sư xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

(1.58 ± 1.81mm). For sub-regional radiation is: (1.30 ± 2.02mm); (1.62 ± 3.24mm); (1.47 ± 1.60mm).

Conclusion: The assessment and verification of images before treatment with OBI system helps reduce setting errors, increase dose in tumors, reduce unwanted side effects. Based on the results of the study, we propose that the therapeutic margin (PTV Margin) with radiotherapy for head and neck area at our hospital is: 4mm (AP), 4mm (SI), 4mm (LR). Setup margin with chest radiotherapy: 5mm (AP), 4mm (SI), 5.5mm (LR). Setup margin with sub - area radiotherapy: 5mm (AP), 6.5mm (SI), 5mm (LR).

Keywords: Installation errors, radiation therapy for head-neck-thoracic-sub-regional cancer, patient fixation device, OBI system...

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ trị là phương pháp điều trị sử dụng các hạt hoặc sóng có năng lượng cao như: tia X, tia Gamma hoặc proton... để tiêu diệt hoặc phá hủy các tế bào ung thư. Xạ trị phải đảm bảo được 2 yếu tố: Cung cấp đủ liều vào thể tích khối u và giảm liều tối đa cho các cơ quan lành lân cận. Vì vậy việc cài đặt bệnh nhân không chính xác sẽ ảnh hưởng tới chất lượng và kết quả điều trị sau này.

Các lỗi sai số cài đặt bệnh nhân trong xạ trị thì không thể tránh khỏi, các lỗi này được chia thành 2 nhóm: sai số ngẫu nhiên và sai số hệ thống. Sai số ngẫu nhiên là những lỗi mình không thể kiểm soát được như: bất động, hô hấp, thay đổi vị trí giải phẫu hoặc các vấn đề liên quan khác. Sai số hệ thống là sai số mình hoàn toàn có thể kiểm soát được, đó là sai số giữa vị trí mô phỏng và vị trí điều trị. Các sai số cài đặt phụ thuộc vào nhiều yếu tố như thay đổi về cân nặng của bệnh nhân trong quá trình điều trị, các mặt bệnh tương ứng với vị trí điều trị, kinh nghiệm của người đặt bệnh nhân, sự hợp tác của người bệnh trong quá trình điều trị, sự di động của các cơ quan trong cơ thể... chính những sai số này góp phần ảnh hưởng tới việc xác định PTV margin.

Để tăng hiệu quả điều trị, giảm thiểu tác dụng phụ và độ chính xác tối đa cho bệnh nhân thì xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy) tại Trung tâm chúng tôi được ưu tiên sử dụng cho các bệnh nhân ở tất cả các vị trí giải phẫu khác nhau đặc biệt là đầu cổ, ngực bụng và tiểu khung, với ưu thế đặc trưng VMAT có thể thay đổi liều điều trị phù hợp với thể tích khối u ở tất cả các góc quay, qua đó có thể đảm bảo cấp đủ liều tiêu diệt khối u và giảm thiểu tối đa được liều đến các mô lành lân cận. Cũng chính vì vậy, kỹ thuật này đòi hỏi phải có độ chính xác cao, vị trí điều trị phải chính xác và ổn định trong suốt các quá trình điều trị thông qua việc cài đặt bệnh nhân hàng ngày. Việc cài đặt không chính xác sẽ không

cấp đủ liều vào khối u, tăng liều vào các mô lành lân cận dẫn tới làm tăng các tác dụng phụ không mong muốn, ảnh hưởng tới chất lượng và kết quả điều trị.

Để đánh giá và kiểm soát được sai số trong quá trình cài đặt, Trung tâm Xạ trị - bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City được trang bị máy gia tốc hiện đại Clinac iX (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) bao gồm hệ thống Portal Vision và OBI (On-Board Image) cho phép chụp ảnh 2D - KV và 3D - CBCT giúp xác định các sai số và điều chỉnh về đúng vị trí như kế hoạch.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Tổng số 45 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên điều trị kế hoạch VMAT chia đều cho 3 vùng giải phẫu: đầu cổ, ngực bụng, tiểu khung được chỉ định xạ trị tại bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City từ tháng 1/2018 đến tháng 8/2019, sử dụng kỹ thuật VMAT với 1220 cặp ảnh 2D - KV được chụp hàng ngày từ thứ 2 đến thứ 6.

Cố định và chụp CT mô phỏng

Các bệnh nhân được chụp CT mô phỏng trên máy cắt lớp vi tính 16 dãy CT 580 - Optima của hãng GE, độ dày lát cắt 2.5mm, có tiêm thuốc cản quang, tất cả các bệnh nhân được đặt tư thế nằm ngửa trên bàn điều trị và được cố định sử dụng các dụng cụ cố định theo từng vị trí giải phẫu:

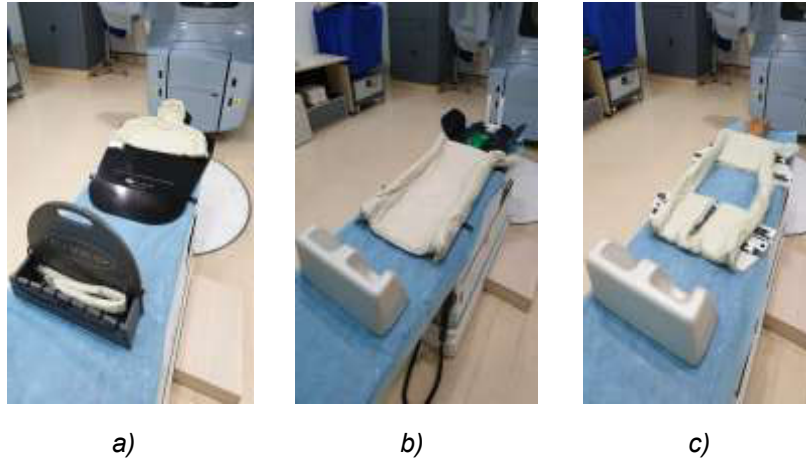
- Đối với vùng đầu cổ: Base - plate, gối kê đầu hoặc vaclock đầu cổ, mặt nạ cố định 3 điểm hoặc 5 điểm (U - fame mask, Q - fix), kê chân knee fix hoặc kéo tay.

- Đối với vùng ngực - bụng: Do khối u vùng này có tính di động cao nên các bệnh nhân ở trung tâm chúng tôi có bệnh lý vùng này thường được ưu tiên sử dụng kỹ thuật 4D - VMAT nhìn cuối thì thờ ra nhằm hạn chế tối đa việc di động của khối u trong

quá trình điều trị. Các dụng cụ cố định: Wingboard (CIVCO, Orange City, IA), Vaclock, Feet fix.

- Đối với vùng tiểu khung: các bệnh nhân đều được chuẩn bị bàng quang với lượng nước tiểu đầy trong khả năng có thể nhìn được, thông thường chúng tôi cho bệnh nhân đi tiểu hết, sau đó cho bệnh

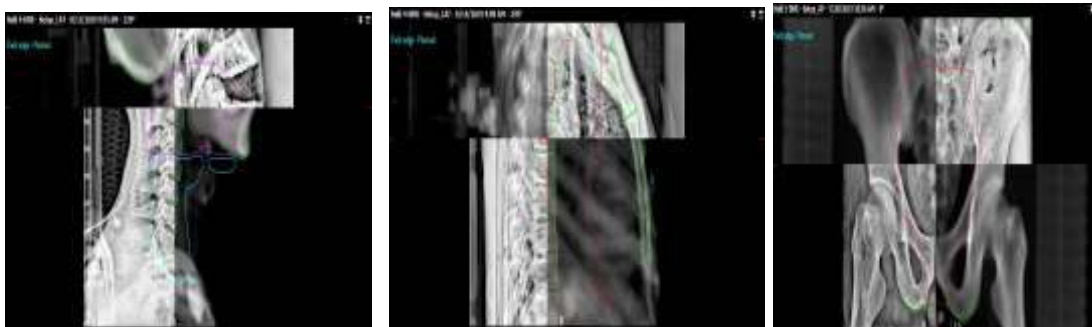
nhân uống khoảng 500ml nước và đợi khoảng 1 tiếng. Đối với bệnh lý trực tràng làm rỗng trực tràng trước khi mô phỏng và xạ trị. Các dụng cụ cố định được sử dụng: Gối kê đầu, Vaclock, mặt nạ tiểu khung, feet fix.



Hình 1. Bộ dụng cụ cố định BN ở cả 3 vùng đầu cổ (a), ngực bụng (b), tiểu khung (c)

Chụp xác minh 2D-KV trước điều trị

Trước khi chiếu xạ, tất cả 45 bệnh nhân đều được chụp hình ảnh 2D - kV hàng ngày, 3D - CBCT vào thứ 2 và thứ 5 đối với VMAT thường và cả tuần đối với 4D - VMAT, hình ảnh 2D - kV chính là hình ảnh xquang có cấu trúc giải phẫu xương. Có tổng số 1220 cặp hình ảnh 2D - kV theo cả 3 hướng AP (trước sau); SI (trên dưới); LR (trái phải) được ghi nhận trên hệ thống OBI (on - board imaging) chúng được so sánh và đối chiếu với hình ảnh DRR (Digital Reconstruction Radiography) để xác định sai số cài đặt theo cả 3 hướng.



Hình 2. So sánh (khớp) hình ảnh 2D-kV với hình ảnh DRR trước điều trị

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu

Dựa trên việc so sánh giữa hình ảnh 2D - kV với hình ảnh DRR theo các mốc xương thì các sai số cài đặt được ghi nhận trước các buổi điều trị theo cả 3 hướng AP; SI; LR. Tổng số 1220 bộ sai số cài đặt theo cả 3 hướng để xác định:

- ✓ Sai số cài đặt trung bình theo từng hướng của 45 bệnh nhân mỗi vùng.

- ✓ Độ lệch chuẩn theo từng hướng của mỗi bệnh nhân.
- ✓ Độ lệch chuẩn của các sai số cài đặt trung bình cho từng bệnh nhân.
- ✓ Trung bình của các độ lệch chuẩn cho từng bệnh nhân.

Sai số cài đặt tính theo công thức van Herk: $SM_{vanHerk} = 2,5 \Sigma_{setup} + 0,7 \sigma_{setup}$, trong đó, sai số cài đặt ($SM_{vanHerk}$: setup margin), sai số hệ

thống (Σ : systematic error) được xác định bằng độ lệch chuẩn của các sai số cài đặt trung bình cho từng bệnh nhân, sai số ngẫu nhiên (σ : random error)

được xác định bằng trung bình của các độ lệch chuẩn cho từng bệnh nhân.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

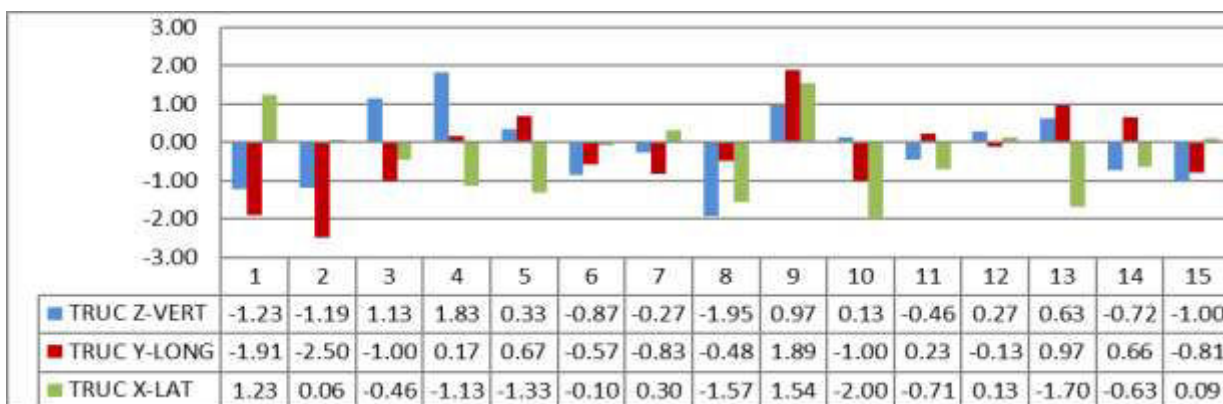
Sự sai lệch về vị trí đo được từ 1220 cặp ảnh chụp 2D - kV ở 3 hướng của 45 bệnh nhân trong cả 3 vùng được thống kê. Qua đo sai số hệ thống, sai số ngẫu nhiên và sai số cài đặt cũng đã được tính toán và phân tích.

Bảng 1. So sánh sai số hệ thống (Σ), sai số ngẫu nhiên (σ) và sai số cài đặt (SM) theo 3 hướng của cả 3 vùng giải phẫu

	Tổng số bệnh nhân	AP (mm)			SI (mm)			RL (mm)		
		Σ	σ	SM	Σ	σ	SM	Σ	σ	SM
Đầu cổ	15	1.00	1.41	3.49	1.09	1.41	3.71	1.00	1.33	3.42
Ngực bụng	15	1.27	1.84	4.47	0.93	2.39	4.01	1.58	1.81	5.23
Tiểu khung	15	1.30	2.02	4.66	1.62	3.24	6.32	1.47	1.60	4.79

Kết quả so sánh cho thấy các sai số ngẫu nhiên, sai số hệ thống của vùng tiểu khung lớn so với ngực bụng và đầu cổ, điều này cũng phù hợp với vị trí giải phẫu của khối u. Các sai số ngẫu nhiên đều lớn hơn sai số hệ thống cho thấy sai số một ngày điều trị bất kỳ có thể lớn nhưng xét tổng thể các ngày điều trị thì sai số là nhỏ và ổn định.

Sai số vùng đầu cổ



Hình 3. Biểu đồ phân bố sai số cài đặt trung bình theo từng bệnh nhân vùng đầu cổ

Sai số cài đặt trung bình và SD của lỗi thiết lập bệnh nhân theo các hướng AP, SI, LR lần lượt là: $(1 \pm 1.41\text{mm})$; $(1.09 \pm 1.41\text{mm})$; $(1 \pm 1.33\text{mm})$. Trong 426 lần cài đặt ban đầu, chúng tôi quan sát thấy một tỷ lệ số lần cài đặt BN ban đầu có sai số vượt quá 3mm theo các hướng AP, SI, LR lần lượt là: 6.57%, 3.52%, 3.52%.

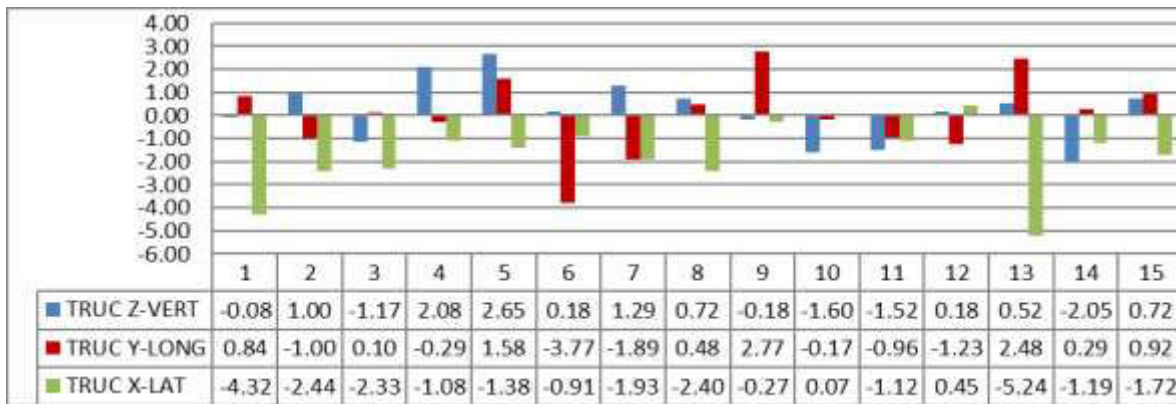
Sai số vùng ngực bụng



Hình 4. Biểu đồ phân bố sai số cài đặt trung bình theo từng bệnh nhân vùng ngực bụng

Sai số cài đặt trung bình và SD của lỗi thiết lập bệnh nhân theo các hướng AP, SI, LR lần lượt là: $(1.27 \pm 1.84\text{mm})$; $(0.93 \pm 2.39\text{mm})$; $(1.58 \pm 1.81\text{mm})$. Trong 362 lần cài đặt ban đầu, chúng tôi quan sát thấy một tỷ lệ số lần cài đặt BN ban đầu có sai số vượt quá 3mm theo các hướng AP, SI, LR lần lượt là: 11.87%; 15.19%; 13.81%.

Vùng tiểu khung



Hình 5. Biểu đồ phân bố sai số cài đặt trung bình theo từng bệnh nhân vùng tiểu khung

Sai số cài đặt trung bình và SD của lỗi thiết lập bệnh nhân theo các hướng AP, SI, LR lần lượt là: $(1.30 \pm 2.02\text{mm})$; $(1.62 \pm 3.24\text{mm})$; $(1.47 \pm 1.60\text{mm})$. Trong 375 lần cài đặt ban đầu, chúng tôi quan sát thấy một tỷ lệ số lần cài đặt BN ban đầu có sai số vượt quá 3mm theo các hướng AP, SI, LR lần lượt là: 13.06%; 23.2%; 18.6%.

BÀN LUẬN

Trong tổng số 45 bệnh nhân, sai số cài đặt trung bình theo các hướng được thể hiện ở các biểu đồ hình 3, hình 4 và hình 5. Qua phân tích sai số và nhìn vào biểu đồ ta có thể dễ dàng nhận thấy sai số cài đặt trung bình vùng tiểu khung lớn hơn so với vùng ngực bụng và đầu cổ, kết quả này cũng tương đối phù hợp với đặc điểm lâm sàng vị trí giải phẫu khối u của từng vùng. Điều này được giải thích bởi rất nhiều lý do nhưng chúng tôi sẽ đưa ra một số lý do chính và cách hạn chế giảm thiểu sai số cho mỗi vùng:

Với các bệnh lý ở vùng tiểu khung

Là vùng có nhiều các cơ quan tạng rỗng có sự di động lớn thay đổi hàng ngày như đại tràng, bàng quang... nếu không có sự chuẩn bị tốt của bệnh nhân về những cơ quan này trước mỗi buổi điều trị thì sai số lớn là điều khó tránh khỏi, ngoài ra tư thế cài đặt trước điều trị cũng khó hơn so với các vùng khác nó liên quan đến các chỉ số cơ thể như thể trạng béo gầy, sự thoải mái của bệnh nhân... Để giảm thiểu sai số cho vùng này, trước tiên chúng ta cần giáo dục tốt cho bệnh nhân về tầm quan trọng của việc chuẩn bị bàng quang đầy, làm rỗng trực

tràng trước khi xạ trị, căn dặn BN nằm với tư thế thoải mái, thả lỏng để tư thế hông và chân được ổn định, thở nhẹ nhàng hoặc dùng băng dãi ép để cố định di động do nhịp thở trong quá trình điều trị.

Với các bệnh lý vùng ngực bụng

Đây là vùng rất khó kiểm soát sai số do có các cơ quan di động lớn, chịu nhiều tác động từ các hoạt động sinh lý như hoạt động hô hấp, sự nuốt, hoạt động của tim... những hoạt động này không thể được đánh giá trong quá trình xạ trị. Do vậy để hạn chế và kiểm soát được những vấn đề này có nhiều biện pháp được đưa ra như nhin thở chủ động hoặc sử dụng một số dụng cụ đặc biệt ép bụng để giảm thiểu sự di động của cơ hoành và nhịp thở. Tuy nhiên việc ép bụng có thể gây ra sự khó chịu cho bệnh nhân nên các bác sỹ tại trung tâm chúng tôi ưu tiên sử dụng kỹ thuật 4D - VMAT nhin cuối thì thở ra, việc nhin thở có thể kiểm soát và hạn chế mức tối đa sự di động của các cơ quan tại vùng này.

Đối với các bệnh lý vùng đầu cổ

Đây là vùng có tư thế ổn định nhất và sai số cài đặt trung bình thấp nhất do các cơ quan ít bị di động, để giảm thiểu sai số cho vùng này, chúng ta nên sử dụng gối kê đầu hoặc vaclock phù hợp, sử dụng mặt nạ cố định 3 hoặc 5 điểm tùy vị trí khối u, xăm hoặc đánh dấu thêm các vị trí hõm ức và 2 bên vai, sử dụng kéo tay để tăng tính ổn định cho tư thế vùng cổ, xương đòn và hai bên vai.

KẾT LUẬN

Việc sử dụng hình ảnh 2D-KV hàng ngày đối với kỹ thuật VMAT giúp phát hiện và điều chỉnh sai số về đúng với kế hoạch, sai số cài đặt trung bình ở cả 3 vùng đều thấp và ổn định cho thấy sự chính xác và hiệu quả trong việc điều trị. Qua nghiên cứu chúng tôi cũng đã xác định được sai số cài đặt (SM) theo từng vị trí giải phẫu qua đó gợi ý cho các bác sỹ trong việc mở biên từ CTV ra PTV ngoài việc tính đến IM với setup margin xạ trị vùng đầu cổ tại bệnh viện chúng tôi là: 4mm (AP), 4mm (SI), 4mm (LR). Setup margin với xạ trị vùng ngực bụng: 5mm (AP), 5mm (SI), 6mm (LR). Setup margin với xạ trị vùng tiểu khung: 5mm (AP), 6.5mm (SI), 5mm (LR).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chmielewski, L., Kukolowicz, P.F., Gut, P. and Debrowski, A. (2002) Assessment of the Quality of Radiotherapy with the Use of Portal and Simulation Images the Method and the Software. *Journal of Medical Informatics and Technologies*, 3, 171-179.

2. Thasanthan, L., Piyasena, W.R.O., Croos, A.M.C., Dhanushia, R. and Narayanan, P.P. (2014) Assessment of Three- Dimensional Set-Up Errors in Pelvic Radiation Therapy. *Journal of Cancer Prevention & Current Research*, 1, Article ID: 00009.
3. Van Herk, M. (2004) Errors and Margins in Radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 14, 52 - 64.
4. Sheng, K., Chow, J., Hunter, G., et al. (2008) Is Daily Computed Tomography Image Guidance Necessary for Nasal Cavity and Nasopharyngeal Radiotherapy? An Investigation Based on Helical Tomotherapy. *The Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 9, 2686.
5. Pehlivan, B., Pichenot, C. and Castaing, M. (2009) Inter-Fractional Set-Up Errors Evaluation by Daily Electronic Portal Imaging of IMRT in Head and Neck Cancer Patients. *Acta Oncologica*, 48, 440 – 445.
6. Suh, S. and Schultheiss, T.E. (2013) Distance-to-Agreement Investigation of Tomotherapy's Bony Anatomy-Based Autoregistration and Planning Target Volume Contour-Based Optimization. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 85, 862 - 865.
7. Schubert, L.K., Westerly, D.C., Wolfgang, A.T., et al. (2009) A Comprehensive Assessment by Tumor Site of Patient Setup Using Daily MVCT Imaging from Over Three Thousand Eight Hundred Helical Tomotherapy Treatments. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 73, 1260 - 1269.
8. Mackie, T.R., Kapatoes, J., Ruchala, K., et al. (2003) Image Guidance for Precise Conformal Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 56, 89 - 105.
9. Li, A. and Qi, S. (2007) Inter-Fractional Variations in Patient Setup and Anatomic Change Assessed by Daily Computed Tomography. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68, 581 - 591.
10. Tuntipumiamorn, L., Liamookda, P. and Dechawongsuwan, S. (2013) Assessment of Inter-Fraction Setup Error of Non-Extended Standard Thermoplastic Mask for Head and Neck Intensity-Modulated Radiation Therapy Patients. *Siriraj Medical Journal*, 65, 31 - 35.

GIỚI THIỆU PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH VỊ TRÍ DỪNG CỦA NGUỒN Ir^{192} TRONG ỐNG DẪN NGUỒN NHỰA 6F TRONG LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ ÁP SÁT DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA ẢNH MRI

NGUYỄN VĂN PHÁP¹, NGUYỄN THỊ MAI HƯƠNG¹

Mục đích: Giới thiệu phương pháp xác định vị trí dừng của nguồn phóng xạ Ir^{192} trong ống dẫn nguồn nhựa 6F trong lập kế hoạch xạ trị áp sát ung thư phụ khoa sử dụng bộ áp Utrecht kết hợp xuyên mô chu cung dưới hướng dẫn của ảnh cộng hưởng từ - MRI.

Đối tượng và phương pháp: Phantom được đổ đầy dung dịch gồm Agar (3%) và bột $CuSO_4$ (1g/L). Bộ áp Utrecht và ống nhựa 6F được cố định trong phantom. So sánh và đối chiếu ảnh CT và MRI của ống dẫn 6F với nhau để đưa ra khoảng cách từ đầu tip có thể nhận diện được trên ảnh MRI của ống 6F đến vị trí dừng xa nhất có thể của nguồn.

Kết quả: Hình ảnh MRI xung T1 và T2 3D có thể dùng để xác định vị trí dừng của nguồn. Khoảng cách 5mm từ vị trí đỉnh tip có thể nhận diện được trên ảnh MRI xung T1 và T2 đến vị trí dừng xa nhất có thể của nguồn trong ống 6F được áp dụng trong lập kế hoạch điều trị. Phương pháp tái tạo ống dẫn 6F dựa trên độ sâu đâm xuyên của ống trong mô phát huy tính khả thi trong trường hợp khó tái tạo ống 6F trên ảnh MRI.

Kết luận: Để đảm bảo chất lượng điều trị trong xạ trị áp sát dưới hướng dẫn của MRI thì việc xác định chính xác vị trí điểm dừng của nguồn (thông qua xác định vị trí đầu tip của ống dẫn nguồn 6F) là rất quan trọng. Vị trí dừng của nguồn có thể được xác định trên ảnh MRI xung T1 hoặc T2. Ngoài ra, độ sâu đâm xuyên của ống dẫn 6F cũng được sử dụng để tái tạo vị trí dừng của nguồn trong ống dẫn 6F khi lập kế hoạch điều trị. Tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể, chúng ta có thể linh hoạt sử dụng kết hợp các phương pháp trên.

ABSTRACT

Purpose: An introduction to the method of defining the dwell position of the radioactive source Ir^{192} in the plastic catheter 6F for the treatment planning of image-guided intracavitary-interstitial brachytherapy.

Material and methods: Utrecht applicator and implant needles were placed on a phantom filled with the liquid of Agar (3%) and $CuSO_4$. CT scanned images and MRI scanned images (T1-weighted and T2-weighted) of this phantom were fused to figure out the position of the most distal dwell position of the source in the tube on MRI images.

Results: T2 and T1-weighted MRI images could be used to position the location of the first dwell position of the source in the plastic tube. A distance of 5mm from the recognizable tip of the 6F needle to the most distal dwell position of the source on T2 and T1-weighted MRI images is accepted and applied on clinical. The method of reconstructing the dwell positions based on measuring the implanted part of the tube 6F was useful when T2 and T1-weighted images could not be used.

Conclusions: It is essential to define exactly the dwell position of source for planning in order to ensure the treatment quality of MRI-guided brachytherapy. In terms of implant plastic tube 6F, T1 and T2-weighted MRI images could be used to position the first dwell position. Additionally, the implant depth of the tube inside the patient body could be utilized for this work. Depending on each clinical case, the combination of these ways should be flexibly used.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phổ biến thứ ba ở phụ nữ trên thế giới^[6]. Phẫu trị, hóa trị kết hợp xạ trị được coi là phương pháp điều trị tối ưu ung

thư cổ tử cung. Cụ thể, xạ trị ngoài kết hợp xạ trị trong được chứng minh làm tăng khả năng kiểm soát khối u, tăng sống còn toàn bộ cũng như chất lượng sống của bệnh nhân^[1].

¹ Kỹ sư Vật lý - Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Xạ trị áp sát được đưa vào sử dụng từ năm 1901. Xạ trị áp sát ung thư cổ tử cung truyền thống dựa trên hình ảnh X - quang^[2]. Tuy nhiên, cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật và nhu cầu về việc nâng cao chất lượng điều trị, xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D (CT hoặc MRI) ngày càng trở nên phổ biến và dần thay thế phương pháp truyền thống mà trong đó MRI là tiêu chuẩn vàng nhờ sự tương phản mô lành và mô bướu tốt hơn CT^[4]. Sử dụng hình ảnh 3D trong điều trị xạ trị áp sát ung thư cổ tử cung không chỉ giúp tối ưu hóa liều vào bướu tốt hơn mà còn giúp kiểm soát liều tới cơ quan lành xung quanh (bàng quang, trực tràng, ruột non, đại tràng sigma...)^[3].

Ngoài yêu cầu vẽ contour chính xác thể tích xạ và các cơ quan lành, việc tính toán liều tới các cơ quan còn yêu cầu tái tạo chính xác hình dạng bộ áp và vị trí dừng của nguồn. Sai lệch trong quá trình này sẽ ảnh hưởng tới việc phân bố và đánh giá liều lượng tới khối bướu và các cơ quan lành, do vậy quá trình tái tạo bộ áp và xác định vị trí dừng của nguồn cần được đặc biệt chú ý khi thực hiện xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh^[5].

Mỗi loại hình ảnh đều có ưu nhược điểm riêng. Ảnh CT cho hình ảnh rõ nét của bộ áp, tuy nhiên khó phân biệt được chính xác giới hạn của các cơ quan và xâm lấn của khối u. Ảnh MRI cho hình ảnh rõ nét của bướu còn sót lại, vùng xám, ranh giới các cơ quan, tuy nhiên lại gây khó khăn trong việc tái tạo chính xác bộ áp, từ đó khó xác định chính xác vị trí dừng có thể của nguồn, nhất là đối với các dụng cụ dẫn nguồn mà không có các dụng cụ đánh dấu (marker) đi kèm.

Tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, hiện đang triển khai kỹ thuật xạ trị áp sát suất liều cao cho ung thư cổ tử cung sử dụng nguồn ¹⁹²Ir và bộ dụng cụ Fletcher và Utrecht dưới hướng dẫn của hình ảnh CT hoặc MRI. Bộ áp Utrecht có thể gắn thêm các ống dẫn nguồn nhựa 6F trong trường hợp khối u lớn hoặc có xâm lấn.

Tại khoa Xạ trị, xạ trị trong hốc kết hợp xuyên mô chu cung sử dụng bộ áp Utrecht dưới hướng dẫn của ảnh MRI được chỉ định sử dụng cho bệnh nhân sau xạ trị ngoài còn thể tích u lớn, có xâm lấn chu cung, bàng quang hay trực tràng. Bộ áp Utrecht có thể được tái tạo bằng hai cách:

(1) Sử dụng thư viện bộ áp có sẵn trong phần mềm lập kế hoạch điều trị. Kỹ sư tính liều sẽ điều chỉnh sao cho bộ áp tái tạo được đặt đúng vị trí trên hình ảnh.

(2): Dựa trên ống đánh dấu nguồn bằng nước trong bộ áp để dựng lại vị trí dừng của nguồn bằng cách vẽ lại bằng tay. Đối với ống dẫn nguồn bằng

nhựa 6F đi kèm, do hạn chế về marker dùng cho chụp MRI nên khó có thể xác định chính xác vị trí dừng của nguồn trong ống khi tái tạo bộ áp. Vì vậy, trước khi được áp dụng trong lâm sàng, cần đưa ra quy chuẩn, phương pháp để xác định vị trí dừng của nguồn trong ống dẫn nguồn nhựa trên hình ảnh MRI.

PHƯƠNG PHÁP TIẾN HÀNH

Ống dẫn nguồn nhựa 6F có thể được nhận diện rất rõ trên ảnh CT nhờ vào marker. Chúng tôi tiến hành chụp ảnh CT và MRI của ống dẫn 6F trong môi trường tương đương mô, sau đó so sánh, đối chiếu hai hình ảnh với nhau để đưa ra giá trị offset – khoảng cách từ đầu tip của ống 6F đến vị trí dừng xa nhất có thể trên ảnh MRI xung T1 và T2 3D.

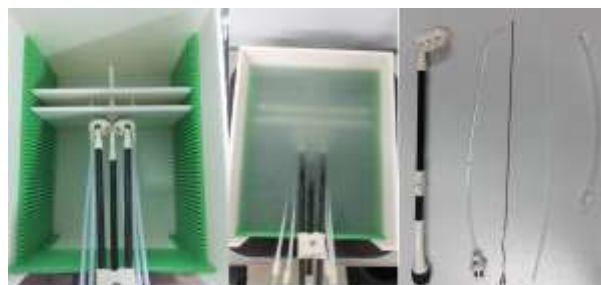
Chuẩn bị bộ áp

Bộ áp Utrecht gồm: Hai cây ovoid, một cây tandem 30 độ, marker nước dùng khi chụp MRI và marker dùng khi chụp CT.

Ống dẫn nhựa 6F: Chiều dài 29.4cm, khoảng cách từ đầu tip đến vị trí dừng xa nhất có thể là 6mm, theo số liệu của nhà sản xuất. Marker dùng khi chụp CT.

Chuẩn bị phantom

Phantom có thiết kế để cố định chặt bộ áp. Dung dịch môi trường gồm: Agar (3%), CuSO₄ (1g/L) và nước nóng khoảng 70 độ C. Sau khi đổ dung dịch vào trong phantom, phantom được để nguội trong khoảng 1 ngày để dung dịch đông cứng lại dưới dạng thạch. Phantom được cố định trên một bàn gỗ phẳng.



Hình 1. Phantom chứa bộ áp và dung dịch tương đương mô

Quy trình chụp

Phantom được đem chụp CT và MRI. Máy CT mô phỏng GE 16 lát cắt. Ảnh CT có độ dày lát cắt 1,25mm. Máy chụp MRI 3T của hãng Siemens. Ảnh MRI: Chụp xung T13D độ dày lát cắt 1.5mm, xung T2 3D độ dày lát cắt 1.5mm.

Kiểm tra trên phim radiochromic

Ngoài ảnh CT và ảnh MRI, chúng tôi tiến hành kiểm tra vị trí của ống dẫn nguồn nhựa 6F trên phim radiochromic nhằm so sánh với thông số đưa ra của nhà sản xuất. Theo khuyến cáo, mặc dù tài liệu hướng dẫn của hãng đã cung cấp các thông số của các thiết bị, chúng vẫn cần được kiểm tra trước khi đưa vào sử dụng trong lâm sàng. Sử dụng một tấm phim radiochromic, cố định ống dẫn nguồn nhựa 6F trên tấm phim. Cài đặt trên máy tính điều khiển để nguồn dừng tại vị trí xa nhất có thể theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

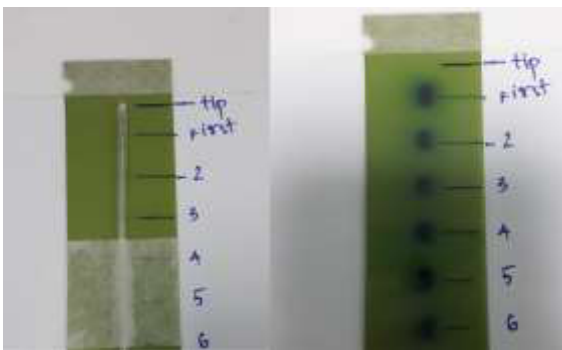
KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Kiểm tra trên phim radiochromic

Theo hướng dẫn sử dụng của ống dẫn nguồn nhựa 6F, khoảng cách từ đầu tip ống đến vị trí dừng xa nhất có thể là 6mm.

Trên phim radiochromic, khoảng cách từ tâm vết đen đầu tiên đến đầu tip đo được là 6mm. Như vậy ống dẫn nguồn nhựa thực tế tại cơ sở đúng với số liệu mà nhà sản xuất đã cung cấp.

Ngoài ra, trên ảnh CT của phantom, có thể nhìn thấy rất rõ đầu tip của ống dẫn nguồn và hình ảnh của marker trong lòng ống. Điểm marker đầu tiên là điểm dừng nguồn xa nhất có thể của ống dẫn nguồn. Tiến hành đo khoảng cách từ đầu tip tới vị trí trung tâm của điểm marker đầu tiên. Kích thước đo được là 6.5mm, phù hợp với số liệu của nhà sản xuất (sai số < 1mm). Như vậy, vị trí của marker trên ảnh CT chính là vị trí dừng xa nhất của nguồn trong thực tế.



Hình 2. Phim radiochromic

Tái tạo lại vị trí dừng của nguồn trên ảnh MRI

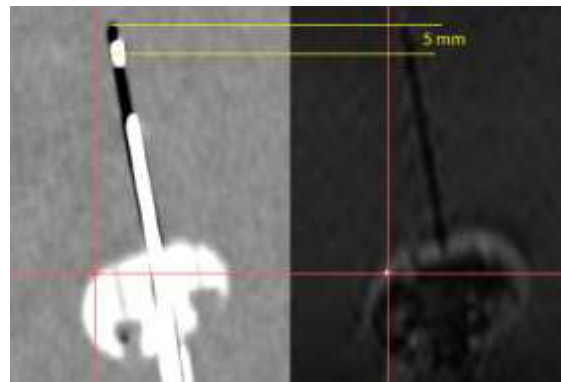
Khi lập kế hoạch điều trị, Bác sĩ sẽ vẽ thể tích bướu và mô lành trên MRI xung T2 vì sự tương phản mô bướu và mô lành rõ hơn. Đối với ống dẫn nguồn nhựa 6F, phần mềm Oncentra không cung cấp thư viện bộ áp, vì vậy, kỹ sư phải tái tạo bằng tay. Vị trí xa nhất của nguồn trong ống 6F được định vị dựa trên khoảng cách từ điểm này đến đầu tip của

ống. Vì vậy, trong lập kế hoạch điều trị, chúng tôi cố gắng tìm ra đầu tip và khoảng cách đến vị trí dừng nguồn xa nhất có thể trong ống 6F.

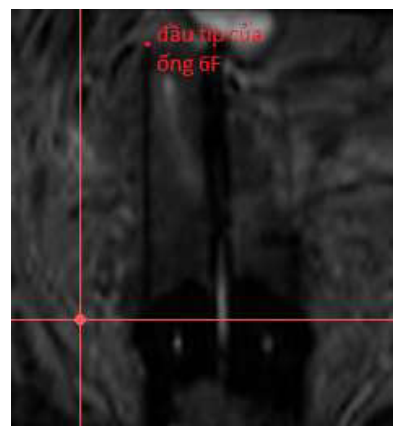
Lý tưởng nhất là Kỹ sư sẽ tái tạo bộ áp và tính liều trên MRI xung T2. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, khi ống dẫn nguồn nhựa xuyên vào vùng mô có mật độ không đồng đều, ví dụ như vùng mô có nhiều mạch máu hoặc kim đâm vào tạng rỗng chứa không khí khiến cho việc nhận diện đầu tip khó khăn, việc sử dụng ảnh MRI xung T1 được coi là phương pháp hỗ trợ khả thi.

Tái tạo lại vị trí dừng của nguồn trên ảnh MRI xung T2

Hai ảnh CT và MRI xung T2 của phantom được chồng lên nhau dựa trên các điểm mốc cố định. Đối chiếu từ ảnh CT sang ảnh MRI, từ đó đưa ra khoảng cách từ đầu tip có thể nhận diện được trên ảnh MRI thì T2 tới điểm trung tâm của điểm marker xa nhất. Khoảng cách đo được là 5mm. Số liệu này phù hợp với thực tế rằng bề dày của đỉnh tip là 1mm.



Hình 3. Fusion ảnh CT và ảnh MRI thì T2 của phantom

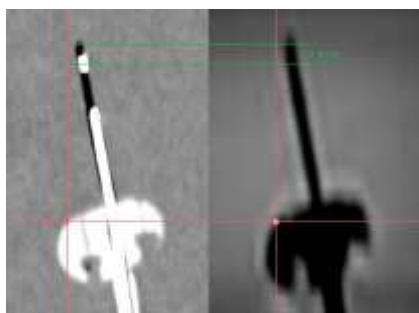


Hình 4. Xác định đầu tip của ống 6F trên ảnh MRI thì T2 của bệnh nhân

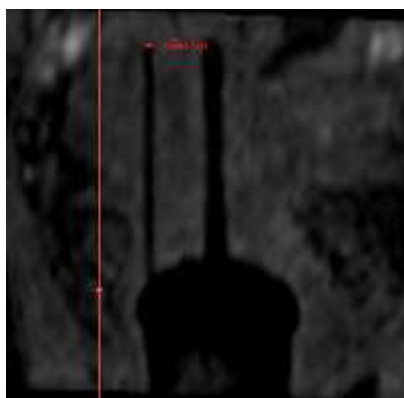
Khi lập kế hoạch, điểm tái tạo đầu tiên được xác định như trên hình. Giá trị offset là -5mm.

Tái tạo vị trí dừng của nguồn dựa trên ảnh MRI thì T1

Đối với ảnh MRI xung T1, hình ảnh của ống 6F hiện lên rất rõ, tuy nhiên phần tip ống có phần bóng đen bị loe, chúng tôi cố gắng nhận diện đường biên khi màu ảnh bắt đầu bị loe. Khoảng cách từ vị trí này đến tâm marker đầu tiên đo được là 5mm.



Hình 5. Fusion ảnh CT và ảnh MRI xung T1 của phantom



Hình 6. Xác định đầu tip của ống 6F trên ảnh MRI thì T1 của bệnh nhân

Khi lập kế hoạch điều trị dựa trên ảnh MRI thì T1, điểm tái tạo đầu tiên được xác định như trên hình, giá trị offset là -5mm.

Trong thực tế, trên hình ảnh MRI xung T1, ống dẫn 6F được nhận diện tương đối dễ dàng hơn so với ảnh MRI xung T2.

Fusion

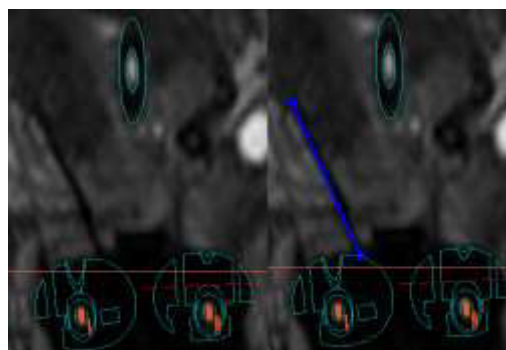
Đối với phương pháp tái tạo bộ áp dùng ảnh MRI xung T1, ảnh MRI xung T1 và xung T2 cần được fusion chính xác, mục đích để bộ áp trên hai hình ảnh MRI xung T1 và MRI xung T2 phải trùng khớp nhau. Để làm được điều này, khi chụp phim MRI xung T1 và T2, chúng tôi lấy cùng gốc tọa độ tâm và hướng chụp và độ dày lát cắt.

Phần mềm Oncentra phiên bản 4.5.2 cho phép ảnh fusion tự động hoặc Kỹ sư fusion bằng tay. Chúng tôi nhận thấy rằng, chồng ảnh tự động có ưu thế hơn hẳn chồng ảnh bằng tay cả về độ chính xác và thời gian thao tác. Sau khi chồng ảnh, kỹ sư cần kiểm tra lại độ trùng khớp của hai tệp hình ảnh, dựa trên các điểm mốc để nhận diện trên bộ áp.

Tái tạo vị trí dừng của nguồn dựa trên phương pháp đo khoảng cách

Phương pháp xác định vị trí dừng của nguồn đơn thuần dựa trên ảnh MRI xung T1 hay T2 của bệnh nhân yêu cầu kỹ sư tính liều có kinh nghiệm trong việc nhận diện đỉnh tip. Việc này đặt ra thách thức đối với các cơ sở mới triển khai sử dụng. Tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, chúng tôi mới triển khai kỹ thuật mới này, Kỹ sư vẫn chưa có nhiều kinh nghiệm nên chúng tôi sử dụng thêm phương pháp dùng độ sâu đâm xuyên của ống dẫn nguồn để đảm bảo chính xác nhất vị trí đầu tip nhằm hạn chế tối đa sai lệch. Ngoài ra, những trường hợp kim xuyên vào tạng rỗng có chứa khí, thì rất khó để nhận ra được đầu tip, nên việc tính độ sâu của kim xuyên rất hữu ích trong trường hợp này.

Trên ảnh MRI xung T2, bộ áp Utrecht được tái tạo dựa trên thư viện bộ áp có sẵn được cung cấp bởi nhà sản xuất. Việc tái tạo bộ áp dựa vào marker nước và hình dạng ovoid trên ảnh MRI, marker nước hiện lên rất rõ ràng, vì vậy việc tái tạo bộ áp Utrecht được thực hiện với độ chính xác cao. Trước khi tiến hành thủ thuật xuyên kim, kỹ sư tính liều sẽ đo trước độ dài ống dẫn. Sau khi thực hiện xong thủ thuật, độ sâu đâm xuyên (từ bề mặt ovoid đến đầu tip) được tính toán.



Hình 7. Tái tạo bộ áp Utrecht trên ảnh MRI và đo độ sâu đâm xuyên

Dựa trên khoảng cách từ đầu tip đến bề mặt ovoid đã tính được trên thực tế, vị trí đầu tip của ống dẫn nguồn nhựa trên ảnh MRI trong khi lập kế hoạch được xác định dựa trên việc tái tạo lại độ sâu này. Phương pháp này vừa đảm bảo độ chính xác về mặt hình ảnh cũng như được đảm bảo độ chính xác dựa

trên số liệu đo đạc và tính toán trên thực tế. Phương pháp này yêu cầu bộ áp Utrecht phải được tái tạo một cách chính xác sử dụng bộ dữ liệu về kích thước và cấu hình của ống tandem và ovoid. Thông số của các cây dẫn nguồn trong bộ thư viện phải được đối chiếu, kiểm tra với dụng cụ sử dụng trong thực tế để đảm bảo việc tái tạo được chính xác. Tuy nhiên, vì ống dẫn làm bằng nhựa, mềm nên khi đâm xuyên vào mô bệnh nhân có thể bị cong đi. Như vậy, việc áp dụng phương pháp đo khoảng cách cần được xem xét đối với từng trường hợp cụ thể.

KẾT LUẬN

Tái tạo chính xác bộ áp và điểm dừng của nguồn khi lập kế hoạch xạ trị là một bước quan trọng khi tiến hành xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh. Tại khoa Kỹ thuật Phóng xạ Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, ảnh MRI xung T2 3D được dùng để vẽ contour. Ảnh MRI xung T1 và T2 3D được dùng phối kết hợp để dựng lại bộ áp.

Bộ áp Utrecht được tái tạo sử dụng thư viện bộ áp của phần mềm lập kế hoạch Oncentra v.4.5.2. Đối với ống dẫn nguồn nhựa 6F, bằng cách sử dụng phantom, giá trị offset bằng -5mm được chấp nhận trong khi lập kế hoạch điều trị khi nhận diện đỉnh tip của ống bằng ảnh MRI xung T2 và T1. Tuy nhiên, trong thực tế, chúng tôi còn gặp khó khăn khi nhận diện đỉnh tip, do mật độ mô trong cơ thể bệnh nhân không hoàn toàn đồng nhất. Ví dụ khi kim xuyên vào vùng mô có nhiều mạch máu hay vùng tạng rỗng. Ngoài ra, khi sử dụng ảnh MRI xung T1 để tái tạo ống dẫn nguồn nhựa, cần lưu ý đến sai số khi fusion hai tệp ảnh MRI. Vì vậy, chúng tôi thường sử dụng kết hợp hình ảnh MRI xung T1 và T2 cùng với phương pháp tái tạo ống dẫn nguồn nhựa dựa trên độ sâu đâm xuyên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cho, O., & Chun, M, et al, (2018), Management for locally advanced cervical cancer: new trends and controversial issues. *Radiation Oncology Journal*, 36(4), 254 - 264.
2. Derks, K., Steenhuijsen, J., van den Berg, et al, (2018), Impact of brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcome following radiotherapy of cervical cancer. *Journal of contemporary brachytherapy*, 10(1), 17 - 25.
3. Haie-Meder, C., Pötter, R., Van Limbergen, et al, (2005). Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆ (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and Oncology*, 74(3), 235 - 245.
4. Hellebust, T. P, (2018), Place of modern imaging in brachytherapy planning. *Cancer/Radiothérapie*, 22(4), 326 - 333.
5. Hellebust, T. P., Kirisits, C., Berger, D, et al, (2010), Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: Considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 96(2), 153 - 160.
6. Sherris, J., Herdman, C., & Elias, C, (2001), Cervical cancer in the developing world. *The Western journal of medicine*, 175(4), 231 - 233.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG SỚM CỦA UNG THƯ VÒM HẦU VỚI XẠ TRỊ BẰNG HÌNH ẢNH CONE-BEAM CT TRONG LÚC XẠ

NGUYỄN THỊ BÍCH HIỀN¹, LÂM ĐỨC HOÀNG², HUỖNH CHÍ LONG³,
NGUYỄN MINH LINH⁴, NGUYỄN KỶ CƯƠNG⁵, TRẦN LAN PHƯƠNG⁶

TÓM TẮT

Tổng quan: Xạ trị là phương pháp điều trị chính yếu cho ung thư vòm hầu. Với những tiến bộ về kỹ thuật xạ trị, IMRT/VMAT hiện tại được xem như kỹ thuật xạ trị tiêu chuẩn trên toàn thế giới. Việc đánh giá đáp ứng điều trị, ngoài khám lâm sàng còn dựa vào hình ảnh học sau xạ trị tại thời điểm 8 đến 12 tuần. Tuy nhiên, hướng dẫn hình ảnh (IGRT) – Cone-beam CT có thể ghi nhận lại kích thước bướu và hạch di căn trước các lần xạ trị. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm ghi nhận lại kích thước bướu và hạch di căn ung thư vòm hầu trong quá trình điều trị và khi kết thúc xạ trị. Đánh giá đáp ứng sớm của bướu trong quá trình xạ trị, từ đó tạo tiền đề cho kỹ thuật xạ trị tương thích bướu (ADRT) sau này tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca bệnh.

Kết quả: 13 ca bệnh nhân ung thư vòm hầu được đưa vào phân tích, thể tích bướu nguyên phát trung bình 14.5ml, thể tích hạch trung bình 12.2ml. Tại lần xạ cuối cùng, 6/12 bệnh nhân tan bướu hoàn toàn, 2/8 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn hạch di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung bình thể tích bướu và hạch giảm khoảng 0.34ml/ ngày và 0.23ml/ ngày tương ứng.

Kết luận: Vị trí bướu nguyên phát của ung thư vòm hầu không thấy được nếu chỉ khám lâm sàng. Với hình ảnh chụp Cone - beam CT kiểm tra trước xạ trị, có thể đánh giá tương đối chính xác đáp ứng điều trị dựa vào mức độ giảm bướu và hạch di căn ngay khi kết thúc xạ trị.

ABSTRACT

Background: Radiation therapy is the main treatment of nasopharyngeal cancer. In lights of new advances in radiation techniques, currently IMRT or VMAT have been established their roles in controlling tumors. After finishing radiation course, clinicians use both clinical examination and 3D imaging to assess therapy response within 8 to 12 weeks. Nevertheless, the application of IGRT and cone-beam CT make it easy to capture the primary tumor size as well as the location of regional lymph nodes. Thus, we conduct this research to study early nasopharyngeal cancer treatment response via the means of tumor and metastatic lymph nodes size throughout radiation process in Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Methods: Retrospective case series. All primary nasopharyngeal cancer patients treated with IMRT - VMAT and cone-beam CT/ IGRT.

Results: 13 cases were eligible to be included in the study based on the coverage of Cone - beam CT images. The mean tumor and macroscopic lymph node volume was 14.5ml and 12.2ml, respectively. In the last fraction, Cone - beam CT images showed 6/12 complete response tumor while 2/8 cases received total disappearance of metastatic nodal region. In this study, clinical volume shrinkage was 0.34ml/day for primary tumor and 0.23ml/day for lymph node.

Conclusion: Due to deep location posteriorly behind nasal cavity, it's very hard to observe and directly examine nasopharyngeal tumor in daily practice. Nonetheless, by means of Cone - beam CT before radiation, we can predict when patients need replanning; and relatively assess tumor shrinkage during therapy and its response early at the last fraction.

¹ BS. Khoa Xạ 3 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Xạ 3 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ BSCKII. Phó Trưởng Khoa Xạ 3 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ BSCKII. Khoa Xạ 3 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ BSCKI. Khoa Xạ 3 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁶ ThS.BS. Khoa Xạ 3 – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

MỞ ĐẦU

Ung thư vòm hầu là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư đầu cổ tại Việt Nam, suất độ khoảng 5.7/100000 người⁽¹⁾. Hóa xạ trị đồng thời là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư vòm hầu hiện tại. Các kĩ thuật xạ trị ung thư vòm hầu đang dần cải thiện và nâng cao, nhằm tăng liều tối đa vào bướu và giảm liều tối thiểu vào cơ quan lành lân cận như thân não, tủy sống, giao thoa thị giác, và tuyến nước bọt...; trong đó, IMRT/VMAT được xem như là điều trị tiêu chuẩn và được đồng thuận rộng rãi trên toàn thế giới. Năm 2017, các nhà ung thư lâm sàng đã đưa ra đồng thuận về contour thể tích xạ trị và cơ quan lành trong ung thư vòm hầu, từ đó đặt cơ sở cho việc điều trị nhắm trúng thể tích đích⁽²⁾.

Trong quá trình xạ trị, thể tích đích dần thu nhỏ và tổng thể tích điều trị (bao gồm cả cơ quan lành) đều thay đổi đáng kể^(3,4). Mức độ đáp ứng bướu (giảm thể tích bướu) khác nhau theo từng bệnh nhân. Trong ung thư vòm hầu, do không thấy trực tiếp bướu, chúng ta thường đánh giá sơ lược mức độ đáp ứng dựa trên triệu chứng lâm sàng như nghẹt mũi, giảm các triệu chứng thần kinh, đánh giá kích thước hạch bằng khám lâm sàng. Để đánh giá chắc chắn bệnh đáp ứng hoàn toàn, bệnh nhân cần được nội soi kiểm tra sau dứt xạ trị 4 tuần. Trước đây, hệ thống kiểm tra hình ảnh chỉ dựa vào các mốc xương, với độ phân giải thấp (MV - MV) hay hiện rõ các mốc xương (KV - KV). Nhờ vào sự phát triển của hướng dẫn hình ảnh IGRT trong xạ trị, ta có thể quan sát thấy sự thay đổi bướu đại thể qua các lần xạ trị, nhất là với CBCT. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm khảo sát mức độ giảm thể tích bướu/ hạch đại thể (GTV) của ung thư vòm hầu trong quá trình xạ trị IMRT/VMAT có hướng dẫn hình ảnh IGRT, nhằm ước tính thời điểm lập kế hoạch điều trị lại và bước tiếp đến xạ trị tương thích bướu.

MỤC TIÊU

Mục tiêu tổng quát

Theo dõi sự thay đổi kích thước bướu vòm hầu nguyên phát và hạch cổ di căn trong quá trình xạ trị.

Đánh giá sớm đáp ứng điều trị ngay tại lần xạ cuối khi điều trị bằng kĩ thuật IMRT/VMAT có hướng dẫn hình ảnh IGRT.

Mục tiêu chuyên biệt

Ghi nhận sự giảm thể tích bướu nguyên phát và hạch di căn sau mỗi tuần xạ trị.

Xác định thể tích bướu và hạch còn lại tại lần xạ cuối cùng.

TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN

Toàn bộ bệnh nhân ung thư vòm hầu được điều trị xạ trị IMRT/VMAT dưới hướng dẫn hình ảnh CBCT tại máy gia tốc Truebeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, từ 15/11/2018 đến 01/06/2019.

PHƯƠNG PHÁP

Hồi cứu mô tả loạt ca bệnh.

Quy trình thực hiện

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm hầu, phân giai đoạn theo hệ thống phân loại mới AJCC 8th, lập kế hoạch IMRT hoặc VMAT với phân liều xạ 66 - 70Gy/30 - 33 lần, sau đó kiểm tra trường chiếu với CBCT ngay trước khi phát tia xạ.

- IMRT: Chụp CBCT 1 lần/tuần, chụp KV - KV kiểm tra mỗi ngày.

- VMAT: Chụp CBCT kiểm tra mỗi ngày trước xạ trị.

Vẽ lại thể tích bướu đại thể (GTVp) và hạch đại thể (GTVn) trong mỗi tuần, tối ưu vào các lần xạ thứ 5, 10, 15, 20, 30 - 33; sau đó ghi nhận thể tích bướu đại thể và hạch cổ di căn.

KẾT QUẢ

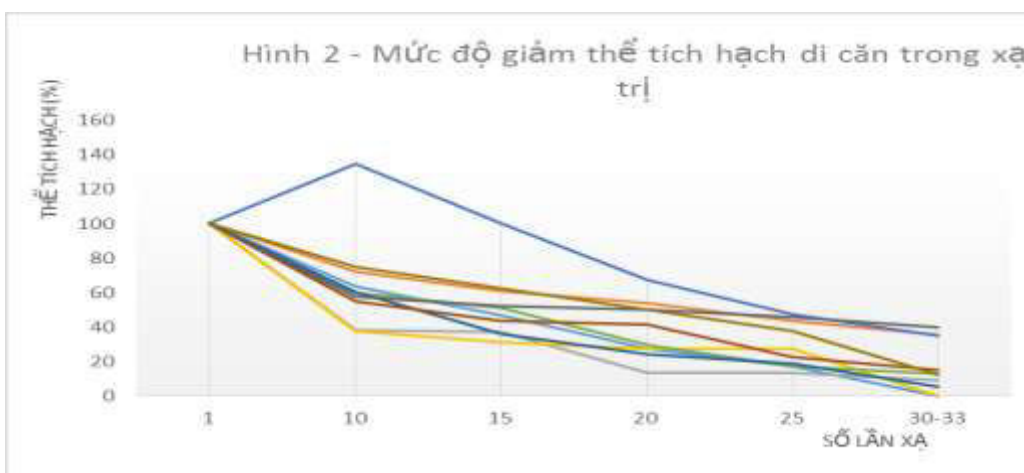
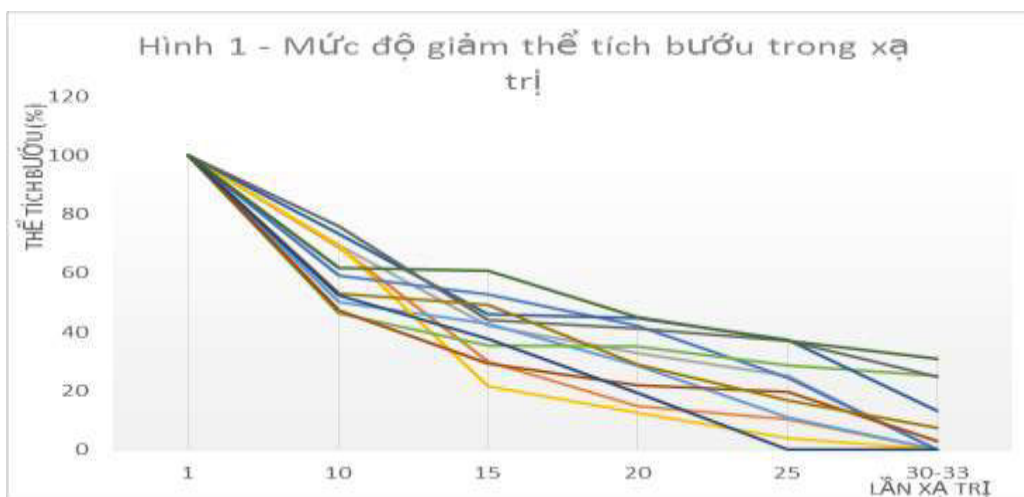
Trong nghiên cứu của chúng tôi, 13 bệnh nhân được đưa vào phân tích. Đặc điểm của nhóm dân số được thể hiện trong bảng 1. Trong tổng số 13 bệnh nhân, có 1 bệnh nhân được điều trị với hóa dẫn đầu 3 chu kỳ, cho đáp ứng bướu T hoàn toàn trước xạ trị, chỉ còn hạch cổ di căn 2 bên. 61.5% bệnh nhân được điều trị hóa xạ đồng thời.

Đặc điểm	N = 13	
Tuổi	32 - 65	
Giới tính	Nam 8	
	Nữ 5	
Giai đoạn bướu (T)	1	2
	2	6
	N = 12	4
	4	1
Di căn hạch (N), N = 10	1	5
	2	4
	3	1
Điều trị	Xạ trị đơn thuần	5
	Hóa - xạ trị	8

Thể tích bươu nguyên phát ban đầu trung bình là $17 \pm 10.3\text{ml}$, lớn nhất 38ml ; thể tích hạch trung bình $12.2 \pm 12.1\text{ml}$, lớn nhất 35.3ml .

Mức độ suy giảm thể tích bươu đại thể trong quá trình xạ trị được tóm tắt qua biểu đồ 1 và 2.

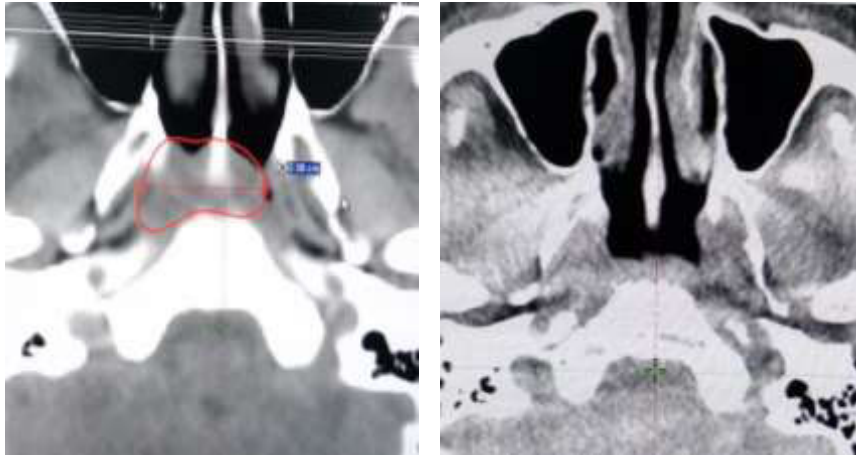
Tại lần xạ cuối cùng, 6/12 bệnh nhân tan bươu hoàn toàn, và 75%(9/12 ca) bệnh nhân với thể tích bươu nguyên phát còn lại $\leq 2\text{ml}$; tương tự, 2/8 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn hạch di căn, nhưng đến 80% bệnh nhân có thể tích hạch còn lại $\leq 2\text{ml}$.



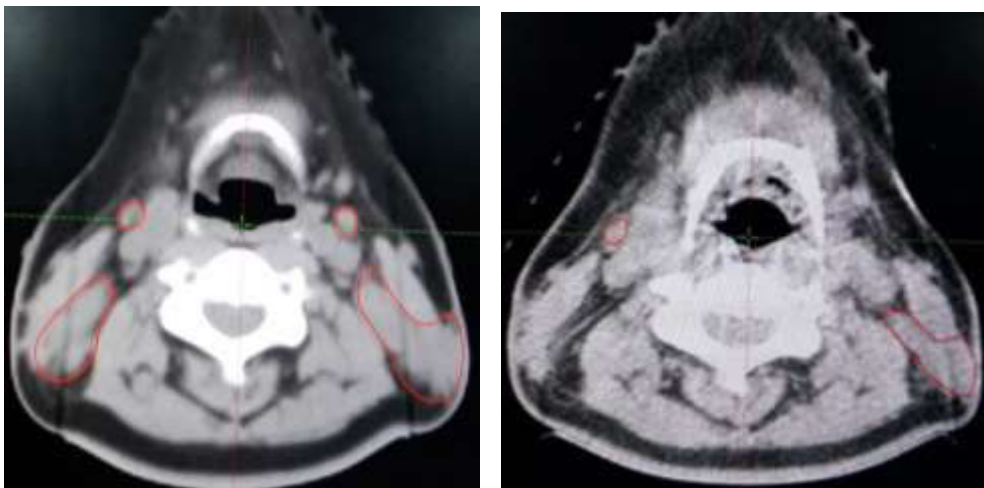
BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các ca bệnh đều ở giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng II - III với tỉ lệ bệnh nhân có hạch di căn lên đến 77%. Các nghiên cứu trước đây cho thấy kích thước bươu thay đổi rất nhiều trong khi xạ trị⁽³⁾. Trong nghiên cứu này, trung bình thể tích bươu và hạch giảm khoảng 0.34ml/ngày và 0.23ml/ngày , tương ứng. Thể tích

bươu và hạch giảm nhiều nhất trong 3 tuần đầu điều trị, khoảng 50% sau 15 lần xạ trị. Tỉ lệ đáp ứng bươu hoàn toàn đạt 50% cao hơn đáp ứng hạch (20%), tuy nhiên kích thước hạch $<1\text{cm}$ không đặc hiệu cho hạch di căn, cần đánh giá lại bằng siêu âm cổ sau 8 - 12 tuần điều trị. Hơn nữa, tổng thể tích bươu và hạch còn tồn lưu $<2\text{ml}$ là rất nhỏ, báo hiệu khả năng đáp ứng hoàn toàn trong thời gian theo dõi.



Hình 3. Bệnh nhân nữ, ung thư vòm hầu T2N2M0, hình ảnh bướu lấp toàn bộ vòm hầu và 1 phần cửa mũi sau (trái), và bướu tan hoàn toàn tại lần xạ cuối (phải)



Hình 4. Sự thay đổi kích thước hạch cổ trước xạ trị (hình trái) và sau khi xạ xong, hạch cổ phải nhóm II tan hoàn toàn (hình phải)

Sự thay đổi kích thước bướu và tình trạng sụt cân và sự suy giảm mô mỡ dưới da do xạ trị gây tăng liều xạ trị vào mô lành, trong một số nghiên cứu liều xạ vào thân não và tủy sống tăng trong hầu hết trường hợp, Dmax có thể tăng hơn 8.1Gy nếu không được lập kế hoạch điều trị lại⁽⁵⁾. Vì thế, xạ trị tương thích bướu và lập kế hoạch điều trị lại rất cần thiết để bảo tồn cơ quan lành và mang đến độ đồng hợp liều bướu tốt hơn^(6,7). Thời điểm lập kế hoạch điều trị lại không được xác định rõ ràng, còn tùy thuộc vào đánh giá lâm sàng, mức độ sụt cân, mức độ thu nhỏ bướu⁽⁸⁾ và cơ quan lành (tuyến mang tai, v.v...)⁽⁹⁾. Theo Wang và cộng sự, nên lập kế hoạch điều trị lại trước lần xạ thứ 25 để đạt độ phủ liều tốt và bảo tồn cơ quan lành tốt hơn⁽⁶⁾.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi còn nhiều hạn chế, đầu tiên là kích thước khung chụp Cone - beam CT chỉ đạt 20cm chiều trên dưới (S - I), vì vậy khung CBCT không đủ bao phủ hết những ca bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng với thể tích xạ trị dài. Hơn nữa, chất lượng hình ảnh của CBCT không đạt độ chi tiết hay tương phản cao như phim chụp chẩn đoán; kèm theo sự viêm mô niêm mạc trong vùng xạ trị dẫn đến việc khó xác định rìa tổn thương. Ngoài ra, trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa có nhiều ca bệnh bướu T4, xâm lấn nội sọ nên chưa thể đánh giá đáp ứng bướu theo từng giai đoạn, cần thu thập thêm những ca bệnh với giai đoạn trễ hơn để đánh giá đáp ứng dưới nhóm cụ thể.

KẾT LUẬN

Vị trí bướu nguyên phát của ung thư vòm hầu không thấy được nếu chỉ khám lâm sàng. Với hình ảnh chụp Cone - beam CT kiểm tra trước xạ trị, có thể đánh giá tương đối chính xác sự thay đổi kích thước bướu và vị trí tương đối của cơ quan lành xung quanh (thân não, tủy sống, tuyến mang tai...), qua đó dự đoán khả năng cần lập kế hoạch điều trị lại; đồng thời đánh giá sớm đáp ứng điều trị dựa vào mức độ giảm bướu và hạch di căn ngay khi kết thúc xạ trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, nasopharynx, both sexes, all ages [Internet]. 2018. *Available* from.
2. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2018; 126 (1):25 - 36.
3. Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009; 75 (3): 924 - 32.
4. Tan W, Ye J, Xu R, Li X, He W, Wang X, et al. The tumor shape changes of nasopharyngeal cancer during chemoradiotherapy: the estimated margin to cover the geometrical variation. *Quant Imaging Med Surg*. 2016; 6 (2): 115 - 24.
5. Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, Weinberg V, Xia P. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006; 64 (2): 355 - 62.
6. Wang W, Yang H, Hu W, Shan G, Ding W, Yu C, et al. Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010; 77 (2): 617 - 21.
7. Surucu M, Shah KK, Roeske JC, Choi M, Small W, Jr., Emami B. Adaptive Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2017; 16 (2): 218 - 23.
8. Bhide SA, Davies M, Burke K, McNair HA, Hansen V, Barbachano Y, et al. Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity - modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010; 76 (5): 1360 - 8.
9. Ma L, Yao W, Xu S, Zhou F, Liu B, Ren G, et al. Replanning Criteria and Timing Definition for Parotid Protection-Based Adaptive Radiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014; 90 (1): S522 - S3.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA VIỆC KẾT HỢP LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ NGOÀI VỚI XẠ TRỊ ÁP SÁT TRONG VIỆC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ LƯỠI VÀ SÀN MIỆNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGÔ TRUNG NGHĨA¹, NGUYỄN HẢI ĐĂNG²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tính ưu việt, lợi ích của phương pháp kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát so với phương pháp xạ trị ngoài thông thường trong việc điều trị cho bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Đối tượng, phương pháp: Đối tượng nghiên cứu bao gồm 5 bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng được điều trị bằng phương pháp kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh. Dựa trên kết quả hồi cứu lập kế hoạch điều trị những ca ung thư lưỡi và sàn miệng bằng phương pháp kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát, so sánh việc kết hợp trên với việc lập kế hoạch điều trị những ca này thuần túy bằng phương pháp xạ trị ngoài. Các kế hoạch xạ trị ngoài được tính trên phần mềm Eclipse 13 của hãng Varian. Các kế hoạch xạ trị áp sát được tính trên phần mềm Oncentra của hãng Nucletron. Đánh giá và so sánh kết quả liều ảnh hưởng vào bướu, các cơ quan quý (xương hàm, tủy sống, thân não) của hai phương pháp.

Kết quả: Đối với phương pháp xạ trị ngoài đơn thuần, liều chỉ định lên bướu chỉ từ 50 - 60Gy, và ngưỡng liều tối đa được giới hạn cho các cơ quan lành như tủy sống, thân não, xương hàm lần lượt là 45Gy, 54Gy và 70Gy.

Khi kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát, liều nhận được của bướu có thể đạt lên tới 90Gy, nhưng không làm tăng liều cực đại vào tủy sống và thân não, vẫn đảm bảo liều xương hàm ở mức an toàn.

Kết luận: Phương pháp kết hợp kỹ thuật xạ trị ngoài với xạ trị áp sát đem lại hiệu quả điều trị cao hơn so với phương pháp xạ trị ngoài đơn thuần, giúp liều khu trú vào bướu được tăng lên đồng thời vẫn bảo vệ được các cơ quan lành nằm lân cận.

ABSTRACT

Aim: The study aims to assess the advantages of combining external beam radiotherapy and brachytherapy versus only using external beam radiotherapy in patients with cancer of the base of mouth and tongue in Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Methodology: The group of patients chosen in this study includes 5 patients with cancer of the base of mouth and tongue who have received external beam radiotherapy treatment in conjunction with brachytherapy in Ho Chi Minh City Oncology Hospital. By collecting and analyzing data from these patients' treatment plans, the authors compare the outcome achieved against using solely external beam radiotherapy. External beam treatment plan is planned using Eclipse treatment planning system version 13 (Varian). Brachytherapy plan is planned using Oncentra treatment planning system (Nucletron). Analysis is performed with the main focus being dose coverage of tumour, dose to organs at risk (OARs), namely mandible, spinal cord, brainstem.

Result: For patients that only receive external beam radiotherapy treatment, prescribed dose to tumour ranges from 50 - 60Gy. Maximum dose constraints to spinal cord, brainstem and mandible is 45Gy, 54Gy and 70Gy respectively.

When combining both external beam radiotherapy and brachytherapy treatment, dose to tumour can go up to 90Gy while maximum dose to the spinal cord and brainstem doesn't increase; dose to the mandible is still

¹ KS. Phó Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² KS. Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

maintained within the tolerable range.

Conclusion: *External beam radiotherapy in conjunction with brachytherapy enhances dose to the tumour while still ensuring the dose to organs at risk to be well under limit. From the study, this combined treatment offers more benefit to patients than prescribing solely external beam radiotherapy.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai trên thế giới và ước tính chiếm 9,6 triệu ca tử vong trong năm 2018^[4]. Theo thống kê của WHO, năm 2018 có khoảng 115000 người Việt Nam tử vong do ung thư, trung bình khoảng 300 người trong một ngày và con số này đang ngày càng tăng lên^[5]. Trong đó ung thư lưỡi và sàn miệng chiếm tỉ lệ từ 30 đến 50% ung thư hốc miệng. Năm 2012 tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh có khoảng 400 ca ung thư lưỡi và sàn miệng trong tổng số 11160 ca ung thư hốc miệng chiếm tỉ lệ 35%.

Để quá trình điều trị ung thư nói chung, ung thư lưỡi và sàn miệng nói riêng đạt hiệu quả, cần có sự kết hợp của nhiều phương pháp điều trị, mà điển hình trong đó là xạ trị. Một kế hoạch xạ trị được đánh giá là phù hợp, hiệu quả khi đảm bảo liều lượng nhận được của khối bướu, đồng thời bảo vệ được các cơ quan lành tại ngưỡng liều cho phép.

Đối với ung thư lưỡi và sàn miệng, phương pháp kết hợp xạ trị áp sát và xạ trị ngoài là một trong những phương pháp được sử dụng rộng rãi trên thế giới và tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu về đánh giá hiệu quả của việc kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát tại các cơ sở điều trị tại Việt Nam. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục đích đánh giá tính hiệu quả của phương pháp kết hợp giữa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát cho bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, thông qua kết quả hồi cứu của những bệnh nhân đã điều trị ung thư lưỡi và sàn miệng bằng phương pháp kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP, TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu bao gồm 5 bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng được điều trị bằng phương pháp kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh. Những bệnh nhân này sẽ được điều trị với phác đồ xạ trị ngoài, sau đó 1 - 2 tuần, bệnh nhân sẽ được tiến hành xạ trị áp sát để thêm liều vào bướu.

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu kết quả của các kế hoạch điều trị những ca ung thư lưỡi và sàn miệng bằng phương pháp kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát, so sánh việc kết hợp trên với việc lập kế hoạch điều trị những ca này thuần túy bằng phương pháp xạ trị ngoài.

Tính toán, thống kê liều nhận được của bướu, liều ảnh hưởng tới các cơ quan quý (xương hàm, tủy sống, thân não).

Đánh giá và so sánh kết quả của hai phương pháp điều trị.

Tiêu chuẩn đánh giá

Kế hoạch được đánh giá là đạt yêu cầu khi đảm bảo liều của bướu và liều của cơ quan lành ở mức tối thiểu. Liều vào bướu và cơ quan lành của kế hoạch xạ trị ngoài phải thỏa các điều kiện của tiêu chuẩn ICRU 50^[1]. Liều vào bướu và cơ quan lành đối với xạ trị áp sát phải tuân theo tiêu chuẩn ICRU 58 và RTOG 0615.

KẾT QUẢ

Liều chỉ định được quy đổi ra liều tương đương phân liều 2Gy theo công thức:

$$EQD_2 = D \frac{d + (\alpha / \beta)}{2 + (\alpha / \beta)}$$

Trong đó:

EQD_2 là liều sinh học tương đương phác đồ phân liều 2Gy.

D là liều xạ ban đầu.

d là liều xạ trong mỗi phân liều.

Giá trị α/β của mỗi loại bướu, mỗi loại mô lành được khảo sát thực nghiệm và công bố trên y văn^[2]

Khi chỉ xạ ngoài đơn thuần với phân liều chỉ định 50 - 60Gy, xương hàm vẫn đạt chuẩn liều tối đa là 70Gy hoặc 1cm³ với liều 75Gy^[3]. Với liều chỉ định là 50Gy và 60Gy, liều tối đa xương hàm được thống kê tương ứng là 52,63Gy và 63,3Gy, vì xương hàm nằm trọn trong trường chiếu xạ ngoài và đường liều 95% của kế hoạch xạ trị ngoài. Như vậy, bệnh nhân vẫn có thể tiến hành thực hiện xạ trị áp sát vì liều xương hàm vẫn nằm trong chuẩn liều cho phép.

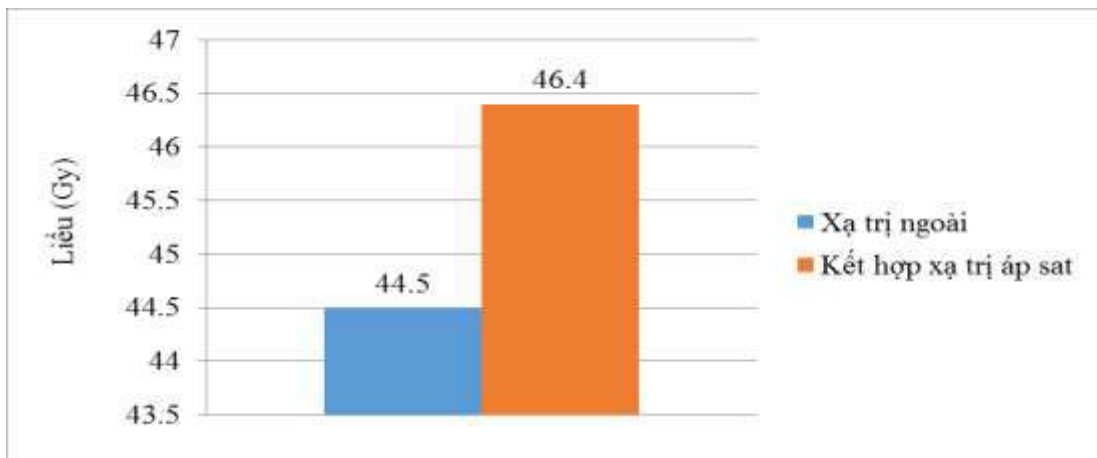
Sau khi xạ trị ngoài, kết hợp với xạ trị áp sát, chỉ định liều xạ là 16Gy với 4 lần xạ, ta tính được liều sinh học tương đương phác đồ phân liều 2Gy, với $\alpha/\beta = 10,5$ cho mô bướu đáp ứng sớm vùng đầu cổ là:

$$EQD_2 = D \frac{d + (\alpha / \beta)}{2 + (\alpha / \beta)} = 16 \frac{4 + 10,5}{2 + 10,5} = 18,56(Gy)$$

Như vậy, tương ứng với liều xạ áp sát 16Gy với 4 lần xạ, ta có được 18,56Gy liều xạ sinh học tương đương phác đồ phân liều 2Gy. Lúc này liều bướu có thể lên tối đa là 78,56Gy với liều chỉ định cho xạ áp sát là 16Gy trên 4 lần xạ. Đồng thời liều vào xương hàm đạt chuẩn 2Gy cho 1cm³.

So sánh với trường hợp bệnh nhân xạ trị ngoài với liều 70Gy nhưng xương hàm nhận liều tối đa là 72,858Gy. Ta nhận thấy liều bướu và liều xương hàm của phương pháp xạ trị ngoài đơn thuần không hiệu quả bằng phương pháp xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị áp sát.

Tuy nhiên vẫn có trường hợp khi xạ trị áp sát, liều xương hàm là 5,37Gy tương ứng với 1cm³. Nguyên nhân của trường hợp này là do bướu nằm sát với xương hàm, để đảm bảo liều bướu nhận được theo mong muốn của bác sĩ xương hàm phải chịu liều cao hơn ngưỡng cho phép.



Hình 1. Liều tối đa vào tủy sống của kế hoạch xạ trị ngoài và kế hoạch xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát

So sánh liều tủy nhận được khi bệnh nhân xạ trị ngoài đơn thuần và khi kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát, ta nhận thấy rằng tủy nhận thêm liều không đáng kể.

KẾT LUẬN

Phương pháp kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát đối với bệnh nhân ung thư lưỡi và sàn miệng là một phương pháp điều trị mang tính hiệu quả cao và an toàn. Ở những bệnh nhân có khối u lớn cần được phẫu thuật, xạ trị ngoài kết hợp với liều tăng cường bằng xạ trị áp sát là một lựa chọn tốt để tăng khả năng kiểm soát bướu tại chỗ và tăng khả năng sống sót cho bệnh nhân trong khi có thể bảo vệ được cơ quan lành tốt hơn. Đây là một ưu thế của bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh nói chung và các trung tâm, bệnh viện có lắp đặt hệ thống xạ trị ngoài và xạ trị áp sát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) (1993), Report 50:

Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, USA.

2. Michael Joiner, Albert van der Kogel (2009), Basic Clinical Radiobiology 4thEdition, Hodder Arnold, UK.
3. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 0615 (2011): A phase II study of concurrent chemoradiotherapy using three-dimensional conformal radiotherapy (3D - CRT) or intensity-modulated radiation therapy (IMRT) plus bevacizumab for locally or regionally advanced nasopharyngeal cancer.
4. <https://e.vnexpress.net/news/news/cancer-killed-over-300-vietnamese-every-day-in-2018-study-3910796.html>.
5. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

ĐÁNH GIÁ VIỆC SỬ DỤNG NÊM VẬT LÝ VÀ NÊM ĐỘNG TRONG VIỆC LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ UNG THƯ ĐẦU CỔ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGÔ TRUNG NGHĨA¹, ĐẶNG VĂN LONG²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các kế hoạch xạ trị ung thư đầu cổ có sử dụng nêm vật lý và nêm động tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; tìm ra những ưu nhược điểm của mỗi loại nêm, các góc nêm, chiều nêm và loại nêm phù hợp với từng vị trí bướu qua các giá trị liều lượng mà bướu và cơ quan lành nhận được.

Đối tượng, phương pháp: Đối tượng được nghiên cứu là liều lượng nhận được trên bướu và cơ quan lành của 140 bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ được lập kế hoạch trên phần mềm Eclipse, có sử dụng nêm, xạ trị trên máy gia tốc C-linac của hãng Varian tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Các phương pháp được tiến hành như thực nghiệm lập kế hoạch, thu thập số liệu, thống kê và rút ra nhận xét.

Kết quả: Về việc sử dụng góc nêm: góc nêm 15° được sử dụng nhiều nhất với các vị trí bướu ở vùng đầu cổ.

Về việc sử dụng chiều nêm: Ung thư vòm hầu luôn phù hợp với cặp nêm chiều IN-IN; ung thư khẩu hầu – hốc miệng phù hợp với cặp nêm chiều IN - IN, IN - LEFT, IN - RIGHT; ung thư hạ hầu - thanh quản phù hợp với cặp nêm chiều LEFT - RIGHT và OUT - OUT.

Sử dụng nêm động có ưu thế hơn nêm vật lý về mặt an toàn bức xạ cho môi trường vì số MU phát ra khi sử dụng nêm động nhỏ hơn.

Có thể thay thế nêm vật lý chiều IN hoặc OUT góc 15° bằng nêm động cùng chiều góc 10°, 15° hoặc 20° tùy theo phân bố liều nếu độ rộng trường Y₂ không quá 10cm.

Có thể thay thế nêm động góc 15°, 30°, 45° và 60° các chiều bằng nêm vật lý cùng góc nếu không bị giới hạn về độ rộng trường chiếu.

Kết luận: Nghiên cứu này đã tìm được ưu nhược điểm của nêm vật lý và nêm động; tìm ra được các góc nêm, chiều nêm và loại nêm ưu thế với từng vị trí bướu; giúp các bác sĩ, kỹ sư, kỹ thuật viên vận hành hình dung được sẽ sử dụng cặp nêm nào là tốt nhất cho khảo sát liều, rút ngắn thời gian lập kế hoạch điều trị.

ABSTRACT

Evaluate using physical wedge and dynamic wedge on treatment planning for cancer of the head and the neck at Ho Chi Minh City Oncology Hospital

Target: Investigation of radiation treatment planning for head and neck cancer using physical wedge and dynamic wedge at Ho Chi Minh City Oncology Hospital; finding out the advantages and disadvantages of each wedge type, the angle of the wedges, the wedge' dimension and the wedge type whichs are suitable for each location of tumors, through the dosage treatment on PTV and OARs.

Objects and methods: The subjects were received doses on PTV and OARs of 140 patients who are planned on Eclipse software, used wedges and treated on Varian linear accelerator at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

The methods are conducted such as experimental planning, data collection, statistics and drawing comments.

Result: Regarding the using wedge angle: wedge angle 15° is the most commonly used.

Regarding the using wedge dimensions: pharynx cancer almost fits IN - IN wedge pairs; oropharynx cancer

¹ KS. Phó Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² Cử nhân Vật lý Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia TP. HCM

is suitable for IN - IN, IN - LEFT, IN - RIGHT wedge pairs; larynx cancer is suitable for LEFT - RIGHT and OUT - OUT wedge pairs.

Using dynamic wedge is safer using physical wedge in terms of radiation safety for the environment because the MU emitted when using wedge is smaller.

The IN or OUT dimensions of physical wedge at 15° angle can be replaced by a dynamic wedge at the same angle of 10°, 15° or 20°. It depend on the dose distribution and the Y₂ field width is not more than 10cm.

Dynamic wedge 15°, 30°, 45° and 60° angle can be replaced by physical wedge at the same angle if there is no limitation of field width.

Conclude: The analysis has found the advantages and disadvantages of both physical and dynamic wedges; has found out the wedge angles, wedge dimensions and wedge types are suitable for each tumor position; help doctors, engineers, and technicians known which wedges will be best used for dose survey, shorten the time of treatment planning.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh ung thư vùng đầu cổ là loại bệnh ung thư phổ biến thứ 6 trên thế giới^[4] nên việc nâng cao chất lượng xạ trị cho các ca đầu cổ là một việc hết sức quan trọng. Việc lập kế hoạch xạ trị cho vùng đầu cổ rất phức tạp. Như đã biết, vùng đầu cổ có rất nhiều cơ quan quan trọng nhạy cảm với bức xạ nằm gần vùng thể tích điều trị. Vùng đầu cổ cũng có cấu trúc phức tạp gồm nhiều cấu trúc khác nhau như xương - răng - sọ não, não - tủy, khoang khí (khoang miệng - xoang),... ảnh hưởng lớn đến sự phân bố liều lượng. Hơn nữa, đầu có dạng hình chữ V, phần trên to và nhỏ dần về phía dưới; trong khi trường chiếu sử dụng thường là hai trường chiếu đối song nên nếu muốn phần trên đủ liều thì phần dưới chắc chắn sẽ là vùng nóng, dẫn đến kế hoạch điều trị không đạt kết quả tốt dù có hiệu chỉnh thông qua các phương pháp thông thường (trọng số, normalize, thay đổi kích thước trường chiếu...).

Để hỗ trợ cho việc tính toán và điều chỉnh phân bố liều cho các kế hoạch xạ trị phức tạp như ca đầu cổ, các hệ thống máy xạ trị gia tốc trang bị nhiều công cụ khác nhau. Một trong những công cụ dùng để biến đổi liều lượng tại các vị trí khác nhau trong cùng một trường chiếu đang phân bố không đồng nhất thành phân bố liều đồng nhất phổ biến nhất là nêm (wedge filter). Nêm được chia thành nêm vật lý (physical wedge - PW) và nêm động (enhanced dynamic wedge - EDW). Mỗi loại nêm có những lợi thế và hạn chế khác nhau. Vì thế, nhóm tác giả đã đưa 140 kế hoạch xạ trị ung thư vùng đầu cổ vào nghiên cứu này để tìm ra những lợi thế và hạn chế trong mỗi trường hợp dùng nêm; qua đó đánh giá mức độ đáp ứng về liều lượng nhân của bướt và cơ quan lành, thảo luận về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP, TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ

Đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, nhóm tác giả khảo sát 140 ca ung thư:

Là bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ như: ung thư vòm họng, ung thư thanh quản, ung thư lưỡi, ung thư amidan,...

Điều trị bằng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT với phần mềm lập kế hoạch Eclipse 13, thuật toán Pencil beam convolution PBC; xạ trị bằng chùm tia photon 6X trên máy Varian.

Trong lập kế hoạch xạ trị sử dụng ít nhất hai trường chiếu đối song, góc gantry 90° và 270° có sử dụng nêm vật lý hoặc nêm động để điều chỉnh liều vào PTV.

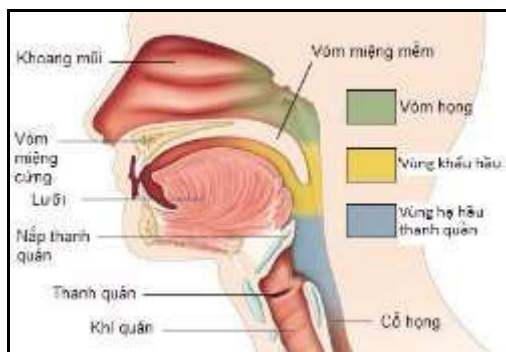
Đánh giá trên Course 1 với liều chỉ định 40Gy.

Để thuận tiện cho việc đánh giá được chính xác hơn, nhóm tác giả chia 140 ca ung thư trên thành 3 nhóm theo 3 phân vùng vị trí bướt^[1]:

- Ung thư vòm hầu.

- Ung thư khẩu hầu - hốc miệng: amidan, khẩu cái mềm, đáy lưỡi, thành bên khẩu hầu, thành sau khẩu hầu, lưỡi di động, sàn miệng, khẩu cái cứng, niêm mạc má.

- Ung thư hạ hầu - thanh quản: xoang lê, thành sau hạ hầu, thành bên hạ hầu, thanh môn, thượng thanh môn.



Hình 1. Các phân vùng vị trí bướu^[4]

Phương pháp nghiên cứu

Lựa chọn các đối tượng ca bệnh lập kế hoạch xạ trị.

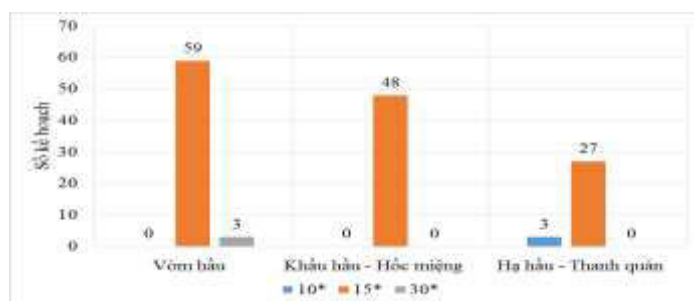
Thống kê các kế hoạch theo vị trí bướu và chiều nê, góc nê được sử dụng. Từ đó rút ra nhận xét cho các trường hợp sử dụng chiều nê và góc nê phù hợp.

KẾT QUẢ

So sánh sự khác nhau giữa nê vật lý và nê động

Đặc điểm	Nê vật lý	Nê động
Cấu tạo	Làm từ một tấm thép hoặc chì hình chữ nhật một cạnh mỏng và cạnh đối diện dày	Được tạo nên từ sự chuyển động của ngàm collimator Y đóng dần về cạnh đối diện ^[2]
Góc	4 góc: 15°, 30°, 45°, 60° Số góc ít hơn nê động	7 góc: 10°, 15°, 20°, 25°, 30°, 45° và 60°
Chiều	4 chiều: IN, OUT, LEFT, RIGHT	2 chiều: IN, OUT
MU	Số MU phát ra lớn hơn số MU khi sử dụng nê động nhằm bù vào phần cường độ chùm tia bị mất mát khi đi qua nê	Số MU phát ra nhỏ hơn số MU khi sử dụng nê vật lý. Lưu ý: Phần mềm lập kế hoạch báo lỗi khi số MU phát ra quá nhỏ (<20 MU)
Kích thước trường chiếu	Bị giới hạn với mỗi góc khác nhau nhỏ hơn giới hạn trường chiếu của nê động	Giới hạn trường chiếu lớn hơn giới hạn trường chiếu của nê vật lý
Sử dụng	Kỹ thuật viên gắn nê vật lý trực tiếp vào đầu máy	Được tích hợp sẵn trong máy, điều khiển trên phần mềm lập kế hoạch và phần mềm điều khiển phát tia
Đảm bảo chất lượng	Tính toán hệ số suy giảm tuyến tính chùm tia khi qua vật liệu làm nê, tính toán hệ số nê WF bù liều cho sự suy giảm đó...	Kiểm tra vị trí của hai ngàm, kiểm tra tốc độ chạy của ngàm bằng phim, đầu dò bảng như Mapcheck 2,... ^[3]

Thống kê sử dụng góc nê



Hình 2. Thống kê sử dụng góc nê theo các vị trí bướu

Thống kê các kế hoạch theo loại nê được sử dụng.

Hiệu chỉnh liều với việc thay thế nê động vào vị trí của nê vật lý có cùng góc và chiều và ngược lại.

Đánh giá kế hoạch, ghi nhận sự thay đổi liều trên bướu và cơ quan quý.

Thống kê, đánh giá khi nào thay thế được các loại nê với nhau, giải thích vì sao nên sử dụng từng loại nê, tìm góc nê ưu thế.

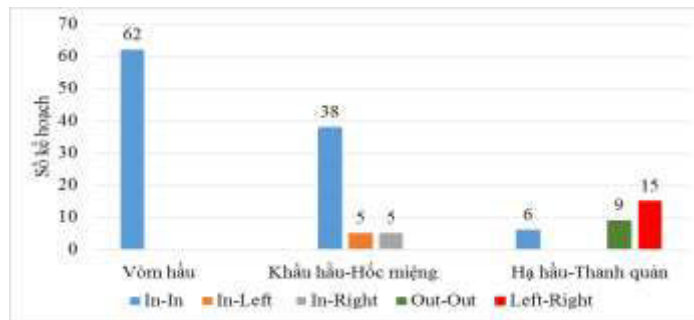
Tiêu chuẩn đánh giá

Liều xạ được tối ưu hóa sao cho PTV nhận được càng gần 100% liều chỉ định càng tốt; PTV nhận ít nhất 95% liều (38Gy) và không quá 107% liều chỉ định (42,8Gy). Liều xạ vào cơ quan quý là thấp nhất có thể và không được vượt quá ngưỡng cho phép^[1].

Số MU phát ra càng thấp càng tốt nhưng vẫn đảm bảo đủ liều vào mô đích.

Hình 2 cho thấy có đến 134 kế hoạch (95,7%) sử dụng nêm vật lý và nêm động góc 15⁰ do góc này phù hợp với cấu trúc vùng đầu cổ đòn vừa đủ liều vào PTV.

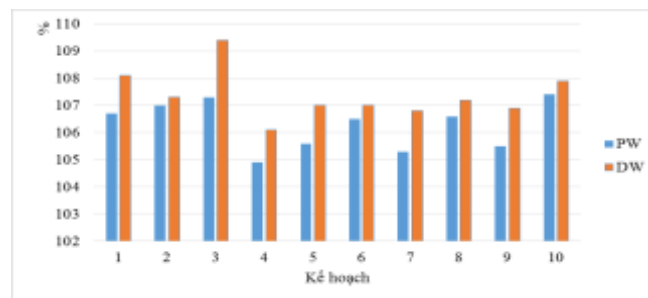
Thống kê sử dụng chiều nêm



Hình 3. Thống kê sử dụng chiều nêm theo vị trí bước

Các kế hoạch ung thư vòm hầu đều phù hợp với cặp nêm chiều IN-IN; các kế hoạch ung thư khẩu hầu - hốc miệng hầu hết phù hợp với cặp nêm chiều IN-IN; ngược lại, các kế hoạch ung thư vùng hạ hầu - thanh quản phần lớn phù hợp với cặp nêm chiều LEFT - RIGHT hoặc OUT - OUT.

Điểm nóng

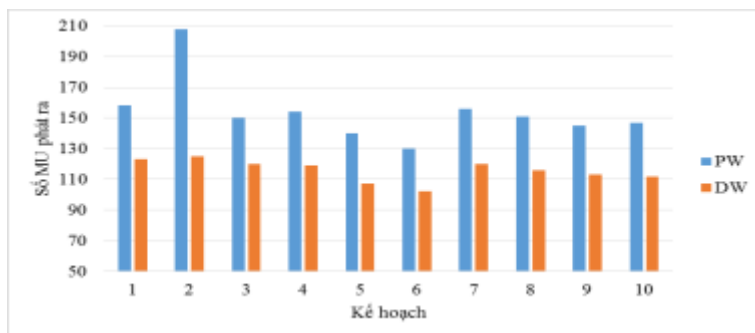


Hình 4. Thống kê liều điểm nóng khi sử dụng nêm vật lý và nêm động

Liều lượng tại điểm nóng khi sử dụng nêm động luôn cao hơn nêm vật lý. Khi sử dụng nêm động mà có điểm nóng cao hơn 107 % liều chỉ định, các kỹ sư khảo sát liều có thể thay thế bằng nêm vật lý để giảm liều đáng kể tại điểm nóng mà không làm tiến chí về liều trên PTV.

Với liều lượng trên các cơ quan lành như thần kinh thị, thủy tinh thể hay tuyến yên, sự chênh lệch liều lượng cực đại là không đáng kể.

Số MU phát ra



Hình 5. Số MU phát ra khi sử dụng nêm vật lý và nêm động

Số MU phát ra khi sử dụng nêm vật lý cao hơn đáng kể khi sử dụng nêm động do phải phát bù thêm lượng MU mất mát khi đi qua vật liệu làm nêm, có trường hợp cao hơn 83 MU trong một trường chiếu. Sự chênh lệch số MU giữa hai cách lập kế hoạch phụ thuộc vào góc nêm và số trường chiếu sử dụng nêm. Góc nêm càng lớn, số MU phát bù càng cao và ngược lại, góc nêm càng nhỏ, số MU phát bù càng thấp.

Trong các kế hoạch khi mà nêm động có thể thay thế nêm vật lý về mọi phương diện: liều lượng, góc, chiều thì chúng ta nên sử dụng nêm động để giảm số MU phát ra cũng như làm giảm sự ảnh hưởng của phóng xạ đến môi trường và con người.

Thay thế nêm vật lý bằng nêm động

Có 42% số kế hoạch sử dụng nêm vật lý góc 15° chiều IN và OUT có thể thay thế bằng nêm động các góc 10° , 15° , 20° cùng chiều tùy vào phân bố liều.

Việc thay thế nêm vật lý bằng nêm động giúp giảm thời gian vận hành viên phải tạm dừng xạ cho bệnh nhân để vào gấn nêm vật lý dẫn đến việc ít nhiều giảm được liều tích lũy cho vận hành viên và có thể tăng số ca xạ trị cho máy gia tốc trong một ngày. Việc này đặc biệt có ý nghĩa đối với các bệnh viện lớn đông bệnh nhân như bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Còn lại, 58% số kế hoạch không thể thay thế bằng nêm động do điểm nóng tăng cao hơn 107% và do trường chiếu Y_2 lớn hơn 10cm.

Thay thế nêm động bằng nêm vật lý

Có 9% số kế hoạch sử dụng nêm động có thể thay thế được bằng nêm vật lý mà vẫn đảm bảo về góc, chiều và phân bố liều.

Còn lại, 91% số kế hoạch không thể thay thế bằng nêm vật lý: Thứ nhất, do nêm vật lý chỉ có 4 góc trong khi nêm động có đến 7 góc. Nếu một kế

hoạch ung thư vòm hầu sử dụng cặp nêm động chiều IN - IN góc 30° thay thế bằng một cặp nêm vật lý chiều IN - IN góc 15° sẽ dẫn tới thiếu liều vào PTV trong khi sử dụng góc 45° sẽ dồn quá liều làm điểm nóng cao hơn 107%. Thứ hai là do nêm vật lý bị giới hạn về trường chiếu. Nếu kích thước trường chiếu lớn hơn kích thước của nêm thì việc sử dụng là không thể.

KẾT LUẬN

Nêm là một công cụ hữu ích trong việc lập kế hoạch điều trị, khảo sát liều đặc biệt là đối với các ca ung thư vùng đầu cổ. Mỗi loại nêm có một ưu nhược điểm và cách sử dụng khác nhau. Từ đó, nhóm tác giả đã tìm ra được ứng với mỗi trường hợp sử dụng loại nêm, góc nêm và chiều nêm nào là phù hợp. Từ đó giúp các bác sĩ, kỹ sư và kỹ thuật viên hình dung được sẽ sử dụng cặp nêm nào là tốt nhất, làm rút ngắn thời gian lập kế hoạch xạ trị; đồng thời cũng giúp hiểu rõ hơn những lợi ích về mặt an toàn bức xạ và thời gian vận hành mà nêm động mang lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh (2013), Phác đồ điều trị ung thư vùng đầu cổ tại Khoa Xạ 3, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, Thành phố Hồ Chí Minh.
2. IAEA (2005), Radiation oncology physics: A handbook for teachers and student, IAEA, Vienna.
3. Phan Quốc Uy, Trương Hữu Thanh (2018), Đánh giá liều lượng cho Dynamic Wedge sử dụng Mapcheck 2 tại bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh, Hội nghị Vật lý Y khoa lần 3, Thành phố Hồ Chí Minh.
4. Tạp chí Ung thư Việt Nam, <https://ungthuvietnam.com/>.

TÍNH TOÁN CHE CHẮN ĐẢM BẢO AN TOÀN BỨC XẠ CHO PHÒNG MÁY GIA TỐC XẠ TRỊ NĂNG LƯỢNG CAO TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN TRUNG HIẾU¹, ĐẶNG THỊ MINH TÂM², HOÀNG THỊ KIỀU TRANG³, NGUYỄN THỊ VÂN²

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đang là một trong những thách thức sức khỏe cộng đồng quan trọng nhất của thế kỷ 21. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), số ca mắc mới ung thư tại Việt Nam không ngừng tăng, từ 68.000 ca năm 2000 lên 126.000 năm 2010. Năm 2018, số ca mắc mới tăng lên gần 165.000 ca/96.6 triệu dân, khoảng một nửa số bệnh nhân ung thư được chỉ định điều trị bằng xạ trị sử dụng máy gia tốc. Cơ quan Năng Lượng Nguyên tử Quốc tế (International Atomic Energy Agency, IAEA) đã ước tính có khoảng 2.500 máy gia tốc xạ trị được sử dụng vào năm 1998 tại các nước đang phát triển và có thể cần thêm 10.000 máy như vậy vào năm 2015. Nhu cầu tính toán xây dựng phòng máy gia tốc xạ trị để đảm bảo an toàn bức xạ (ATBX) cho nhân viên y tế và cộng đồng xung quanh là rất cần thiết. Năm 2006, Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế đã công bố ấn phẩm Safety Reports Series No.47 hướng dẫn tính toán che chắn cho phòng máy gia tốc xạ trị nhằm đảm bảo an toàn bức xạ.

Từ đó đến nay, công bố IAEA No.47 này vẫn là tài liệu tham khảo chính cho việc xây dựng cơ sở phòng máy gia tốc xạ trị. Trên thế giới tại các quốc gia có nền y tế phát triển đã áp dụng đánh giá thiết kế che chắn phòng máy gia tốc xạ trị để đảm bảo an toàn bức xạ. Tiêu biểu, năm 2010, Hội đồng Quốc gia Hoa Kỳ về An toàn và Đo lường Bức xạ (National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP) đã công bố tác phẩm NCRP 151 là kết quả nghiên cứu tính toán che chắn đảm bảo an toàn cho phòng máy gia tốc xạ trị tại Bệnh viện Montreal General (MGH) ở Canada.

Tại Việt Nam, trong thành phố Hồ Chí Minh, đã có các cơ sở khám chữa bệnh sử dụng máy gia tốc để điều trị cho bệnh nhân như Bệnh viện Ung Bướu, Bệnh viện Chợ Rẫy, Bệnh viện Quân Y 175, Bệnh viện Nhân dân 115, đội ngũ kỹ sư vật lý tại các cơ

sở khám chữa bệnh này đã nghiên cứu tính toán thiết kế che chắn phòng máy gia tốc xạ trị để đảm bảo an toàn bức xạ cho các nhân viên y tế và dân chúng xung quanh.

Trong hoạt động xạ trị, khi cơ sở y tế được trang bị mới hoặc thay thế một thiết bị phát bức xạ, phòng máy sử dụng thiết bị đó cần được đánh giá về mặt đảm bảo an toàn bức xạ cho con người và môi trường xung quanh trước khi tiến hành xây dựng. Cùng với sự tiến bộ của kỹ thuật và công nghệ, ngày nay các thiết bị phát bức xạ, cụ thể là các máy gia tốc thẳng ngày càng được phát triển về mức năng lượng cũng như về mặt cơ khí để có thể áp dụng nhiều kỹ thuật tiên tiến trong xạ trị như IMRT, VMAT, IGRT, SBRT, SRS,... nhằm điều trị cho bệnh nhân ung thư một cách hiệu quả nhất, trong thời gian ngắn nhất.

Năm 2018, Bệnh viện Ung Bướu đã đưa vào hoạt động 02 máy gia tốc nhiều mức năng lượng (True Beam của Varian), sử dụng 04 mức năng lượng photon 06 MV, 08 MV, 10 MV, 15 MV; 02 mức năng lượng photon cường độ cao 6X FFF, 10X FFF; 07 mức electron từ 6 MeV đến 22 MeV; hệ thống MLC 120 lá; hệ thống lập kế hoạch điều trị với nhiều tính năng vượt trội có thể điều trị bệnh nhân ung thư bằng kỹ thuật cao. Việc đánh giá thiết kế che chắn đảm bảo an toàn bức xạ cho phòng máy gia tốc năng lượng cao khác với Để đánh giá thiết kế che chắn đảm bảo an toàn bức xạ cho phòng máy gia tốc năng lượng cao này, bề dày của tường che chắn và cấu trúc phòng cần được tính toán và phân tích cụ thể. Từ mức năng lượng 10MV trở lên sẽ xuất hiện nhiễm bản neutron, che chắn an toàn đối với neutron cần được quan tâm. Vì thế, việc hiểu rõ phương pháp tính toán che chắn phòng máy gia tốc xạ trị năng lượng cao True Beam của Varian để phục vụ cho công tác xin cấp phép hoạt động, kiểm định chất lượng máy gia tốc hàng năm và đảm bảo

¹ KS. Trưởng Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² KS. Khoa Kỹ thuật Phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ Giảng viên Trường Đại học Khoa học Tự nhiên TP. HCM

an toàn bức xạ cho nhân viên y tế, dân chúng xung quanh khu vực xạ trị là rất cần thiết.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tính toán che chắn phòng máy gia tốc xạ trị năng lượng cao để đảm bảo ATBX cho nhân viên bức xạ, dân chúng xung quanh khu vực xạ trị.

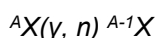
Tuy nhiên việc tính toán này thường mất rất nhiều thời gian và công sức. Từ đó, đề tài này đã được hình thành với ý tưởng xây dựng một phần mềm dựa trên Excel để tăng tính tự động hóa nhằm rút ngắn thời gian tính toán, giảm thiểu sai lầm chủ quan và giúp người dùng có một cái nhìn tổng quát hơn khi tính toán che chắn.

TỔNG QUAN

Máy gia tốc electron y tế hoạt động trên 10 MeV tạo ra các chùm bức xạ bị nhiễm neutron. Do đó, che chắn cho các phòng gia tốc năng lượng cao phải xem xét thành phần neutron của trường bức xạ.

Các tương tác photon dẫn đến neutron bị đẩy ra khỏi hạt nhân của các nguyên tử tạo thành các bộ phận của máy gia tốc.

Những neutron này được gọi là photoneutron, và phản ứng được sơ đồ hóa dưới đây.



Một phản ứng tương tự có thể xảy ra với các electron, nhưng hiệu suất neutron thấp hơn vài bậc so với phản ứng photon và do đó, sẽ bị bỏ qua. Các neutron cũng được tạo ra bởi phản ứng $(\gamma, 2n)$ và (γ, pn) , nhưng hiệu suất thấp hơn so với phản ứng (γ, n) . Các phép đo mở rộng của các mặt cắt ngang của tương tác photoneutron đã được báo cáo là một hàm của năng lượng photon (Berman 1976).

Hình dạng chung của đường cong tiết diện cho vật liệu có số nguyên tử trung bình và cao. Đường cong tiết diện có năng lượng thấp hơn năng lượng ngưỡng (E_i) sẽ không xảy ra phản ứng (γ, n) . Bảng 1 liệt kê năng lượng ngưỡng tối thiểu dựa trên các đồng vị tạo nên từ các kim loại khác nhau được tìm thấy trong máy gia tốc y tế.

Đường cong tiết diện có đỉnh từ 3 - 7 MeV và sau đó giảm dần xuống với năng lượng ngày càng tăng. Đỉnh nằm ở năng lượng photon E_m được gọi là cực đại cộng hưởng khổng lồ.

Bảng 1. Năng lượng ngưỡng tối thiểu cho phản ứng (γ, n) trong kim loại

Nguyên tử	Khối lượng nguyên tử	Abundance (%)	Năng lượng ngưỡng (MeV)
Al	27	100	13.1
Fe	54	5.8	13.4
Cu	65	30.8	9.91
W	183	14.3	6.19
Pb	207	22.1	6.74

Từ NCRP 1984

Hiệu suất của phản ứng photoneutron phụ thuộc vào vật liệu và năng lượng.

Bảng 2 chứa hiệu suất neutron tương đối được tính toán từ dữ liệu được đưa ra trong Báo cáo NCRP số 79 (NCRP 1984). Các giá trị trong Bảng 2 đã được chuẩn hóa thành một cho vonfram ở 25 MeV. Vật liệu mục tiêu được cho là bị bắn phá bởi các electron, tạo ra một cơn mưa điện tử và các photon trải qua các phản ứng (γ, n) trong vật liệu. Mục tiêu có độ dày bán vô hạn, có nghĩa là nó đủ dày để ngăn chặn cơn mưa điện tử nhưng đủ mỏng để không có neutron nào được hấp thụ trong mục tiêu. Như có thể thấy trong Bảng 2, các vật liệu phổ biến nhất (chì và vonfram) trong đầu máy gia tốc có năng suất photoneutron cao. Các photoneutron được tạo ra gần như đẳng hướng và xuyên qua phần che chắn theo mọi hướng.

Bảng 2. Hiệu suất tương đối của photoneutron

Nguyên tử	Năng lượng electron (MeV)			
	10	15	20	25
Al	0.0	0.0	0.0	0.03
Fe	0.0	0.0	0.11	0.25
Cu	0.0	0.0	0.07	0.17
W	0.0	0.25	0.70	0.93
Pb	0.0	0.25	0.70	1.00

Từ NCRP 1984

Phổ năng lượng của photoneutron tương tự như phổ phân hạch có giá trị cực đại gần 2MeV. Hai nhóm neutron được tạo ra trong các phản ứng photoneutron. Một nhóm có phân bố năng lượng Maxwell và bao gồm các neutron bay hơi. Chúng tạo thành phần lớn các photoneutron. Nhóm thứ hai bao gồm các neutron trực tiếp, được tạo ra bởi sự tương tác trực tiếp giữa photon và neutron trong hạt nhân của nguyên tử đích. Các neutron trực tiếp chiếm

khoảng 15% số photoneutrons và chúng có năng lượng cao hơn các neutron bay hơi.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Máy gia tốc True Beam năng lượng tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Loại bức xạ: Photon/ electron.

Năng lượng cực đại của photon: 15 MV.

Suất liều cực đại tại điểm đồng tâm: 650Gy/phút ở chế độ 15MV.

Suất liều cực đại tại điểm đồng tâm: 2400Gy/phút ở chế độ 10FFF.



Hình 1. Phòng máy gia tốc năng lượng cao True Beam

Phương pháp nghiên cứu

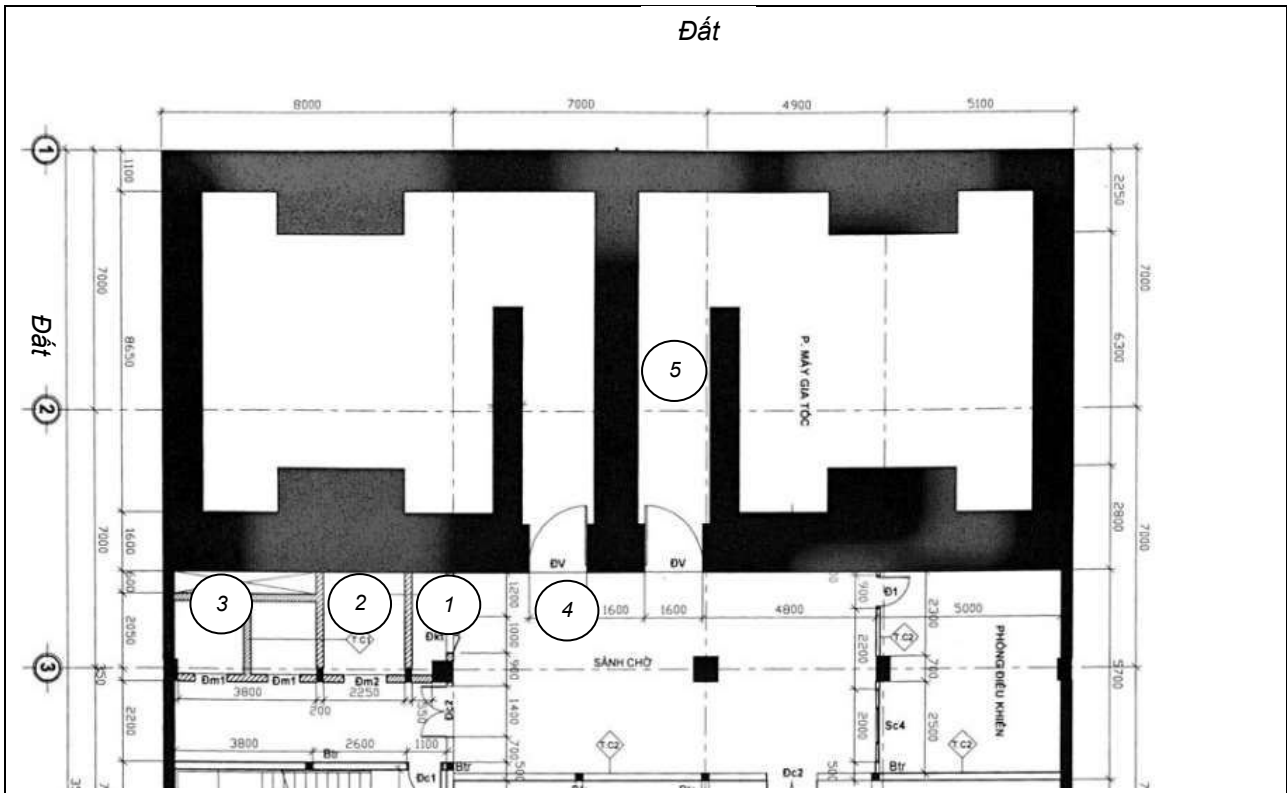
Tính toán bề dày, bề rộng tường che chắn theo phương pháp giải tích căn cứ vào cơ sở lý thuyết của Ủy ban Quốc tế về An toàn Bức xạ (International Commission on Radiological Protection, NCRP - 151). Đánh giá an toàn bức xạ từ kết quả bề dày, bề rộng tính được của các tường che chắn căn cứ vào cơ sở lý thuyết của Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế (International Atomic Energy Agency, IAEA - SRS - 47).

Xây dựng chương trình tính toán che chắn an toàn bức xạ cho máy gia tốc xạ trị trên nền tảng Excel.

Sử dụng thiết bị đo liều để đo suất liều tại những vị trí trong và ngoài phòng xạ trị từ đó so sánh với kết quả tính và đánh giá thiết kế che chắn.

Vấn đề sẽ đi sâu nghiên cứu là khảo sát sự phát sinh của neutron trong phòng xạ trị phát photon năng lượng cao từ 10MV trở lên, tương tác bức xạ neutron với vật chất, tìm hiểu kỹ thuật và quy định về che chắn đảm bảo an toàn bức xạ cho máy gia tốc xạ trị năng lượng cao.

Giải quyết và phát triển về kết quả đạt được: Tính toán lý thuyết che chắn an toàn cho phòng xạ trị, đánh giá kết quả thiết kế che chắn đảm bảo an toàn bức xạ cho máy gia tốc xạ trị thông qua việc so sánh với kết quả đo đạc thực tế tại phòng máy gia tốc xạ trị đang sử dụng ở Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.



Hình 2. Sơ đồ phòng máy gia tốc TRUE BEAM và vị trí các điểm đo

1. Thang máy 1
2. Thang máy 2
3. Thang máy 3
4. Cửa ra vào
5. Phòng TrueBeam 3141

Khối lượng công việc

Đối với một máy gia tốc năng lượng cao, khối lượng công việc của máy bao gồm hai các thành phần: lâm sàng và vật lý. Khối lượng công việc lâm sàng đề cập đến khối lượng công việc được tạo ra tại điểm quan tâm đến phòng điều trị trong quá trình điều trị bệnh nhân. Khối lượng công việc vật lý là kết quả của việc sử dụng linac để hiệu chuẩn, đảm bảo chất lượng QA, đo liều, bảo trì. Tổng khối lượng công việc là tổng của khối lượng công việc điều trị lâm sàng và khối lượng công việc vật lý:

$$W = W_{cli} + W_{physic}$$

Tính khối lượng công việc điều trị lâm sàng theo kỹ thuật xạ trị cao cấp như IMRT, VMAT, SBRT, SRS.

KẾT QUẢ

Áp dụng phương pháp giải tích NCRP - 151, tính toán che chắn cho từng vị trí

Bề dày tường sơ cấp che chắn bức xạ sơ cấp trong khoảng 1,6m đến 1,8m.

Bề dày tường thứ cấp che chắn bức xạ rò rỉ và bức xạ tán xạ trong khoảng 0,9m đến 1,1m.

Bề rộng của tường sơ cấp trong khoảng 2,3m đến 3,5m.

Nhận thấy xây dựng dày hơn bề dày che chắn tối thiểu.

Kết quả đo khảo sát suất liều bức xạ tại khu vực sử dụng thiết bị bức xạ, nguồn phóng xạ

Phòng môi trường

+ Suất liều photon: 0,08 μ Sv/h.

+ Suất liều neutron: 0,0 μ Sv/h.

Chế độ vận hành của thiết bị xạ trị khi tiến hành kiểm xạ.

Năng lượng tia bức xạ (vận hành máy ở năng lượng cực đại - áp dụng với máy gia tốc): 15MV, suất liều: 600MU/phút.

Năng lượng tia bức xạ (vận hành máy ở năng lượng cực đại - áp dụng với máy gia tốc): 10MV FFF, suất liều: 2400MU/phút.

Thời gian phát tia (áp dụng với máy gia tốc): Liên tục.

Kích thước trường chiếu của thiết bị (mở cực đại): 40 x 40 (cm x cm).

Hướng phát tia (thực hiện đối tất cả các hướng phát tia có thể trong thực tế và chú thích trong bảng kết quả đo tương ứng với từng hướng phát tia).

Bảng 3. Bảng kết quả đo suất liều phát mức năng lượng 15X, 600MU/phút

STT	Vị trí đo (Vị trí đo theo sơ đồ và chú thích hướng phát tia)	Suất liều bức xạ photon (μ Sv/h)				Suất liều bức xạ neutron (μ Sv/h)				Tổng cộng (μ Sv/h)
		Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	
1	VT1- gantry 90	0,41	0,43	0,45	0,43	0,00	0,00	0,00	0,00	0,43
2	VT1 - gantry 180	0,13	0,13	0,14	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,13
3	VT1 - gantry 270	0,13	0,15	0,14	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14
4	VT1 - gantry 0	0,12	0,15	0,15	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14
5	VT2 - gantry 90	0,14	0,14	0,14	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14
6	VT3 - gantry 90	0,12	0,12	0,12	0,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12
7	VT4 - gantry 0	2,99	2,95	2,76	2,90	4,65	4,90	4,16	4,57	7,47
8	VT4 - gantry 270	2,20	2,34	2,32	2,29	4,73	4,15	4,68	4,52	6,80
9	VT4 - gantry 90	2,24	2,91	2,87	2,67	4,02	4,81	4,09	4,30	6,98
10	VT4 - gantry 180	2,37	2,14	2,05	2,19	4,77	4,63	4,58	4,66	6,85
11	VT5 - gantry 270	0,15	0,13	0,12	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,13
12	VT6 (sàn phòng khám) - gantry 180	0,15	0,14	0,13	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14

KẾT LUẬN

Bề dày tường xây dựng lớn hơn so với bề dày tường che chắn tính toán từ phương pháp giải tích NCRP - 151, để tăng tính an toàn của phòng máy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Seodat P, Surujpaul PP, Errada D (2018) An Evaluation of the Effectiveness of the Structural Radiation Shielding Barriers of a Radiation Therapy Facility: Cancer Institute of Guyana. J Med Diagn Meth 7: 265. doi: 10.4172/2168-9784.1000265
2. Patton H.McGinley (1998), Shielding Techniques for Radiation Oncology Facilities, Medical Physics Publishing Madison, Wisconsin.

3. National Council on Radiation Protection and Measurements (2005), Structural Shielding Design and Evaluation for Megavoltage X and Gamma Ray Radiotherapy Facilities, NCRP Report No.151, U.S.
4. International Atomic Energy Agency (2006), Radiation Protection in The Design of Radiotherapy Facilities, Safety Reports Series No.47, IAEA, Vienna, Chapter 1 - 6.
5. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs.

SO SÁNH KỸ THUẬT XẠ TRỊ 3DCRT VÀ IMRT TRONG XẠ TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

NGUYỄN TRUNG HIẾU¹, HỒ HOÀNG THÂN²

TÓM TẮT

Tổng quan:

Xạ trị ngoài là phương pháp điều trị phổ biến đối với ung thư cổ tử cung tiến triển tại chỗ, tại vùng. xạ trị phù hợp mô đích ba chiều (3DCRT) và xạ trị điều biến cường độ chùm tia (IMRT) là hai kỹ thuật phổ biến trong xạ trị ngoài. Tuy nhiên kỹ thuật nào tốt hơn, những ưu điểm và nhược điểm của mỗi kỹ thuật chưa được nghiên cứu nhiều.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Ba mươi ca ung thư cổ tử cung được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT đã được lựa chọn cho nghiên cứu này. Kế hoạch 3DCRT cũng được tạo ra cho tất cả các ca để so sánh. Hai kế hoạch này được so sánh dựa trên liều V_{50} vào PTV, so sánh chỉ số đồng nhất HI, chỉ số phù hợp CI, liều đến các cơ quan lành.

Các kết quả: Trong cả hai kỹ thuật, tiêu chuẩn liều V_{50Gy} lớn hơn 97% của PTV NODE và PTV VARGINAL đều đạt. Chỉ số HI của cả hai kỹ thuật không có nhiều sự khác biệt, tuy nhiên chỉ số CI của kỹ thuật IMRT tốt hơn rõ rệt so với 3DCRT.

Đối với các cơ quan lành kỹ thuật IMRT cho liều thấp hơn so với 3DCRT. Đồng thời tỉ lệ các ca có liều vào cơ quan lành đạt tiêu chuẩn cho phép của kỹ thuật IMRT cao hơn so với kỹ thuật 3DCRT.

ABSTRACT

Background: External beam radiotherapy (EBRT) is mainstay of treatment in patients with locally advanced cervical carcinoma (LACC). Three dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT) are mainly used in EBRT. However which one is superior is still controversial.

Materials and Methods: Thirty patients of LACC treated with IMRT were selected for this study. 3DCRT plans were also created for all the patients. 3DCRT and IMRT plans were compared on the basis of planning target volume (PTV) coverage (V_{50}), homogeneity index (HI) and conformity index (CI), dose to normal organs.

Results: In both the techniques, 100% of prescribed dose (50Gy) was covered with more than 97% of PTV NODE and PTV VARGINAL. The CI in IMRT plans was found much better than that in 3DCRT whereas HI in both the techniques were found almost same.

IMRT significantly reduced the irradiated volume of OAR compared to that by 3DCRT. The rate of cases with dose to OAR meeting the standards of IMRT is higher than that of 3DCRT.

NỘI DUNG

Tổng quan

Trên thế giới, ung thư cổ tử cung vẫn là ung thư phụ khoa phổ biến nhất, với hơn 500.000 phụ nữ toàn cầu phát hiện mắc mới và khoảng 233.000 ca trong số đó tử vong vì căn bệnh này mỗi năm. Phần lớn các ca tử vong này xảy ra ở các nước đang phát triển với khoảng 132.000 phụ nữ mới được chẩn đoán và 74.000 tử vong hàng năm^[1]. Ở Việt Nam

mỗi năm có khoảng hơn 5000 ca ung thư cổ tử cung mới và hơn phân nửa số đó tử vong^[5].

Liệu pháp xạ trị ngoài (EBRT) cùng với xạ trị trong vẫn là phương pháp điều trị chính ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung. Trong nhiều thập kỷ, trường chiếu và thể tích xạ trị cho ung thư cổ tử cung hầu như không thay đổi mặc dù có nhiều tiến bộ công nghệ trong xạ trị. Trong điều trị ung thư cổ tử cung, điều quan trọng là cung cấp đủ liều không chỉ cho khối u nguyên phát mà còn cho các hạch bạch huyết

¹ KS. Trưởng Khoa Kỹ thuật phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² KS. Khoa Kỹ thuật phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

vùng chậu để tối đa hóa kiểm soát khối u. Đối với bệnh nhân ung thư cổ tử cung, xạ trị tiêu chuẩn bao gồm toàn bộ tử cung, âm đạo trên, chu cung hai bên, dây chằng tử cung cùng và dẫn lưu hạch bạch huyết vùng. Trong xạ trị hai chiều (2DRT) và xạ trị phù hợp mô đích ba chiều (3DCRT), phần lớn các cơ quan lành như trực tràng, bàng quang và ruột cũng nằm trong vùng liều cao để đảm bảo đủ liều chỉ định cho thể tích mô đích. Điều này cũng đồng nghĩa rằng, để mô đích nhận đủ liều chỉ định thì các cơ quan quý xung quanh cũng sẽ bị quá liều. Mục đích chính của xạ trị là tăng xác suất kiểm soát khối u (TCP) và giảm xác suất biến chứng trên mô bình thường (NTCP) và quyết định về việc lựa chọn kỹ thuật điều trị, đặc tính chùm tia và kỹ thuật hình ảnh được thực hiện theo hai nguyên tắc này. Kỹ thuật 3DCRT được thực hiện thông qua việc sử dụng hình ảnh CT và lập kế hoạch điều trị trên máy tính, cho phép giảm liều tốt hơn trên mô bình thường xung quanh, nhưng cách thiết lập các trường chiếu vẫn không có thay đổi nhiều so với kỹ thuật 2DCRT. Do đó, những tiến bộ gần đây tập trung vào việc cung cấp liều xạ cho mô đích mà không làm quá liều trên mô bình thường bằng cách sử dụng các kỹ thuật phù hợp với hình dạng mô đích hơn, dẫn đến việc phát triển các kỹ thuật xạ trị mới và hiện đại như xạ trị điều biến cường độ (IMRT). IMRT được thực hiện bằng cách sử dụng nhiều chùm bức xạ với cường độ được điều biến tối ưu trong mỗi trường chiếu nhằm phân phối hiệu quả liều bức xạ đồng nhất trong toàn bộ mô đích và làm giảm nhanh liều xạ bên ngoài mô đích, nhờ vậy có thể tránh được tối đa liều vào các mô bình thường xung quanh. Do đó IMRT có thể đạt được sự phù hợp liều tốt hơn nhiều so với 3DCRT. Tuy nhiên việc thực hiện kỹ thuật IMRT đòi hỏi đội ngũ y tế phải có nhiều kinh nghiệm, lập kế hoạch điều trị phức tạp hơn, yêu cầu độ chính xác cao để đảm bảo xạ trị nhắm trúng đích, nên việc cố định bệnh nhân, kiểm tra kế hoạch điều trị trước xạ là vô cùng cần thiết. Điều đó có nghĩa, kỹ thuật IMRT đòi hỏi nhiều thời gian hơn so với 3DCRT đồng thời tăng chi phí điều trị cho bệnh nhân. Nghiên cứu này nhằm mục đích so sánh các khía cạnh về mặt liều lượng của 3DCRT và IMRT trên cơ sở liều đạt được trên mô đích và liều cho các cơ quan bình thường xung quanh (OAR).

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Ba mươi bệnh nhân ung thư cổ tử cung đã được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT tại bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh từ năm 2016 đến năm 2019 đã được chọn cho nghiên cứu hồi cứu này. Đặc điểm của bệnh nhân được đưa ra trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm các ca được chọn hồi cứu

Số bệnh nhân	30
Độ tuổi	Khoảng: 30 - 72; Trung bình 51
Giới tính	Nữ
Loại bệnh	Ung thư cổ tử cung đã mổ

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

CT Mô phỏng

Tất cả các bệnh nhân được cố định ở tư thế nằm ngửa bằng tấm nền mica và lưới cố định bụng chậu. Máy quét CT 2 lát và 64 lát của bệnh viện đã được sử dụng để chụp CT mô phỏng cho những bệnh nhân này. Thu nhận hình ảnh CT độ dày lát 3 mm khu vực bao gồm toàn bộ bụng và xương chậu của bệnh nhân. Những hình ảnh này đã được chuyển đến hệ thống lập kế hoạch điều trị (TPS) Eclipse để lập kế hoạch xạ trị.

Vẽ thể tích đích và cơ quan lành

Thể tích khối u (GTV), Thể tích mục tiêu lâm sàng (CTV), thể tích lập kế hoạch (PTV) và OAR như bàng quang, trực tràng, túi ruột, đầu xương đùi trực tràng, vv được vẽ trên hình ảnh CT của tất cả các bệnh nhân. Thể tích đích và cơ quan lành được vẽ dựa trên các nguyên tắc quy định bởi RTOG. Trong khi GTV bao gồm khối u và phần mở rộng có thể nhìn thấy của nó. CTV bao gồm GTV, cổ tử cung, tử cung, tử cung, âm đạo và buồng trứng và các hạch vùng chậu có liên quan. PTV bao gồm CTV cộng thêm một khoảng mở rộng tùy vào chuyển động của tử cung và sai số trong thiết lập bệnh nhân^[2].

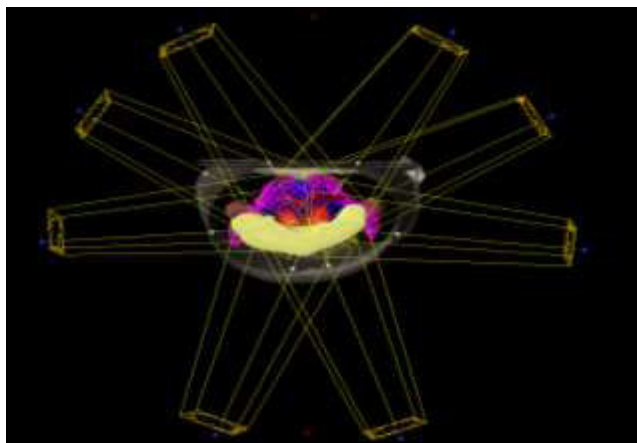
Lập kế hoạch điều trị

Tất cả các kế hoạch đã được thực hiện trên phần mềm Eclipse với tổng liều 50 Gray (Gy) trong 25 phân liều với lịch trình 5 lần/ tuần. Phần mềm này được kết nối với máy gia tốc tuyến tính điện tử y tế (Clinac) Varian Clinac DMX (Hệ thống y tế Vary, Palo Alto, CA) có năng lượng photon 6 và 18MV và năng lượng 6, 9, 12 và 15 (Clinac1) hoặc 18MeV (Clinac2). Máy gia tốc được trang bị hệ thống ồng chuẩn trực đa lá (MLC) có 40 cặp lá, mỗi lá có chiều rộng 1cm. Các đầu lá MLC được làm tròn. Sự sắp xếp lưới và rãnh của lá làm giảm thiểu sự rò rỉ giữa các lá. Tốc độ lá MLC tiêu chuẩn theo số liệu hãng cung cấp là 2,25cm/s.

Kế hoạch IMRT

Các kế hoạch IMRT được thực hiện bằng cách sử dụng năng lượng 6MV với bảy đến chín trường chiếu với góc quay bàn 0° và không có trường đối song nào được chọn. Các kế hoạch đã được

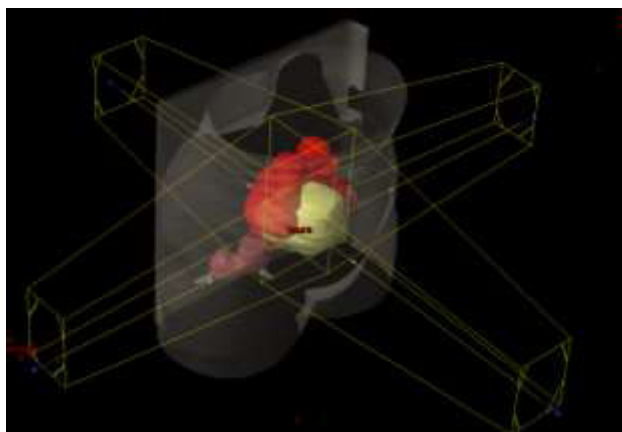
tối ưu hóa bằng cách sử dụng công cụ tối ưu hóa liều thể tích (DVO). Thuật toán phân tích bất đẳng hướng (AAA) đã được sử dụng để tính toán liều lượng với kích thước lưới tính liều là 0,3cc.



Hình 1. Sắp xếp trường chiếu trong một kế hoạch IMRT

Kế hoạch 3DCRT

Bốn trường chiếu (AP - PA và hai trường bên) với góc quay bàn 0° đã được sử dụng trong tất cả các kế hoạch 3DCRT. Isocenter được đặt tại trung tâm hình học của PTV. Để giảm thiểu liều da và để phủ PTV tốt hơn, tất cả các kế hoạch đã được thực hiện bằng cách sử dụng năng lượng photon 18MV. Các lá MLC được thiết lập phù hợp với PTV với biên 0,8cm tính từ PTV. Trọng số các trường chiếu được giảm/ tăng bằng cách nếu cần để xử lý điểm nóng/ lạnh và tăng độ đồng nhất liều. Có thể sử dụng thêm nêm cơ học (physical wedge) hoặc nêm động (dynamic wedge) để dẫn liều từ vùng liều cao sang vùng có liều thấp hơn.



Hình 2. Sắp xếp trường chiếu trong một trong kế hoạch 3DCRT

Bảng 2. Dose constraints dùng cho kế hoạch IMRT^[4]

Thể tích đích và cơ quan lành	Constraints
PTV	$V_{50} \geq 97\%$
Bàng quang	$V_{45} \leq 35\%$; $V_{55} \leq 0.03cc$
Trực tràng	$V_{45} \leq 60\%$; $V_{55} \leq 0.03cc$
Cổ xương đùi	$V_{30} \leq 15\%$; $V_{45} \leq 5\%$
Ruột non	$V_{40} \leq 30\%$; $V_{15} \leq 120cc$
Túi ruột	$V_{40} \leq 30\%$; $V_{55} \leq 0.03cc$
Tủy xương	$V_{10} \leq 90\%$; $V_{20} \leq 75\%$

* V_x = thể tích nhận liều x Gy

Đánh giá kế hoạch

Các thông số liều lượng của tất cả các kế hoạch được tạo ra bởi cả hai kỹ thuật được so sánh một cách khách quan bằng cách sử dụng biểu đồ thể tích liều (DVH). Cả hai loại kế hoạch đều được so sánh bằng tiêu chuẩn V_{50} vào PTV. Liều vào OAR cũng được so sánh trong cả hai kỹ thuật. Đối với giá trị bàng quang và trực tràng so sánh liều V_{45} ; đầu xương đùi so sánh giá trị của V_{30} và V_{45} ; ruột non và túi ruột so sánh V_{40} , tủy xương so sánh liều V_{10} và V_{20} . Ngoài ra, chỉ số đồng nhất (HI) và chỉ số phù hợp (CI) cho 100% liều chỉ định được tính cho cả hai kỹ thuật.

HI và CI được tính toán theo các công thức được đưa ra dưới đây^[3]:

$$* CI = V_{TV} / V_{PTV}$$

$$* HI = (D_2 - D_{98}) / D_{50}$$

Trong đó: + V_{TV} : Thể tích cơ thể nhận 100% liều chỉ định (50Gy)

+ D_x : Liều vào x % thể tích

Giá trị của CI = 1.0 và HI = 0.0 được coi là lý tưởng.

CÁC KẾT QUẢ

Liều vào các PTV

Liều V_{50} tính trung bình trên 30 ca cho PTV NODE là 98,89% và 98,65% liều chỉ định. Liều V_{50} tính trung bình trên 30 ca cho PTV VARGINAL trong các kế hoạch 3DCRT và IMRT lần lượt là 98,56% và 99,10%. Cả hai kỹ thuật đều cho liều V_{50} đạt chuẩn $V_{50} \geq 97\%$ (tỉ lệ 100%), và không có sự khác biệt đáng kể nào giữa hai kỹ thuật. Chỉ số CI trung bình thu được trong kế hoạch của 3DCRT và IMRT lần lượt là 2,59 và 1,18; sự khác biệt của chỉ số CI trong cả hai kỹ thuật là rất đáng kể. Đối với PTV NODE, chỉ số HI trung bình thu được là 0,052 và 0,050 lần lượt cho hai kế hoạch 3DCRT và IMRT, đối với PTV VARGINAL, chỉ số HI trung bình thu được là 0,046

và 0,052 lần lượt cho hai kế hoạch 3DCRT và IMRT. Sự khác biệt giữa HI trong cả hai kỹ thuật là không đáng kể. Kết quả chi tiết về liều V_{50} vào các PTV, chỉ

số HI và CI trong tất cả các kế hoạch của cả hai kỹ thuật được đưa ra trong bảng 3.

Bảng 3. Các giá trị trung bình cho các thông số trên PTV của cả hai kỹ thuật 3DCRT và IMRT

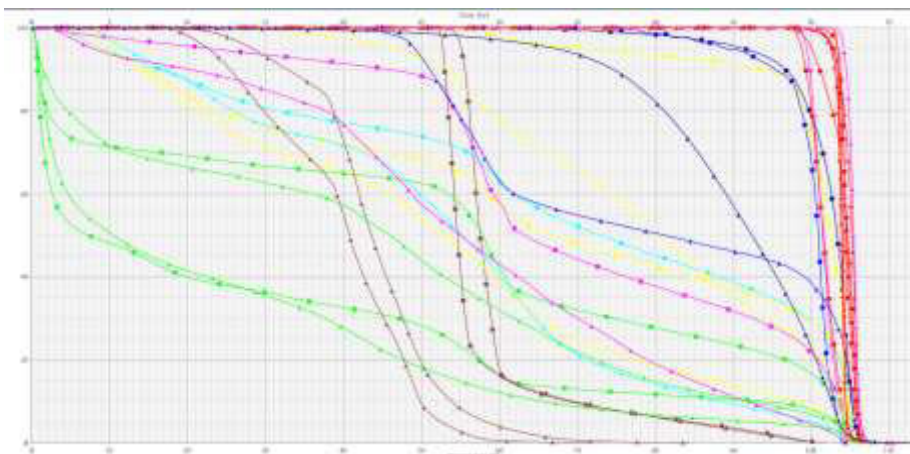
Thông số khảo sát liều		3DCRT	IMRT	Tỉ lệ đạt
V_{50}	PTV NODE	98,89 ± 0,98	98,65 ± 0,91	100%
	PTV VARGINAL	98,56 ± 1,14	99,10 ± 0,81	100%
HI	PTV NODE	0,052 ± 0,012	0,050 ± 0,018	
	PTV VARGINAL	0,046 ± 0,014	0,052 ± 0,014	
CI (PTV TOTAL)		2,59 ± 0,66	1,18 ± 0,08	

Liều vào các cơ quan lành

Kết quả so sánh liều của cả hai kỹ thuật 3DCRT và IMRT đối với các cơ quan lành cho thấy kỹ thuật IMRT cho liều vào các cơ quan lành giảm rõ rệt so với 3DCRT. Đồ thị so sánh liều thể tích (DVH) của hai kế hoạch 3DCRT và IMRT thể hiện trên hình 3. Số liệu chi tiết của liều vào các cơ quan lành (OAR) được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4. So sánh các thông số liều trên cơ quan lành

Cơ quan lành	Thông số so sánh	3DCRT		IMRT	
		Giá trị trung bình	Tỉ lệ đạt	Giá trị trung bình	Tỉ lệ đạt
Bàng quang	V_{45}	92,33 ± 6,34	0%	38,77 ± 16,03	50%
Trực tràng	V_{45}	97,12 ± 3,26	0%	50,37 ± 23,40	60%
Cổ xương đùi trái	V_{30}	26,18 ± 18,97	40%	9,77 ± 5,75	86,67%
	V_{45}	4,75 ± 4,22	63,33%	1,16 ± 1,47	100%
Cổ xương đùi phải	V_{30}	27,91 ± 19,24	30%	10,72 ± 6,39	73,33%
	V_{45}	5,96 ± 4,66	46,67%	1,44 ± 1,62	96,67%
Ruột non	V_{40}	36,70 ± 18,95	36,67%	13,31 ± 8,53	93,33%
Túi ruột	V_{40}	42,20 ± 17,08	33,33%	22,04 ± 9,62	73,33%
Tủy xương	V_{10}	95,81 ± 7,96	3,33%	87,57 ± 9,08	53,33%
	V_{20}	92,26 ± 8,75	3,33%	75,39 ± 9,55	36,67%



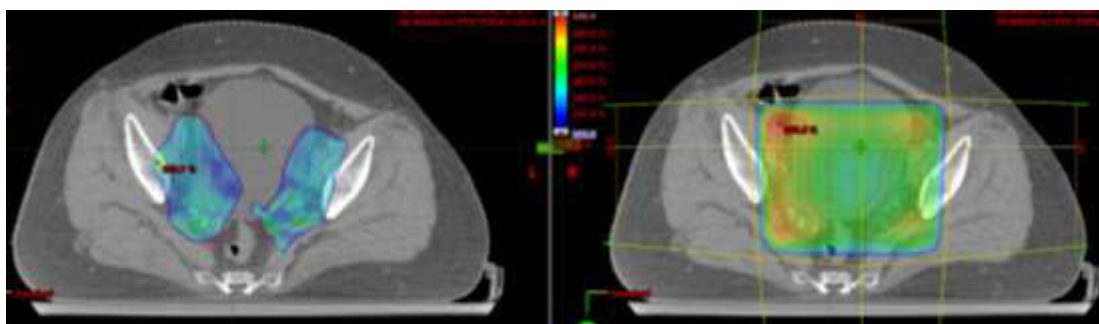
Hình 3. So sánh DVH của hai kế hoạch 3DCRT và IMRT

BÀN LUẬN

Liều V50 $\geq 97\%$ mong muốn vào các PTV đã đạt được bằng cả hai kỹ thuật. Tuy nhiên, các kế hoạch IMRT chỉ số CI tốt hơn đáng kể so với 3DCRT. Chỉ số CI tốt hơn trong trường hợp sử dụng kỹ thuật IMRT chủ yếu là do sử dụng nhiều góc chiếu và chùm tia được điều biến cường độ nhờ được tối ưu hóa bằng phần mềm tính liều trên máy tính. Trong quá trình tối ưu hóa, các chùm tia này được chia thành nhiều chùm nhỏ hơn, sau đó cường độ của các chùm tia này được điều chỉnh bằng cách sử dụng ống chuẩn trực đa lá (MLC) cho đến khi đạt được phân phối liều mong muốn. Các chùm tia điều biến cường độ này sau khi đi vào cơ thể bệnh nhân

sẽ cho ra phân phối liều rất phù hợp với thể tích mô đích có hình dạng phức tạp và do đó tránh được các cơ quan lành xung quanh như trong hình 4 (a).

Trong kỹ thuật 3DCRT, chỉ có bốn trường chiếu có cường độ đồng đều được lên kế hoạch, do đó, OAR trước và sau PTV nằm trên đường đi của từng trường chiếu cũng nhận được liều. Giao điểm của tất cả bốn trường tạo thành hình chữ nhật (trên mặt cắt ngang) nơi nhận được liều thống nhất từ toàn bộ bốn trường chiếu. Khu vực này không chỉ bao gồm PTV có hình dạng bất thường mà cả OAR xung quanh PTV dẫn đến OAR liều cao, điều này dẫn đến sự phù hợp kém của liều xung quanh PTV như trong hình 4 (b).



(a) IMRT

(b) 3DCRT

Hình 4. Phân bố vùng nhận 100% liều chỉ định (50Gy) trên một lát cắt CT

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy kỹ thuật IMRT cho kết quả liều trên cơ quan lành giảm rõ rệt so với 3DCRT. Điều đó có nghĩa rằng, xạ trị bằng kỹ thuật IMRT cho kết quả xác suất biến chứng trên mô lành của bệnh nhân thấp hơn đối với xạ trị bằng kỹ thuật 3DCRT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Naik, O.P. Gurjar, P. Bagdare, K.L. Gupta, V. Bhandari, M. Kausar, D.D. Ladia, H.K. Mittal (2016) "Dosimetric comparison between intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiotherapy planning in patients with locally advanced cervical carcinoma", International Journal of Radiation Research (Volume 14, No 3) 189 - 196.
2. Lim K, Small W Jr, Portelance L, Creutzberg C, JürgenliemkSchulz IM, Mundt A, et al. (2011) Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensitymodulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 79: 348 - 55.
3. Gurjar OP and Mishra SP (2013) "Dosimetric analysis of intensity modulated radiotherapy plans having one or more pairs of parallel opposed beams among the set of beams in some special cases", Radiat Prot Environ, 36: 138 - 42.
4. Radiation therapy oncology group (2011) "A Phase II Study of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) to the Pelvis +/- Chemotherapy for Post-operative Patients with either Endometrial or Cervical Carcinoma", RTOG 0418.
5. Y tế dự phòng - <http://yteduphong.com.vn/tieng-viet/tin-tuc/tin-chuyen-nganh/moi-nam-co-khoang-5000-phu-nu-mac-ung-thu-co-tu-cung-c3455i2797.htm>.

XẠ HÓA ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

CAO KHẢ CHÂU¹, PHẠM NGUYỄN TƯỜNG², PHAN CẢNH DUY³, VÕ THẾ THỌ⁴, NGUYỄN TỰU⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II, III.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU: Hồi cứu mô tả cắt ngang trên 65 bệnh nhân được điều trị xạ hóa trị đồng thời giai đoạn II - III, tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế, từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 03 năm 2019.

Kết quả: Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi 50 - 70 tuổi chiếm nhiều nhất 62%, tỷ lệ nam/nữ là 6/1. Dấu hiệu lâm sàng hay gặp là ho kéo dài và đau ngực. Về giải phẫu bệnh lý (GPBL), ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số 51,7%. Sau điều trị, đáp ứng 1 phần chiếm đa số với kích thước khối u giảm từ 50 - 70% chiếm 90,8%. Các độc tính ghi nhận tỷ lệ cao là giảm bạch cầu độ 2 - 3 là 72,3%, giảm tiểu cầu độ 3 là 44,6%, viêm thực quản là 90,7%, viêm da vùng chiếu xạ với mức độ đỏ da, xạ da là 93,8%.

Kết luận: Xạ hóa trị đồng thời bước đầu ghi nhận sự đáp ứng khá tốt các tổn thương sau điều trị. Các tác dụng phụ, biến chứng của xạ trị, hóa chất cũng ảnh hưởng nhiều đến thể trạng người bệnh. Sự theo dõi lâm sàng, điều trị hỗ trợ trong và sau liệu trình xạ hóa trị sẽ quyết định kết quả sống còn cũng như chất lượng sống của bệnh nhân.

ABSTRACT

Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer

Objectives: Evaluate clinical and subclinical characteristics, the results in stage II, III NSCLC patients who were treated with concurrent chemoradiation therapy.

Patients and method: Cross-sectional retrospective study on 65 patients treated with concurrent chemoradiation therapy stage II - III, at the Cancer Center, Hue Central Hospital, from January 2015 to March 2019.

Results: Of the 65 patients, the age of 50 - 70 years accounted for 62%, the male / female ratio was 6/1. Common clinical signs are prolonged cough and chest pain. About pathological type, adenocarcinoma accounts for 51.7%. After treatment, partial response accounts for the majority with tumor size reduced from 50 to 70%, accounting for 90.8%. The toxicity recorded a high rate of reduction of neutropenia with 2 - 3 degrees of 72.3%, thrombocytopenia of 44.6%, esophagitis of 90.7%, irradiated dermatitis were 93.8%.

Conclusion: Concurrent chemoradiation therapy is initially recognized as a good response to post-treatment lesions. Side effects, complications of chemoradiation also affect the physical condition of patients. Clinical monitoring, supportive treatment during and after chemotherapy radiation will determine the survival and quality of patients.

¹ BSKKII. Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung Ương Huế

² TS. Phó Giám đốc Trung tâm Ung Bướu, Trưởng Khoa Xạ trị - Bệnh viện Trung Ương Huế

³ TS. Phó Trưởng Khoa Xạ trị Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung Ương Huế

⁴ BSKKII. Trưởng Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung Ương Huế

⁵ BSKKII. Phó Giám đốc Trung tâm Ung Bướu - Trưởng Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Trung Ương Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ tại vùng, chiếm khoảng 1/4 của tất cả các trường hợp ung thư phổi mới, vẫn là một bệnh phức tạp và không đồng nhất với các phương pháp điều trị tiến triển. Hóa xạ trị đồng thời là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân NSCLC giai đoạn III không phẫu thuật được. Việc bổ sung hóa trị vào xạ trị giúp cải thiện khả năng sống còn và dường như mang lại kết quả vượt trội khi so sánh với liệu pháp hóa xạ tuần tự. Ở những bệnh nhân được hóa xạ trị (cisplatin, xạ trị), tỷ lệ tử vong trong 2 năm giảm 30% so với xạ trị đơn thuần. Sử dụng các liệu và kỹ thuật bức xạ truyền thống tiêu chuẩn, tỷ lệ sống lần lượt là 40%, 15% và 5% đạt được sau 1, 2 và 5 năm. Những tiến bộ công nghệ gần đây trong xạ trị và các phương pháp hóa trị liệu mới đã cung cấp dữ liệu sơ bộ để cải thiện hơn nữa kết quả lâm sàng trong khi giảm thiểu tỷ lệ biến chứng điều trị⁽⁴⁾.

Theo thống kê Globocan - 2018, ung thư phổi là loại ung thư được chẩn đoán phổ biến nhất (11,6% tổng số trường hợp), là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nam giới và thứ hai ở phụ nữ, với ước tính khoảng 1,8 triệu ca tử vong trong năm 2018 (1,2 triệu ở nam và 576.100 ở nữ), chiếm 1/5 số ca tử vong do ung thư trên toàn thế giới⁽⁶⁾.

Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ nhì chỉ sau ung thư gan với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở cả hai giới là 14,4%. Bệnh thường gặp ở nam giới, với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 41,1 ở nam và 12,2 ở nữ giới, ước tính có khoảng 23.667 trường hợp mới mắc (16.722 nam và 6.945 nữ) và tử vong khoảng gần 20.710 bệnh nhân⁽⁷⁾.

Tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Huế nhiều năm nay đã áp dụng xạ hóa trị đồng thời điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tại chỗ tại vùng. Đề tài nghiên cứu “Xạ hóa đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ” nhằm hai mục tiêu:

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn II, III.

Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 65 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ, điều trị hóa xạ trị đồng thời tại Trung tâm Ung Bướu, bệnh viện Trung Ương

Huế, trong thời gian từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 03 năm 2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư phổi, với giai đoạn II, III.

GPBL: Ung thư biểu mô không tế bào nhỏ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân ung thư phổi tiến triển nặng trong quá trình điều trị (có di căn xa: gan, phổi, não...).

Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả cắt ngang, có theo dõi.

Vật liệu nghiên cứu

Đánh giá trước điều trị: khám lâm sàng, cận lâm sàng, có đầy đủ các dữ liệu CT scan, siêu âm bụng, hạch cổ, điện tim, siêu âm tim... nhằm đạt được thông tin đầy đủ của chẩn đoán, xác định thể tích điều trị, thể tích tiếp cận của khối u để lập kế hoạch mô phỏng điều trị⁽²⁾.

Kỹ thuật chiếu xạ: Chuẩn bị điều trị tia xạ, khám lâm sàng, hội chẩn đầy đủ với các bộ phận: Bác sĩ xạ trị, hóa trị, kỹ sư vật lý, bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, bác sĩ giải phẫu bệnh lý⁽²⁾.

Phác đồ xạ hóa trị đồng thời

Theo khuyến cáo của NCCN 2018 (1) và Tài liệu chuyên môn 4825/QĐ-BYT của Bộ Y tế: “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ”⁽³⁾.

Liều xạ: U: 60Gy, Hạch: 45Gy, tuần 5 ngày.

Phác đồ hóa chất

Đợt 1	Cisplatin 50mg/m ²	ngày 1, 8
	Etoposide 50mg/m ²	ngày 1 - 5
Đợt 2	Cisplatin 50mg/m ²	ngày 29, 36
	Etoposide 50mg/m ²	ngày 29 - 33

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung

Đặc điểm	n	%
Tuổi trung bình (50 - 70)	40	62%
Giới		
Nam	56	87,6%
Nữ	9	12,4%
Tỷ lệ Nam/Nữ	6/1	
Yếu tố nguy cơ		
Hút thuốc lá	50	77,5%,

Triệu chứng ban đầu		
Ho	47	73,0%
Ho ra máu	27	41,5%
Đau ngực	39	61,8%
Giai đoạn lâm sàng		
IIA - B	16	25,8%
IIIA - B - C	49	74,2%
Mô bệnh học		
UT biểu mô tuyến	33	51,7%

UT biểu mô gai	10	16,8%
UT biểu mô không tb nhỏ	22	31,5%

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi 50 - 70 tuổi chiếm nhiều nhất 62%, tỷ lệ nam/nữ là 6/1. Dấu hiệu lâm sàng hay gặp là ho kéo dài và đau ngực. Về GPBL, ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số 51,7%.

Kết quả điều trị

Liều xạ - hóa trị

	Xạ trị đủ liều		Xạ trị không đủ liều		TC	
Hóa trị 2 đợt	646	70,8%			46	70,8%
Hóa trị 1 đợt	15	23,0%	4	6,1%	19	29,2%
TC	61		4		89	100%

Trong nghiên cứu này, về xạ trị có 46 bệnh nhân (70,8%) hoàn thành tổng liều 60Gy, có 4 bệnh nhân liều từ 50 - 55Gy. Về hóa trị đồng thời, có 46 bệnh nhân nhận đủ 2 đợt (70,8%), 15 bệnh nhân nhận 1 đợt (6,1%).

Kỹ thuật xạ trị

	Kỹ thuật 3D (Conformal)	Kỹ thuật IMRT (Intensity - Modulated Radiation Therapy)	TC
n	56	9	65
%	86,2	13,8	100

Kỹ thuật 3D dùng đa số với 86,2%, kỹ thuật IMRT 13,8%.

Đáp ứng sau điều trị

	Hoàn toàn	1 phần	TC
n	6	59	65
%	9,2	90,8	100

Sau điều trị, đáp ứng 1 phần chiếm đa số với kích thước khối u giảm từ 50 - 70% chiếm 90,8%.

Độc tính trong điều trị xạ hóa đồng thời

Độc tính cấp về huyết học

	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hb	24	36,9	30	46,1	0	0	0	0
Bạch cầu	9	13,8	18	27,7	29	44,6	0	0
Tiểu cầu	10	15,3	20	30,7	0	0	0	0

Ghi nhận tỷ lệ cao là giảm BC với độ 2-3 là 72,3%, giảm tiểu cầu độ 3 44,6%.

Biến chứng sớm toàn thân

Triệu chứng	n	%
Buồn nôn	12	18,4
Nôn mửa	7	10,7

Viêm phổi	35	53,8
Viêm thực quản	59	90,7
Viêm da vùng chiếu xạ	61	93,8

Tình trạng gặp đa số là ăn nuốt rất, đau do viêm thực quản là 90,7%. Viêm da vùng chiếu xạ với mức độ đỏ da, xạm da là 93,8%.

Tình trạng thể lực sau điều trị xạ hóa hỗ trợ

Đánh giá chỉ số Karnofsky

		Tốt		Trung bình	Xấu	
		100%	80 - 90%	70 - 60%	40 - 50%	10 - 30%
Trước điều trị	n	17	40	8	0	0
	%	26,2	61,5	12,3	0,0	0,0
Sau điều trị	n	8	46	21	0	0
	%	12,3	70,8	32,3	0,0	0,0

Đánh giá về thể lực, sau liệu trình xạ hóa, phần lớn bệnh nhân mệt mỏi, chán ăn chiếm 70,8%, với tình trạng mệt hơn, cần can thiệp, bổ sung dịch đạm tích cực cũng chiếm 32,3%.

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung

Theo tác giả Trần Đình Thiết (2015 - Bệnh viện 103) tuổi trung bình là 58,3, tỷ lệ nam/nữ 2,3/1. Ho kéo dài chiếm tỷ lệ cao 86,5%, tiếp theo là đau tức ngực, gầy sút cân 72,7%, ho ra máu là 42,4%⁽⁹⁾. Với tác giả Lê Tuấn Anh (2013 - BV. Chợ Rẫy), tập trung nhiều ở tuổi 50 - 59, tỷ lệ nam/nữ là 4/1⁽⁸⁾.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi 50 - 70 tuổi chiếm nhiều nhất 62%, tỷ lệ nam/nữ là 6/1, cũng phù hợp với độ tuổi và tỷ lệ hay gặp ở nam giới.

Gần 70% bệnh nhân có hút thuốc lá với nhiều mức khác nhau, ho kéo dài 73,0%, đau tức ngực là 61,8%.

Về giai đoạn lâm sàng, chủ yếu là giai đoạn III với 74,2%, còn giai đoạn II 25,8%.

Về mô bệnh học, tất cả bệnh nhân đều có đủ GPBL, được tiến hành sinh thiết lõi u phổi với các phương pháp: Hướng dẫn dưới CT (định vị bằng máy Robot Robio), hướng dẫn dưới siêu âm, dưới nội soi PQ. Trong đó, UT biểu mô tuyến chiếm đa số với 51,7%, UT biểu mô gai 16,8%, còn lại là UT biểu mô không tb nhỏ 31,5% (do sinh thiết lõi, mẫu nhỏ nên việc xác định loại khó khăn, cần sinh thiết lần 2 sau đó).

Kết quả điều trị

Giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng hiện đang áp dụng phương cách điều trị đa mô thức, trong đó phương thức hóa - xạ trị đồng thời được khuyến cáo như một xử trí tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư

phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III (không phẫu thuật được) Các báo cáo nghiên cứu đa trung tâm cho thấy hóa - xạ trị đồng thời có hiệu quả cải thiện kết quả sống còn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ, chủ yếu nhờ vào việc giảm tỷ lệ tiến triển tại chỗ tại vùng⁽⁵⁾.

Về đáp ứng khối u và biến chứng sau điều trị

Theo công bố của tạp chí Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 6, với 19 nghiên cứu ngẫu nhiên (2728 người tham gia) của hóa xạ trị đồng thời so với xạ trị đơn thuần được đưa vào. Hóa xạ trị làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong chung (HR 0,71, 95% CI 0,64 xuống 0,80; I2 0%; 1607 người tham gia) và tỷ lệ sống thêm (HR 0,69, 95% CI 0,58 đến 0,81; I2 45%; 1145 người tham gia). Tỷ lệ viêm thực quản cấp tính, giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu tăng đáng kể khi đồng thời hóa trị⁽⁴⁾.

Theo tác giả Trần Đình Thiết, Nguyễn Kim Lưu (2015 - Bv 103), đáp ứng hoàn toàn 25%, đáp ứng 1 phần 55%, tỷ lệ kiểm soát khối u là 90%. Về tác dụng phụ có 33/33 trường hợp có rụng tóc, mệt mỏi, chán ăn là 33%⁽⁹⁾.

Theo tác giả Lê Tuấn Anh, Trần Văn Phơi (2013 - BV. Chợ Rẫy), xạ hóa đồng thời ghi nhận độc tính huyết học gồm giảm số lượng bạch cầu 65%, thiếu máu 61%, giảm tiểu cầu 8,3%, viêm thực quản 66,7%, viêm da 48%, buồn nôn/nôn 28%⁽⁸⁾.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận đáp ứng 1 phần chiếm đa số với kích thước khối u giảm từ 50 - 70% chiếm 90,8%. Có 9,2% đáp ứng hoàn toàn với những kích thước u T2, trong đó, phần lớn

là bệnh nhân dùng kỹ thuật IMRT, và tỷ lệ viêm da cũng nhẹ hơn nhóm dùng kỹ thuật 3D. Phần lớn bệnh nhân nhóm đáp ứng tốt, tuổi < 60, thể trạng tốt đều được tư vấn điều trị tiếp với hóa trị.

Chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ cao là giảm BC với độ 2 - 3 là 72,3%, giảm tiểu cầu độ 3 là 44,6%, cần can thiệp bằng dùng thuốc nội khoa, tạm ngưng hóa trị, nâng cao thể trạng. Bên cạnh đó, tình trạng ăn nuốt rất, đau do viêm thực quản là 90,7%. Viêm da vùng chiếu xạ với mức độ đỏ da, xạ da là 93,8%.

Đánh giá về thể lực, sau liệu trình xạ hóa, phần lớn bệnh nhân mệt mỏi, chán ăn chiếm 70,8%, với tình trạng mệt hơn, cần can thiệp, bổ sung dịch đạm tích cực cũng chiếm 32,3%. Sự theo dõi sát về lâm sàng, can thiệp kịp thời với các hỗ trợ nội khoa cho người bệnh cũng rất quan trọng, giúp giảm đáng kể tình trạng bội nhiễm, suy kiệt cho bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Xạ hóa trị đồng thời cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn II, III bước đầu ghi nhận sự đáp ứng khá tốt các tổn thương sau điều trị. Bên cạnh đó, các tác dụng phụ, biến chứng của xạ trị, hóa chất cũng ảnh hưởng nhiều đến thể trạng người bệnh. Sự theo dõi lâm sàng, điều trị hỗ trợ trong và sau liệu trình xạ hóa trị rất quan trọng, sẽ quyết định kết quả sống còn cũng như chất lượng sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. NCCN Guidelines Version 5.2018. Non - Small Cell Lung Cancers. Copyright © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc.

2. Vincent T. DeVita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Lung Cancer. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 7th Edition, 2005 by Lippincott Williams & Wilkins.
3. Tài liệu chuyên môn 4825/QĐ-BYT của Bộ Y tế: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ". 06/08/2018.
4. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer (Review). Copyright © 2010. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
5. Zuleyha Calikusu, Pelin Altinok. Treatment of locally advanced, unresectable or medically inoperable stage III non - small - cell lung cancer; the past, present and future of chemoradiotherapy. Journal of Oncological Sciences 4 (2018) 49 - 52.
6. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 4th Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
7. WHO. Vietnam - Globocan 2018. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - May, 2019.
8. Lê Tuấn Anh, Trần Văn Phơi. Các độc tính liên quan hóa xạ trị đồng thời UT phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III. Tạp chí YHLS, số 17 - 2013.
9. Trần Đình Thiết, Nguyễn Kim Lưu. Nghiên cứu điều trị UT phổi không tế bào nhỏ bằng phương pháp xạ hóa đồng thời. Tạp chí YHLS, số 29-2015.

XẠ TRỊ 3D - CRT BA TRƯỜNG PHOTON CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ VÙNG ĐẦU CỔ

LÝ THẾ HIỂN¹, NGUYỄN THỊ CẨM THU², PHAN HỮU THOẠI³

TÓM TẮT

Mục đích nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu việc lập kế hoạch xạ trị với kỹ thuật 3D - CRT với ba trường photon cho bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ mà không dùng chùm electron.

Trong công trình này, chúng tôi tiến hành lập kế hoạch trên ba bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ với ba vị trí khối u khác nhau bao gồm vòm, sàn miệng và hạ họng. Liều chỉ định vào PTV là 70Gy, hạch cổ cao là 64Gy, hạch cổ thấp là 50Gy ở cả ba bệnh nhân và các cơ quan lành nằm trong giới hạn liều cho phép theo các tiêu chuẩn của RTOG. Với kỹ thuật 3D - CRT ba trường photon, trường chiếu xiên được sử dụng để che tối đa phần tủy sống; hai trường chiếu đối song hai bên kết hợp quay gantry và quay giường điều trị nhằm tránh trường chiếu đi qua vai. Phân liều 2Gy/ngày. Dựa vào đánh giá biểu đồ phân bố liều – thể tích DVH, chúng tôi nhận thấy phân bố liều lượng vào khối u đạt yêu cầu và các cơ quan lành vẫn nằm trong giới hạn liều cho phép theo tiêu chí TD 5/5 hoặc TD 50/5.

Việc vận dụng kỹ thuật xạ trị 3D - CRT với ba trường photon vào điều trị đã góp phần làm giảm sai số cho việc điều trị vì không phải thiết lập tâm trường chiếu nhiều lần. Đồng thời làm giảm sự phức tạp của toàn bộ quá trình xạ trị từ phương diện liều lượng đến điều trị thực tế cho bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ.

Từ khóa: Xạ trị, ung thư vùng đầu cổ, 3D - CRT ba trường photon.

ABSTRACT

Radiotherapy 3D - CRT with three photon fields for head and neck cancer patients

The purpose of our study is to investigate the use of 3D – CRT (Three – Dimensional Conformal Radiation Therapy) technique three photon fields in treatment planning for head and neck cancer patients without using electron beam.

In this work, we carried out three plans on three head and neck cancer patients who had different tumor positions including oropharynx, oral cavity and hypopharynx. The dose is 70Gy to PTV, 64Gy to upper lympho node, 50Gy to lower lympho node for all three patients; organs at risk satisfy the tolerance doses according to guidelines defined by RTOG. With 3D - CRT techniques three photon fields, onlique fields was used to shield all spinal cord; two opposing lateral fields combined rotate gantry and couch patient to avoid shoulder irradiated. The dose volume histogram (DVH) analysis is applied for three patients shows that treatment planning with 3D - CRT technique three photon fields met the requirement of dose to tumor and the dose to organs at risk satisfied the tolerance dose according to standard TD 5/5 or TD 50/5.

Application for 3D - CRT technique with three photon fields for head and neck cancer patients reduced variation in this treatment because of not having to set up isocenter many times. At the same time, this method reduced complicaton of the entire treatment process from dosimetric as well as practical aspect.

Key words: Radiotherapy, head and neck cancer, 3D - CRT three photon fields.

GIỚI THIỆU

Kỹ thuật thường quy hiện nay trong điều trị cho bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ tại các bệnh viện và các trung tâm xạ trị ở Việt Nam là kỹ thuật 3D - CRT

dùng chùm photon kết hợp chùm electron. Tuy nhiên, kỹ thuật sử dụng chùm photon kết hợp chùm electron đòi hỏi phải thiết lập nhiều tâm trường chiếu dẫn đến sai số tăng trong quá trình xạ trị.

¹ Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia - HCM, Bệnh viện Đa khoa Bạc Liêu

² Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia - HCM

³ Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang

Bên cạnh đó, việc thiết kế trường chiếu phức tạp hơn vì trường chiếu electron phải khớp với trường chiếu photon nếu không sẽ gây ra quá liều hoặc thiếu liều ở phần tiếp giáp giữa trường electron và trường photon. Tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang các mức năng lượng electron đã hoạt động không ổn định, thường xuyên gây chậm trễ việc điều trị do phải sửa chữa, khắc phục mỗi khi có kế hoạch cần dùng tới. Qua những hạn chế trên, chúng tôi muốn tìm ra một hướng mới trong lập kế hoạch xạ trị 3D - CRT cho bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ mà không dùng tới chùm electron. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành lập kế hoạch điều trị bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ với kỹ thuật 3D - CRT sử dụng ba trường chiếu photon.

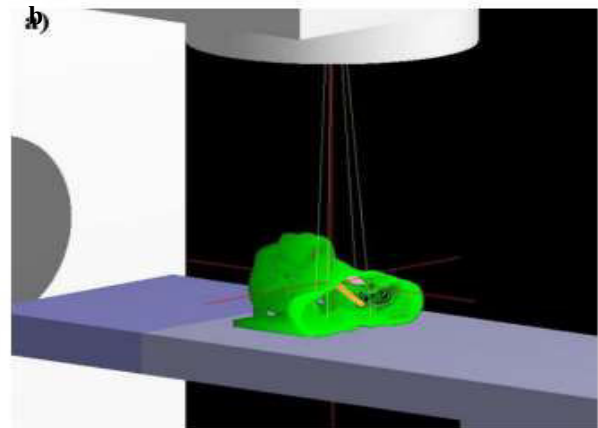
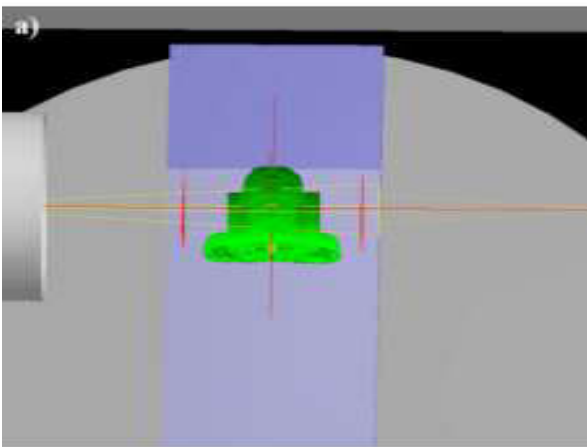
ĐỀ XUẤT GIẢI PHÁP

Để có cái nhìn tổng quan về thiết kế trường chiếu giữa kế hoạch thường quy và kế hoạch ba trường chiếu photon, chúng tôi trình bày cơ sở khoa học về thiết kế trường chiếu kế hoạch thường quy mà tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang thiết kế. Kế hoạch thường quy gồm ba pha kế hoạch:

Pha 1: Gồm có ba trường chiếu

Hai trường chiếu photon hai bên (chiếu 40Gy/20 phân liều) vào PTV và hạch cổ cao với góc gantry lần lượt là 90° và 270°, có cùng góc bàn là 0° (Hình 1a).

Một trường chiếu photon từ trên xuống (chiếu 50 Gy/25 phân liều) vào hạch cổ thấp với góc gantry 0°, góc bàn 0° (Hình 1b).

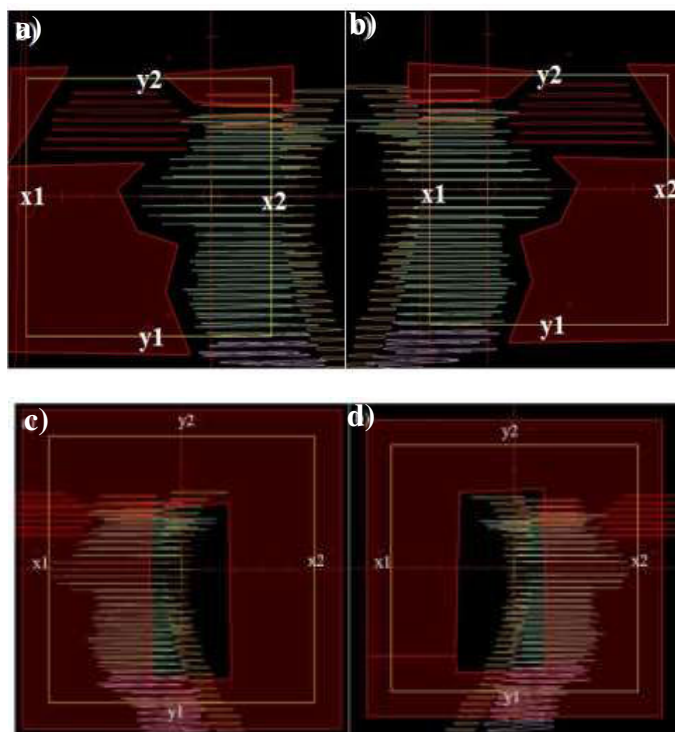


Hình 1. Mô phỏng 3D các hướng chiếu: gantry 270° (a), gantry 0° (b) (Lấy từ chương trình lập kế hoạch Prowess Panther)

Pha 2: Gồm có 4 trường chiếu

Hai trường chiếu photon hai bên (chiếu 20Gy/10 phân liều hoặc 24Gy/12 phân liều tùy vào chỉ định liều của bác sĩ) chiếu vào PTV và hạch cổ cao với góc gantry 90° và 270°, có cùng góc bàn 0°. Lúc này, thu nhỏ trường chiếu so với pha 1, kéo cạnh trường chiếu X2 gantry 90° và cạnh trường chiếu X1 của trường chiếu gantry 270° che hết tủy (Hình 2a, b).

Hai trường chiếu electron hai bên (chiếu 20Gy/10 phân liều hoặc 24Gy/12 phân liều tùy vào chỉ định liều của bác sĩ) vào phần hạch cổ cao phía sau gáy với góc gantry lần lượt là 90° và 270°, có cùng góc bàn 0°. Tính toán che chì sao cho khớp với hai cạnh X1 và X2 của hai trường chiếu photon ở trên và phần tiếp giáp giữa trường electron và trường photon (Hình 2c, d).



Hình 2. Trường chiếu photon gantry 90° (a), gantry 70° (b) và trường chiếu electron gantry 90° (c), gantry 270° (d) (Lấy từ chương trình lập kế hoạch Prowess Panther)

Pha 3

Gồm có ba trường photon (chiếu 10Gy/5 phân liều hoặc 6Gy/3 phân liều tùy vào chỉ định liều của bác sĩ) chiếu vào PTV với góc gantry lần lượt là 0° , 90° , 270° và có cùng góc bàn là 0° .

Bệnh nhân sau quá trình điều trị với kế hoạch thường quy có cảm giác thường bị khô miệng, cứng hàm và thường đau rất họng (do mất chức năng bài tiết nước bọt); vì kế hoạch chiếu hai trường 90° và 270° nên hai tuyến mang tai sẽ nằm trọn trong vùng trường chiếu và phải nhận liều tương đương khối u. Về mặt bản chất liều, khi kết hợp trường photon với trường electron sẽ gây nên việc chồng liều tạo ra “điểm nóng” khi tiến hành thiết kế trường chiếu, “điểm nóng” này có thể lên đến 125% liều chỉ định. Bên cạnh đó, việc thiết kế hai trường chiếu làm phức tạp hơn trong quá trình đúc chì che chắn và xạ cho bệnh nhân. Dushko Lukarski và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu "so sánh giữa kỹ thuật điều trị 3D - CRT thường quy và 3D - CRT bốn trường photon chiếu xiên cho bệnh nhân ung thư đầu cổ"^[1], với kỹ thuật bốn trường photon nhằm loại bỏ hoàn toàn trường electron. Trong kỹ thuật của nhóm tác giả Dushko Lukarski sử dụng tới bốn trường chiếu điều này làm tăng thêm thời gian trong việc lập kế hoạch điều trị cho mỗi bệnh nhân; tăng chi phí xạ trị cho bệnh nhân khi phải tăng thêm trường chiếu. Yếu tố

thời gian được xem rất quan trọng khi bệnh nhân ngày càng đông và Khoa đang trở nên quá tải, chúng tôi nghiên cứu kỹ thuật lập kế hoạch mới để giảm đi số lượng trường chiếu từ đó giảm đi thời gian cũng như chi phí điều trị cho bệnh nhân.

Từ các hạn chế mà kỹ thuật 3D - CRT thường quy mang lại cùng với kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Dushko Lukarski. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu sử dụng ba trường photon - loại bỏ trường electron để điều trị cho bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ. Thiết kế trường chiếu kỹ thuật 3D - CRT ba trường photon gồm 3 pha. Pha đầu tiên chúng tôi sử dụng 3 trường photon chiếu xiên, trong đó 1 trường photon chiếu xiên với gantry quay kết hợp với giường điều trị quay một góc 90° nhằm mục đích che hoàn toàn được tủy sống; hai trường chiếu xiên đối song (90° , 270°) còn lại, để tránh vai nhận liều không mong muốn chúng tôi cho quay gantry kết hợp quay giường điều trị (nếu bệnh nhân ốm thì không cần quay giường). Tủy sống được che chắn tối đa trong các trường chiếu này, hai tuyến mang tai không nằm trong trường 90° và 270° . Pha 2 tương tự pha 1, lúc này không còn xạ vào hạch cổ thấp nên thu hẹp trường chiếu đến hạch cổ cao. Pha 3 chỉ còn xạ vào PTV, chúng tôi thực hiện tương tự như pha 3 ở kỹ thuật thường quy.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Lựa chọn bệnh nhân

Ba bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ ở 3 vị trí khối u khác nhau được lập kế hoạch xạ trị 3D - CRT ba trường photon. Các bệnh nhân sử dụng trong nghiên cứu được sự cho phép của Hội đồng Y đức và Trường Khoa Ung Bướu Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Bệnh nhân	Giới tính	Vị trí khối u
1	Nam	Vòm
2	Nam	Sàn miệng
3	Nam	Hạ họng

Bác sĩ chỉ định liều ở cả 3 bệnh nhân như nhau: PTV nhận liều 70Gy, hạch cổ cao nhận liều 64Gy và hạch cổ thấp nhận liều 50Gy. Phân liều 2Gy/ngày. Đánh giá một kế hoạch thường quy hay ba trường photon đều có chung một tiêu chuẩn: các cơ quan lành như tủy sống, tuyến mang tai,... không vượt quá giới hạn liều cho phép theo tiêu chuẩn RTOG, các thể tích điều trị đạt yêu cầu về liều lượng chỉ định^[2]:

Liều tối đa vào khối u: $D_{max} \leq 110\%$ liều chỉ định.

Liều tối thiểu vào khối u: $D_{min} \geq 95\%$ liều chỉ định.

Liều vào 95% thể tích điều trị: $D_{95\%} \geq 95\%$ liều chỉ định.

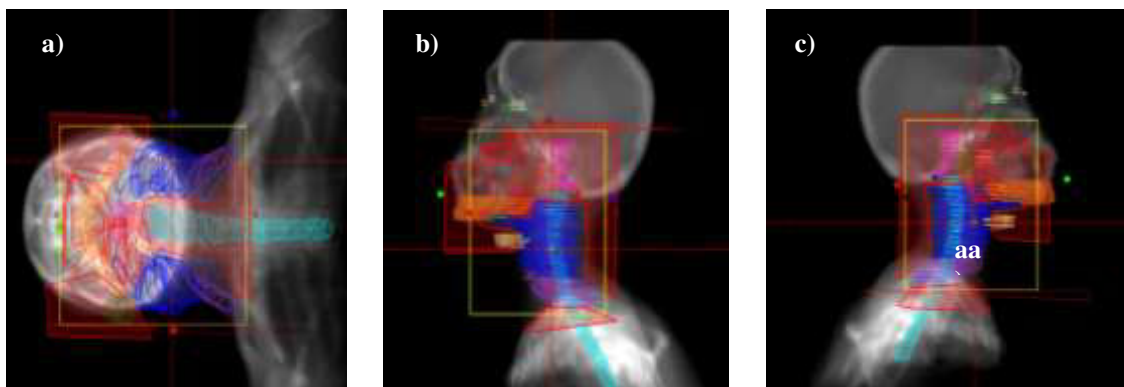
Lập kế hoạch xạ trị

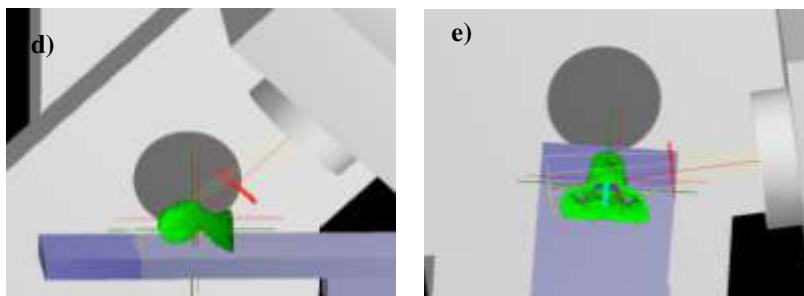
Sau khi bệnh nhân được chụp CT mô phỏng, toàn bộ các hình ảnh CT sẽ được chuyển qua phòng lập kế hoạch TPS. Tại đây, chúng tôi tiến hành tải các hình ảnh vào phần mềm lập kế hoạch Prowess

Panther phiên bản 5.1 do hãng Prowess (Mỹ) sản xuất^[3]. Chúng tôi dựa vào ba vị trí chỉ đánh dấu lúc chụp mô phỏng cho bệnh nhân để xác định tâm bệnh nhân hay còn gọi là tâm xanh. Bác sĩ xạ trị sẽ vẽ các vùng thể tích điều trị cũng như các cơ quan lành cần bảo vệ^[4].

Căn cứ trên chỉ định liều của bác sĩ vào các vùng thể tích điều trị ở phần lựa chọn bệnh nhân gồm ba thể tích điều trị và liều chỉ định ở mỗi thể tích khác nhau; do đó mỗi kế hoạch bệnh nhân được chia làm 3 kế hoạch điều trị. Kế hoạch 1 xạ 50Gy/25 phân liều vào PTV (màu đỏ), hạch cổ cao (màu xanh) và hạch cổ thấp (màu tím). Chúng tôi thiết kế trường chiếu xiên với gantry quay một góc giữa 30⁰ và 50⁰ đồng thời giường quay 90⁰, với mong muốn rằng sẽ che tối đa phần tủy sống (màu xanh nhạt) khi tiến hành vẽ chỉ che chắn. Với hai trường chiếu đối song hai bên (90⁰, 270⁰), chúng tôi thiết kế lại với việc quay gantry có thể kết hợp quay bàn với mục đích trường chiếu không đi qua vai làm cản chùm tia, tránh vai nhận được liều không mong muốn. Giá trị cho trường chiếu xiên phụ thuộc vào từng bệnh nhân, mục đích che tối đa tủy sống đồng thời điều chỉnh cho trường chiếu không chiếu qua phần cơ thể không được chụp CT - Mô phỏng (phần cơ thể nằm ngoài phần cơ thể màu xanh lá) (Hình 3.d).

Kết thúc kế hoạch 1, hạch cổ thấp đã nhận được 50Gy. Chúng tôi tiếp tục kế hoạch 2 với liều xạ là 14Gy/7 phân liều vào PTV và hạch cổ cao. Giữ nguyên thiết kế trường chiếu như kế hoạch 1, tuy nhiên không còn xạ vào hạch cổ thấp cho nên trường chiếu xiên được thu hẹp để che hết phần hạch cổ thấp. Còn hai trường chiếu hai bên, vì không còn chiếu vào hạch cổ thấp nên không bị vướng vai bệnh nhân; vì thế chúng tôi không quay gantry ở hai trường chiếu này.





Hình 3. Thiết kế trường chiếu và vẽ chì che chắn ở trường chiếu xiên (a), trường chiếu đối song (b, c) và hướng chiếu góc gantry xiên (d), hướng chiếu đối song (e) (Lấy từ chương trình lập kế hoạch Prowess Panther)

Kế hoạch 3 tiến hành xạ 6Gy/3 phân liều vào PTV, ở đây thu hẹp trường chiếu để che hết phần hạch cổ cao.

Và cuối cùng là vẽ chì che chắn các cơ quan lành ở cả 3 kế hoạch.

Tiến sĩ Qingyang Shang và các cộng sự cho rằng khối u vùng đầu cổ hầu hết được điều trị với chùm photon 6 MV trong nghiên cứu của mình^[5]. Trong một công trình khác, Mohamed Yassine Herrassi cùng các cộng sự đã sử dụng chùm photon 6MV kết hợp với mức 18MV để điều trị^[7]. Máy gia tốc tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang phát photon với hai mức năng lượng 6 MV và 15MV. Vì thế, trường chiếu 90° và 270° có cùng góc bàn là 0° thì phần hạch nằm gần da hơn nên cần chùm tia photon có năng lượng thấp khoảng 6MV. Nhưng đối với pha cuối, khi chỉ còn xạ vào PTV thì chúng tôi dùng mức 15MV vì vị trí khối u lúc này thường nằm sâu cho cả ba bệnh nhân.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Dựa trên biểu đồ phân bố liều - thể tích DVH của từng bệnh nhân, chúng tôi lập bảng thống kê liều nhận được ở các vùng thể tích điều trị và cơ quan lành từ đó đánh giá với yêu cầu cũng như giới hạn liều chỉ định sau khi kết hợp 3 kế hoạch với nhau

Bảng 2. Thống kê liều hấp thụ vào thể tích điều trị và các cơ quan lành ở 3 bệnh nhân

Cấu trúc	Liều lượng yêu cầu (Gy) ^[6]	Liều hấp thụ (Gy)			
		Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3	
PTV	$D_{min} \geq 66,50$	52,23	61,87	66,76	
	$D_{max} \leq 77$	76,84	75,63	74,66	
	$D_{95\%} \geq 95\%$ liều chỉ định	97,9%	98,9%	100%	
Hạch cổ cao	$D_{median} \geq 64$	68,07	68,24	65,12	
Hạch cổ thấp	$D_{median} \geq 50$	56,80	52,20	55,44	
Tủy sống	$D_{max} < 45$	43,89	44,20	43,03	
Thân não (màu hồng)	$D_{max} < 54$	35,89	44,48	30,49	
Thanh quản (màu vàng)	$D_{mean} \leq 45$	36,19	41,66	30,80	
		TD 5/5	TD 50/5	TD 50/5	
Tuyến mang tai trái (màu hồng nhạt)	$D_{50\%} \leq 30$	$D_{50\%} \leq 45$	23,10	36,57	3,40
Tuyến mang tai phải (màu xanh lá)	$D_{50\%} \leq 30$	$D_{50\%} \leq 45$	32,18	41,83	11,12

TD 5/5: Liều khiến 5% số bệnh nhân gặp biến chứng sau 5 năm

TD 50/5: Liều khiến 50% số bệnh nhân gặp biến chứng sau 5 năm

D_{min} : Liều cực tiểu, D_{max} : Liều cực đại, D_{median} : Liều trung vị,

D_{mean} : Liều trung bình, $D_{50\%}$: Liều vào 50% thể tích, $D_{95\%}$: Liều vào 95% thể tích

Tiêu chí đánh giá liều vào khối u khi lập kế hoạch là liều tối thiểu vào khối u $D_{min} > 95\%$ liều chỉ định và liều tối đa vào khối u $D_{max} < 110\%$ liều chỉ định hoặc tiêu chí ít nghiêm ngặt hơn là 95% thể tích nhận được hơn 95% liều chỉ định. Trong xạ trị ung thư vùng đầu cổ rất khó để liều cực tiểu đạt yêu cầu vì khối u thường có hình dạng rất phức tạp cũng như nằm rất gần với các cơ quan lành, cho nên khi bác sĩ đánh giá kế hoạch nếu đạt tiêu chí thứ 1 đề ra thì kế hoạch hoàn hảo, còn nếu không thỏa yêu cầu liều cực tiểu thì vẫn có thể chấp nhận điều kiện ít nghiêm ngặt hơn về liều vào khối u để đảm bảo liều đến các cơ quan lành vẫn nằm trong giới hạn liều cho phép. Vì thế, kế hoạch cho cả ba bệnh nhân này đều đạt được yêu cầu.

Liều vào các cơ quan lành vẫn nằm trong giới hạn liều cho phép, hai tuyến mang tai đa phần đều quá giới hạn liều khi đánh giá trên tiêu chí TD 5/5 nhưng khi đánh giá trên tiêu chí TD 50/5 là liều vào 50% thể tích nhỏ hơn 45Gy thì cả hai tuyến mang tai đều đạt yêu cầu.

THẢO LUẬN

Cùng kết quả từ việc lập kế hoạch 3D - CRT ba trường photon cho ba bệnh nhân trên, để đánh giá cho kế hoạch 3D - CRT cho vùng đầu cổ theo hướng nghiên cứu mới chỉ sử dụng ba trường photon. Chúng tôi đã thực hiện lập hai kế hoạch song song nhau là kế hoạch thường quy và kế hoạch ba trường photon để đánh giá tổng quan về liều vào thể tích điều trị cũng như các cơ quan lành; từ đó thấy được ưu nhược điểm mà kế hoạch ba trường photon mang lại. Các bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ được đánh giá có chỉ định liều: PTV nhận 70Gy, hạch cổ cao 64Gy và hạch cổ thấp 50Gy; chúng tôi thống kê liều trên các thể tích điều trị và cơ quan lành theo hai phương pháp (Bảng 3).

Bảng 3. Thống kê kết quả phân bố liều tại các thể tích điều trị và cơ quan lành cho các bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ ở hai phương pháp

Cấu trúc	Yêu cầu liều lượng (Gy)		Ba trường photon (Gy)		Thường quy (Gy)	
PTV	$D_{min} \geq 66,50$		64,3 - 67,4		58,2 - 70,1	
	$D_{max} \leq 77$		73,4 - 75,5		70,1 - 75,8	
	$D_{95\%} \geq 95\%$ liều chỉ định		99,3% - 100%		83,9% - 100%	
Hạch cổ cao	$D_{median} \geq 64$		62,8 - 66,1		62,7 - 64,6	
Hạch cổ thấp	$D_{median} \geq 50$		50,6 - 55,4		50 - 54	
Tủy sống	$D_{max} < 45$		42,7 - 44,6		43,6 - 44,6	
Thanh quản	$D_{max} < 54$		30,8 - 35		27,1 - 64,2	
Thân não	$D_{mean} \leq 45$		30,5 - 35		12,2 - 40,4	
	TD 5/5	TD 50/5	TD 5/5	TD 50/5	TD 5/5	TD 50/5
Tuyến mang tai trái	$D_{50\%} \leq 30$	$D_{50\%} \leq 45$	3,4 - 45,7		1,2 - 65,2	
Tuyến mang tai phải	$D_{50\%} \leq 30$	$D_{50\%} \leq 45$	11,1 - 41,5		0,6 - 64,5	

Kế hoạch 3D - CRT ba trường photon đều đạt ở hầu hết các tiêu chí, hai tuyến mang tai đạt yêu cầu khi đánh giá trên tiêu chí TD 50/5. Kế hoạch thường quy, liều nhỏ nhất và 95% liều vào PTV không đạt, liều trung bình vào thanh quản và đặc biệt hai tuyến mang tai khó có thể đạt yêu cầu liều lượng ở cả hai tiêu chí đánh giá TD 5/5 và TD 50/5. Cho thấy, kết quả phân bố liều trên thể tích điều trị và liều vào các cơ quan lành của phương pháp 3D - CRT ba trường photon không thua kém gì kế hoạch 3D - CRT thường quy, có khi phân bố liều của kế hoạch 3D - CRT ba trường photon còn tốt hơn hẳn trong một số trường hợp.

Ngoài ra, việc sử dụng trường photon chiếu xiên trong quá trình điều trị cho nên cần tiến hành thống kê liều mà não nhận được cho bệnh nhân ung thư vòm để đánh giá nếu có lần xạ tái phát, thì liều mà não bệnh nhân nhận được có vượt quá giới hạn liều chỉ định hay không. Đối với hai ca ung thư còn lại vì vị trí khối u nằm xa não, bác sĩ cho rằng liều mà não nhận được không đáng kể cho nên không vẽ não ở hai ca này. Vì thế, chúng tôi không đánh giá liều mà não nhận được cho bệnh nhân ung thư sàn miệng và hạ họng.

Bảng 4. Thống kê liều vào não của bệnh nhân ung thư vòm

Cấu trúc	Liều lượng yêu cầu (Gy) ^[6]			Liều hấp thụ (Gy)		
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3
Não	60	50	45	19,25	13,92	–

KẾT LUẬN

Các kết quả nghiên cứu trong công trình cho thấy với kỹ thuật xạ trị 3D - CRT sử dụng ba trường photon đạt yêu cầu liều lượng đề ra của một kế hoạch xạ trị. Kế hoạch vẫn đảm bảo liều vào khối u mặc dù không dùng đến trường electron và cơ quan lành vẫn nằm trong giới hạn liều cho phép. Ngoài ra,

kế hoạch còn tránh sai số tăng trong quá trình điều trị khi không cần phải thiết lập nhiều tâm trường chiếu, giảm chi phí xạ trị do giảm số trường chiếu và giảm đi sự phức tạp của toàn bộ quá trình từ phương diện liều lượng cho đến khi điều trị thực tế cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dushko Lukarski, Valentina Krstevska and Sonja Petkovska, "A Treatment Planning Comparison of Two Different 3D Conformal Techniques For Irradiation of Head and Neck Cancer Patients", Proceeding of the Second Conference on Medical Physics and Biomedical Engineering. 2010; pp. 44 - 49.
2. Michael Goitein, Radiation Oncology: A Physicist's - Eye View, Springer, Germany. 2008; vol 6, pp. 111 - 137.
3. Prowess Panther, Prowess Panther User Manual. 2015; pp 1 - 58.
4. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement), Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). 1999; vol 2, pp 3 - 17.
5. Qingyang Shang, PhD et al, Evolution of treatment planning techniques in external-beam radiation therapy for head and neck cancer, Applied Radiat Oncol. 2015; pp 18 - 25.
6. Mobius Medical System, LP, Dose Volume Histogram Limits, www.mobiusmed.com. 2013
7. Mohamed Yassine Herrassi et al, Comparative study of four advanced 3d-conformal radiation therapy treatment planning techniques for head and neck cancer, J Med Phys .2013; vol 28, no 2, pp 99 - 105.

DINH DƯỠNG - ĐIỀU DƯỠNG - CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

NHỮNG HIỂU BIẾT CẦN THIẾT CHO ĐIỀU DƯỠNG TRƯỚC KHI THỰC HIỆN RITUXIMAB TIÊM DƯỚI DA Ở BỆNH NHÂN U LYMPHÔ KHÔNG HODGKIN ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

MAI THANH LOAN¹, HUỖNH THỊ HOÀNG DUNG², LƯU HÙNG VŨ³, PHẠM XUÂN DŨNG⁴

TÓM TẮT

Rituximab là một kháng thể đơn dòng kháng CD20 được sử dụng trong điều trị u lymphô không Hodgkin (ULKH) từ năm 1997 cho đến nay. Ước tính trong hai năm 2017 - 2018, có trên 700 bệnh nhân ULKH đã được tiếp nhận rituximab truyền tĩnh mạch đơn thuần hay phối hợp với hóa trị tại BVUB TP. HCM. Gần đây, rituximab dạng tiêm dưới da đã được Bộ Y tế VN chấp thuận sử dụng đồng thời với rituximab dạng truyền tĩnh mạch. Chúng tôi xem lại y văn và cung cấp những hiểu biết cần thiết cho điều dưỡng trước khi thực hiện rituximab đường tiêm dưới da ở bệnh nhân ULKH điều trị tại BVUB TP. HCM.

ABSTRACT

Essential knowledge for nurses before performing rituximab by subcutaneous injection route in the patients with non-hodgkin's lymphomas treated at HCM City Oncology Hospital

Rituximab is an anti - CD20 monoclonal antibody that is used in treatment of non-Hodgkin's lymphomas (NHL), from 1997 till now. Estimated for two years 2017 - 2018, there were over 700 NHL patients who received rituximab alone or combined chemotherapy by perfusion intravenous (PIV) route at HCM City Oncology Hospital. Recently, rituximab in subcutaneous injection form was approved by Vietnam Ministry of Health for simultaneous use with rituximab in PIV form. We review medical literature and provide the necessary knowledge for nurses before performing rituximab by subcutaneous injection route in the patients with NHL treated at HCM City Oncology Hospital.

MỞ ĐẦU

Trong khoảng hai thập niên gần đây, rituximab - một loại thuốc mới trong điều trị u lymphô không Hodgkin (ULKH) thường được đề cập đến. Rituximab là một kháng thể đơn dòng kháng CD20 và là kháng thể đơn dòng đầu tiên được Cục Quản lý Dược và Thực phẩm Mỹ chấp thuận sử dụng trong điều trị ung thư ở người (năm 1997).

Rituximab dạng pha truyền tĩnh mạch (TTM) chính thức có mặt và lưu hành ở thị trường Việt Nam vào năm 2005 và được các bác sĩ sử dụng cho bệnh nhân ULKH từ đó đến nay. Nhằm tạo điều kiện thoải mái cho bệnh nhân (BN), tiết kiệm thời gian tiêm truyền cho BN và điều dưỡng, một dạng mới của rituximab ra đời: đó là rituximab tiêm dưới da. Thuốc chỉ có một liều cố định duy nhất cho tất cả BN mà

¹ CNĐD. Xứ lý nhiệm vụ Điều dưỡng Trưởng Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² CNĐD. Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

⁴ TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM,

Trưởng Bộ môn Ung Bướu - Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

không cần chỉnh liều theo diện tích da của cơ thể, được Hiệp Hội Thuốc Châu Âu chấp thuận năm 2014, sau đó là Cục Quản lý Dược và Thực phẩm Mỹ, và gần đây được Bộ Y tế VN chấp thuận.

NHẮC LẠI VỀ RITUXIMAB TRUYỀN TÍNH MẠCH

Cấu tạo rituximab

Rituximab là kháng thể đơn dòng kháng CD20, được lấy từ những thành phần của chuột và kháng thể người, sau đó được tạo bằng công nghệ tái tổ hợp DNA. Những kháng thể đơn dòng giống như rituximab thường chỉ gắn kết với một kháng nguyên duy nhất.

Tên biệt dược của rituximab

Ở Mỹ: Tên gọi là Rituxan®, công ty Genentech và Biogen - Idec sản xuất.

Ở Châu Âu và châu Á: Tên gọi là Mabthera®, công ty Roche sản xuất.

Gần đây ở nước ta có rituximab dạng biosimilar (sinh học tương tự): Reditux®, công ty Dr Reddy và Acellbia®, công ty Biocad.

Chỉ định rituximab

Điều trị u lymphô tế bào B, CD20 (+), bao gồm

Điều trị đơn thuần hay phối hợp với hóa trị đối với các thể của ULKH.

Điều trị duy trì trong 2 năm đối với u lymphô thể nang có đáp ứng với điều trị.

Cơ chế hoạt động của rituximab

Rituximab gắn kết đặc hiệu với CD20, một protein có trên bề mặt của tế bào u lymphô B ác tính và tế bào lymphô B bình thường. Trên 90% tế bào u lymphô B ác tính ULKH có biểu hiện CD20 (+). Vì vậy, việc sử dụng rituximab được gọi là liệu pháp nhắm đích (targeted therapy) hay miễn dịch liệu pháp/ miễn dịch trị (immunotherapy).

Khi gắn kết với CD20, rituximab dẫn đến diệt tế bào bursu theo ba cơ chế:

(1) lôi kéo hệ miễn dịch cơ thể diệt TB u qua cơ chế trung gian tế bào;

(2) diệt tế bào u qua cơ chế bổ thể;

và (3) thúc đẩy tế bào chế theo lập trình.

Dược động học của rituximab

Nồng độ trong huyết thanh và thời gian bán hủy của rituximab tỉ lệ với liều lượng đưa vào. Ở liều 375mg/m² mỗi tuần x 4 tuần, thời gian bán hủy trung bình là 76 giờ sau lần truyền đầu tiên và 205 giờ sau lần truyền thứ 4. Sau khi chấm dứt điều trị,

tế bào B bắt đầu phục hồi và trở về bình thường sau 12 tháng.

Độ an toàn của rituximab

Rituximab có thể đi kèm với phản ứng chết người, hội chứng ly giải bursu, phản ứng da - cơ trầm trọng, tái kích hoạt viêm gan siêu vi B gây viêm gan tối cấp, bệnh lý tim mạch, độc tính thận, tắc hay thủng ruột.

Một vài trường hợp ít gặp của phản ứng truyền gây tử vong đã được báo cáo, bao gồm: thiếu oxi, thâm nhiễm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, nhồi máu cơ tim hay sốc phản vệ. Khoảng 80% phản ứng truyền gây tử vong gặp ở lần truyền đầu tiên. Tuy nhiên, trên thực tế các phản ứng truyền gây tử vong hiếm khi xảy ra nhờ việc chuẩn bị kỹ lưỡng nguyên tắc an toàn trước khi truyền. Dữ liệu an toàn của rituximab được lấy từ 1.606 bệnh nhân ULKH được sử dụng đơn độc hay phối hợp cho thấy rằng: nhờ vào sự giám sát chặt chẽ, tác dụng phụ thường gặp nhất là phản ứng trong khi truyền (sốt, đau họng từ mức độ nhẹ đến vừa). Giảm tế bào B chiếm 70 - 80%; giảm tế bào độ 3 - 4 chiếm 48% bao gồm giảm tế bào lymphô (40%), giảm bạch cầu đa nhân trung tính (6%), giảm bạch cầu (4%), thiếu máu (3%), giảm tiểu cầu (2%). Bệnh nhân có biến cố về hô hấp chiếm 38%: ho, viêm mũi, co thắt phế quản, khó thở và viêm xoang. Ít gặp hơn (1 - 5%) là kích động, phù, bệnh lý thần kinh, dị cảm.

Rituximab được xếp vào nhóm C đối với phụ nữ mang thai. Ở trẻ em thì độ an toàn và tính hiệu quả chưa được chứng minh.

Liều lượng

Rituximab điều trị: 375 mg/m² TTM mỗi tuần x 4 tuần khi sử dụng đơn thuần hoặc 375mg/m² TTM ngày 1 (trước các thuốc hóa trị khác) khi phối hợp.

Rituximab duy trì: 375mg/m² TTM mỗi 8 tuần hoặc 12 tuần x 2 năm.

An toàn trước khi truyền: Chuẩn bị kỹ các thuốc hạ sốt và kháng dị ứng

Rituximab nên truyền tĩnh mạch trước các hóa chất khác.

Rút thể tích rituximab cần truyền và pha vào 250ml NaCl 0,9% hay Glucose 5%, chú ý nghiêng chai và bơm để pha nhẹ nhàng vì nếu không sẽ có bọt.

Chú ý bệnh nhân cần được dặn dò trước đó phải uống acetaminophen (Paracetamol) và anti - histamin (Diphenhydramin). Do các phản ứng quá mẫn có thể xảy ra 2 ngày sau khi truyền nên BN tối

thiếu phải uống các thuốc này trong 3 ngày (ngày truyền và 2 ngày sau đó)

An toàn trong khi truyền: chỉnh tốc độ và theo dõi (quan trọng ở lần truyền đầu tiên)

Lần truyền đầu tiên: 50mg/giờ, tăng tốc độ lên 50mg/giờ mỗi 30 phút tối đa 400mg/giờ nếu không có biến cố xảy ra. Nếu tác dụng ngoại ý xảy ra, tạm thời truyền chậm hoặc ngưng truyền. Khi các triệu chứng cải thiện tiếp tục truyền với tốc độ phân nửa. Ở lần truyền thứ hai trở đi: truyền 100mg/giờ, tăng 100mg/giờ mỗi 30 phút tối đa 400mg/giờ. Theo một số tác giả, ở những lần truyền sau khá an toàn với thời gian truyền là 90 phút.

Theo dõi trong khi truyền và sau khi ngưng truyền 2 giờ. Cần có sẵn thuốc điều trị các phản ứng quá mẫn như Adrenaline, Hydrocortione, Diaphylline, Diphenhydramin... Ngưng truyền nếu tăng hay loạn nhịp tim. **Thận trọng** ở những người có bệnh tim trước đó hay bạch cầu hạt < 1.500/mm³ hay tiểu cầu < 75.000/mm³. Chú ý hạ huyết áp có thể xảy ra thoáng qua nên dặn bệnh nhân ngưng uống thuốc hạ áp 12 giờ trước và trong khi truyền.

Tại BVUB, theo kinh nghiệm của chúng tôi quan trọng ở lần truyền đầu tiên: trong một giờ đầu chỉ truyền 10 giọt/ phút, giờ thứ hai truyền 20 giọt/phút và giờ thứ ba trở đi truyền 30 - 40 giọt/phút.

ĐẠI CƯƠNG VỀ RITUXIMAB TIÊM DƯỚI DA

Công thức

Về cơ bản, rituximab tiêm dưới da (gọi tắt là rituximab s.c) giống như rituximab truyền tĩnh mạch (gọi tắt là rituximab i.v), nhưng có nồng độ đậm đặc hơn và công thức kết hợp với **men hyaluronidase** tái tổ hợp người (viết tắt là rHuPH20). Men hyaluronidase có tác dụng làm phá hủy cấu trúc phức tạp của mô kẽ dưới da, giảm độ nhớt, tăng sự phân tán và hấp thu thuốc. Tuy nhiên, hiệu quả tác dụng của men này chỉ tạm thời và mô sẽ phục hồi trong 24 giờ. Nồng độ đậm đặc của rituximab s.c giúp giảm thể tích thuốc tiêm. Do tính thẩm nhanh nên **thuốc chỉ được sử dụng từ chu kỳ 2 trở đi**. Mặt khác, rituximab s.c được nghiên cứu và sử dụng **liều cố định duy nhất 1400mg** cho tất cả các BN.

Lợi ích của rituximab s.c

Tiện lợi

Đối với BN: thể tích tiêm ít chỉ có 11,7ml.

Đối với nhân viên y tế: không cần tính liều dựa trên diện tích da của cơ thể BN, không cần chuẩn bị dịch pha truyền, chỉ cần rút thuốc vào ống tiêm loại 15cc.

Tiết kiệm thời gian cho BN và nhân viên y tế: giảm thời gian tiêm truyền, tiêm dưới da hoàn thành chỉ hết 5 phút.

Hiệu quả và độ an toàn tương tự như rituximab i.v.

Sự giống nhau và khác nhau giữa rituximab i.v và rituximab s.c

Giống nhau: Cả hai giống về cơ chế hoạt động và tiêu diệt bựu, hiệu quả, độ an toàn và tác dụng phụ của thuốc.

Khác nhau

Bảng 1. So sánh những điểm khác nhau giữa rituximab i.v và rituximab s.c

Đặc điểm	Rituximab i.v	Rituximab s.c
Liều lượng	375mg/m ² x BSA	Liều cố định 1400mg
Thể tích tiêm/truyền, đường sử dụng	Pha trong 250ml NaCl 0,9%, TTM	11,7ml, TDD
Thời gian tiêm/truyền	90 - 180 phút	5 phút
Chu kỳ được phép sử dụng	Chu kỳ 1 - 6	Từ chu kỳ 2 trở đi

Chỉ định (theo thông tin kê toa của rituximab s.c, trang 1)

ULKH tế bào B lớn lan tỏa, CD20(+), dùng kết hợp với hóa trị liệu CHOP.

ULKH thể nang, CD20(+), giai đoạn III - IV, chưa điều trị trước đó, dùng đơn thuần hay kết hợp với hóa trị liệu.

ULKH thể nang, CD20(+), sau đáp ứng với điều trị tấn công, dùng điều trị duy trì.

Chống chỉ định

BN có tiền sử mẫn cảm với rituximab hay với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Nhiễm khuẩn toàn thân nặng.

Suy giảm miễn dịch nặng.

Dạng đóng gói và bảo quản

Hộp chứa lọ 1400mg/11,7ml.

Nắp thuốc màu hồng (phân biệt với Rituximab i.v).

Dòng chữ màu đỏ "Solution for subcutaneous injection" và "For subcutaneous only".

Bảo quản: 2 - 8°C.

Hạn dùng: 30 tháng.

Chuẩn bị trước tiêm

Rút 11,7ml vào ống chích 15cc.

Thay kim 25G để tiêm cho BN.



Cách tiêm

Sát trùng da vị trí tiêm.

Vị trí tiêm: Rituximab s.c chỉ được khuyến cáo tiêm vào dưới da thành bụng (tốt nhất là hai bên rốn, cách rốn khoảng 2 - 3cm).

Lưu ý: Không tiêm vào vùng da đỏ, bầm, cứng hay mềm, có nốt ruồi hay sẹo, vùng da bị nhiễm trùng; các thuốc TDD khác nếu có sử dụng đồng thời nên tiêm vào vùng da cánh tay hoặc đùi.

Thực hiện tiêm: Dùng một tay捏 da bụng BN lên, tay còn lại (tay thuận) tiêm mũi kim vào dưới da tạo một góc 45 - 70° với đường thẳng nằm ngang. Rút ống tiêm xem có máu ra theo hay không. Sau đó, bơm thuốc chậm trong vòng 5 phút cho đến hết thuốc trong ống tiêm.

Rút kim. Dùng gòn có cồn vắt khô ép cầm máu. Sau đó, băng lại bằng miếng dán.

Cách nhận biết thực hiện tiêm dưới da đúng

Sau tiêm 6 giờ, vùng da bụng bình thường, không gồ cao.



KẾT LUẬN

Với rituximab s.c được chỉ định sử dụng từ chu kỳ 2 trở đi, BN ULKH tế bào B, CD20(+) có thêm một lựa chọn. So với rituximab i.v, rituximab s.c với chi phí không đắt hơn nhiều nhưng mang lại những lợi ích lớn cho BN và cả nhân viên y tế như tiện lợi hơn, tiết kiệm thời gian, hiệu quả và độ an toàn giống như rituximab i.v. Như vậy, việc nắm vững lý thuyết và thực hành rituximab s.c cho BN ULKH là hết sức cần thiết. Qua đó, chúng ta nhận thấy vai trò của người Điều dưỡng chuyên về hóa trị ung thư ngày được đề cao trong kỷ nguyên hiện tại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Corey P., Go R., Schaper A. et al (2007). A nurse can safely deliver rituximab over 90 minutes, *Oncology Nursing Forum*, 34 (2), 1210 - 1210.
2. Douglas D. (2007). Rapid Rituximab Infusion Practical in Lymphoma Patients, *Blood*, 109, 4171 - 4173.
3. Genentech and Biogen –Idec. Question and answer about rituxan, [www. Rituxan.com/lymphoma](http://www.Rituxan.com/lymphoma).
4. Kimby E. (2006), *Cancer Treatment Review*, July 27, (Epub ahead of print).
5. Salles et al (2017). Rituximab in B-cell Haematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*, July 14.

ĐÁNH GIÁ THỰC TRẠNG CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH NHÂN UNG THƯ PHẾ QUẢN PHỔI ĐIỀU TRỊ TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

LÊ THỊ HOA¹, TRẦN BẢO NGỌC², NGÔ THỊ TÍNH²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát thực trạng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư phế quản phổi được điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

Phương pháp: Sử dụng nghiên cứu mô tả cắt ngang, 498 BN mới điều trị được phỏng vấn trực tiếp thông qua bảng câu hỏi chất lượng sống của EORTC-C15-PAL.

Kết quả: Tuổi trung bình 61,9 (lớn hơn 60 tuổi là 267 bệnh nhân, nhỏ hơn 60 tuổi là 231 bệnh nhân); Điểm chất lượng cuộc sống tổng quát là $48,8 \pm 26,9$; Điểm số trung bình các chức năng thể chất là $41,5 \pm 29,8$; Chức năng cảm xúc là $72,4 \pm 21,3$; Điểm số trung bình các triệu chứng đơn cao nhất là đau $52,9 \pm 36,9$, mệt mỏi $58,9 \pm 27,2$; Sử dụng bộ câu hỏi triệu chứng ESAS có 57,4% bệnh nhân không có triệu chứng khó thở, 26,9% triệu chứng khó thở ở mức vừa.

Kết luận: Chất lượng cuộc sống các bệnh nhân ung thư phổi điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên ở mức độ trung bình thấp, có tác động của triệu chứng khó thở vào chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư phổi.

Từ khóa: Chất lượng cuộc sống, ung thư phế quản phổi, Ung Bướu Thái Nguyên.

ABSTRACT

Objective: Surveying status in quality of life of atients with cancer treated at Thai Nguyen Oncology Center from January 2019 to July 2019.

Method: Using a descriptive cross-sectional study on 498 patients with newly treatment, they were interviewed directly through four questionnaires which was EORTC PAL15, EOCG, EASES and CDS.

Results: average age is 61,9 (more than 60 years old was 267 patients, less than 60 years old was 231 patients). The overall quality of life score was $48,8 \pm 26,9$, the physical functioning was $41,5 \pm 29,8$, emotional functioning was $72,4 \pm 21,3$. It was only seen pain level was $52,9 \pm 36,9$, fatigue was $58,9 \pm 27,2$. Using a ESAS indicated that there was 57,4% patients statement no dysnea, 26,9% had mild symptom dysnea.

Conclusion: The quality of life of patients with lung cancer treated at Thai Nguyen Oncology Center is intermediate level. The prevalence of dysnea in advanced cancer patient as measured by CDS is high.

Keywords: Quality of life, bronchopulmonary cancer, Thai Nguyen Oncology.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính thường gặp nhất. Ở nam giới, tỷ lệ mắc bệnh ung thư phổi cao nhất ở châu Âu, Đông Á, Bắc Mỹ và thấp nhất ở châu phi cận Sahara, đối với nữ tỉ lệ ung thư phổi cao nhất ở Bắc Mỹ/ Tây âu, Australia/ New Zeland và Đông Á^[2]. Nguyên nhân tử vong do bệnh ung thư tại mỹ đứng đầu là ung thư phổi tiếp đó là ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tiêu hóa Theo Globocan

2012, tại Việt Nam ung thư phổi là bệnh thường gặp nhất ở cả 2 giới với tỷ lệ mắc 25,2/100.000 người, tử suất là 22,6/100.000 người^[3]. Ung thư phổi mang gánh nặng bệnh cao và gây khó khăn về thể chất, thời gian sống thêm 5 năm không cao (đặc biệt khi đã ở giai đoạn không mổ được) hơn thể nữa người bệnh đến viện thường ở giai đoạn muộn và trải qua nhiều liệu trình điều trị nên suy kiệt rất nhanh ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

¹ CNĐD Khoa khám bệnh-Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

² TS.BS. Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

Chất lượng cuộc sống cùng với đánh giá tính hiệu quả và an toàn của điều trị đã trở thành mục tiêu cơ bản của phương pháp điều trị. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư phổi, kết hợp với đánh giá kết quả điều trị trên lâm sàng là nguồn thông tin quan trọng trong tiên lượng bệnh nhân ung thư giúp bác sĩ và điều dưỡng có thể đưa ra phác đồ điều trị chăm sóc tốt nhất nhằm sớm đưa điều trị giảm nhẹ phù hợp để cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân ung thư phổi. Câu hỏi đặt ra là chất lượng cuộc sống các bệnh nhân ung thư phổi tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên ra sao, triệu chứng khó thở tác động vào chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư phổi như thế nào từ đó rút ra các kiến nghị để nâng cao hiệu quả điều trị. Chính vì những lý do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

Đánh giá thực trạng chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư phổi điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

498 người bệnh ung thư phổi mới được điều trị với các mục đích khác nhau tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên trong khoảng thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng 8/2019, thỏa mãn các tiêu chuẩn thu nhận và tiêu chuẩn loại trừ.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: BN đã được chẩn đoán ung thư phế quản phổi bằng giải phẫu bệnh, bệnh nhân đồng ý tham gia phỏng vấn và đủ khả năng nghe nói hiểu tiếng Việt, không mắc bệnh tâm thần. Các BN mới được điều trị tại Trung tâm.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không đủ tiêu chuẩn lựa chọn như trên, loại trừ các trường hợp mắc hai ung thư. Tiền sử đã điều trị bệnh ung thư. Những bệnh nhân quá yếu, không đủ khả năng hoàn thành bảng câu hỏi phỏng vấn. Những bệnh nhân không hợp tác, từ chối trả lời.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả, tiến cứu.

Cỡ mẫu

Có chủ đích, chọn toàn bộ BN đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu

- + Giới, tuổi.
- + Bảng đánh giá khả năng tự chăm sóc bệnh nhân.
- + Điểm các triệu chứng đơn đánh giá theo ESAS.

+ Đánh giá triệu chứng khó thở theo CDS.

+ Điểm chất lượng cuộc sống bệnh nhân trước/sau điều trị theo bộ câu hỏi EORTC QLQ-C15-PAL.

Kỹ thuật thu thập số liệu

Cách thu thập số liệu: Thực hiện phỏng vấn trực tiếp các bệnh nhân nội trú với các thông tin hành chính và bảng hỏi về mức độ đau và chất lượng cuộc sống ở hai thời điểm trước khi nhập viện và trước khi ra viện.

Công cụ

Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống của tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu EORTC-C15-PAL. Mỗi câu hỏi trong bộ câu hỏi EORTC -C15-PAL nói trên được quy ước từ 1-4 điểm (không, ít, vừa, nhiều), sau đó được quy đổi ra thang điểm 100. Đánh giá sức khỏe tổng quát từ 1-7 điểm. các điểm chức năng và sức khỏe tổng quát càng cao càng tốt và ngược lại với các triệu chứng đơn, cụ thể như sau: Điểm thô: RawScore (RS) = $(Q1 + Q2 + \dots + Qn)/n$, Điểm chuẩn hóa: điểm thô được tính trên tỷ lệ 100 (theo công thức):

+ Điểm lĩnh vực chức năng = $\{1-(RS -1)/3\} \times 100$

+ Điểm lĩnh vực triệu chứng = $\{(RS -1)/3\} \times 100$

+ Điểm sức khỏe tổng quát = $\{(RS -1)/6\} \times 100$

Đây là bảng câu hỏi chung cho tất cả các loại ung thư gồm 15 câu: chức năng thể chất (câu 4-15, chức năng cảm xúc (câu 1-3); sức khỏe tổng quát (câu 15). Bảng câu hỏi ESAS chuyên biệt cho ung thư phổi, chủ yếu hỏi về các triệu chứng hay gặp của bệnh. Bảng câu hỏi CDS đánh giá triệu chứng khó thở, mức độ khó thở ung thư phổi. Câu hỏi về triệu chứng khó thở gồm 12 câu, chia ra làm 5 mức (không, chút ít, thỉnh thoảng, thường xuyên, rất nhiều).

Thời gian địa điểm nghiên cứu: Từ 01 năm 2019 đến 07 năm 2019.

Phương pháp xử lý số liệu

Nhập dữ liệu và xử lý theo phần mềm SPSS 22.0, trong đó có sử dụng các thuật toán phù hợp để phân tích, so sánh.

Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và được phê duyệt thông qua quyết định của Bệnh viện.

Đối tượng nghiên cứu được giải thích kỹ lưỡng và chỉ thực hiện khi có sự đồng thuận. Người nghiên

cứu chỉ sử dụng các số liệu phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nam	395	79,3
Nữ	103	20,7
Tuổi trung bình	61,9 ± 11,3	
Nhóm tuổi ≤ 60	231	46,3
Nhóm tuổi > 60	267	53,7
Công nhân	21	4,21
Hành chính sự nghiệp	3	0,6
Hưu trí	148	29,7
Nông dân	320	64,25
Khác	6	1,24

Nhận xét: Dựa vào bảng 1: Tỷ lệ BN nam chiếm 79,3%; nữ chiếm 20,7%. Độ tuổi trung bình của cỡ mẫu nghiên cứu là (61,9 ± 11,3). Nhóm bệnh nhân >60 tuổi (53,7%), < 60 tuổi (46,3 %).

Bảng 2. Bảng đánh giá khả năng tự chăm sóc bệnh nhân

ECOG score	n	%
0	2	0,4
1	80	16,06
2	156	31,32
3	182	36,55
4	78	15,66

Nhận xét: Có 36,5% BN khả năng tự chăm sóc đạt mức 3 và 31,3% BN đạt mức 2.

Bảng 3. Điểm các triệu chứng đơn đánh giá theo ESAS

Các triệu chứng đơn	Nhẹ (0)		Vừa (1-3)		Trung bình (4-8)		Nặng (7-10)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Đau	75	15	136	27,3	188	37,8	99	19,9
Mệt mỏi	32	6,4	136	27,3	195	39,2	135	27,1
Buồn nôn	314	62,8	143	28,7	37	7,4	4	0,8
Trầm cảm	314	62,8	134	26,9	44	8,8	6	1,2
Sợ hãi	243	48,8	158	31,7	93	18,7	4	0,8
Mất ngủ	470	94	20	4	8	1,6	0	0
Chán ăn	1	0,2	125	25,1	210	42,17	228	45,8
Khó thở	287	57,4	134	26,9	52	10,4	25	5
Không hạnh phúc	0		81	16,2	245	49,2	172	34,5

Nhận xét: Dựa vào bảng 3 ta nhận thấy có 57,4% BN không có triệu chứng khó thở; 26,9% triệu chứng khó thở ở mức vừa.

Bảng 4. Đánh giá triệu chứng khó thở theo CDS

Các biểu hiện khó thở	n	%	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Độ lệch chuẩn
Gắng sức khi thở	209	41,96	0	20	1,8 ± 3,20
Sợ hãi	127	25,5	0	16	0,62 ± 1,63
Lo lắng, bồn chồn	137	27,5	0	11	0,75 ± 1,61
Tổng điểm	221	44,37	0	45	3,2 ± 5,9

Nhận xét: Khi đánh giá theo thang điểm CDS thấy số bệnh nhân gắng sức khi thở chiếm 41,96%. Bệnh nhân có cảm giác lo lắng, bồn chồn, sợ hãi khi khó thở lần lượt là 27,5% và 25,5%.

Bảng 5. Điểm chất lượng cuộc sống bệnh nhân trước/sau điều trị theo bộ câu hỏi EORTC QLQ-C15

Lĩnh vực	Điểm số trung bình
Các mặt chức năng	
Thể chất	41,5 ± 29,8
Cảm xúc	72,4 ± 21,3
Chất lượng cuộc sống tổng thể	48,8 ± 26,9
Các triệu chứng đơn và mục khác	
Khó thở	18,1 ± 26,4
Đau	52,9 ± 36,9
Thiếu ngủ	30,9 ± 26,4
Mệt mỏi	58,9 ± 27,2
Chán ăn	47,4 ± 41,3
Nôn/Buồn nôn	8,9 ± 15,7
Táo bón	19,3 ± 27,4

Nhận xét: Dựa vào bảng 5 ta nhận thấy bệnh nhân ung thư phổi có điểm chất lượng cuộc sống tổng thể là 48,8 ± 26,9. Bệnh nhân có chất lượng cuộc sống về cảm xúc tốt đạt (72,4 ± 21,3) nhưng điểm số chất lượng cuộc sống về thể chất chỉ đạt (41,5 ± 29,8). Nguyên nhân chính của thấp điểm số về thể chất là các triệu chứng kèm theo như đau (52,9 ± 36,9), mệt mỏi và mất cảm giác ngon miệng (58,9 ± 27,2) khi so sánh với có một số lượng ít hơn bệnh nhân có điểm số khó thở ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống (18,1 ± 26,4).

BÀN LUẬN

Cũng tương tự như các công bố trong nước khác^[7,8], kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy nam giới mắc bệnh cao hơn nhiều so với nữ, tuổi trung bình khá cao 61,9 ± 11,3. Khi đánh giá khả năng tự chăm sóc của bệnh nhân bằng bộ câu hỏi EOCG bảng 3 ta nhận thấy có tới 36,5% bệnh nhân khả năng tự chăm sóc đạt mức 3. Có 31,32% bệnh nhân đạt mức 2.

Khi đánh giá các triệu chứng đơn phần lớn bệnh nhân báo cáo các triệu chứng ở mức độ vừa và trung bình, số ít bệnh nhân báo cáo mất ngủ, ở mức độ vừa có 20 bệnh nhân chiếm 4%, mất ngủ trung bình 8 bệnh nhân chiếm 1,6%. Triệu chứng đau vừa (27,3%), trung bình (37,8%), mệt mỏi vừa (27,3%), trung bình (37,8%) là hai triệu chứng chủ yếu xuất hiện khi đánh giá sử dụng bộ công cụ ESAS.

Trong chăm sóc ung thư giai đoạn tiến triển mục tiêu của chăm sóc là thay đổi cách tiếp cận từ điều trị tích cực sang nâng cao chất lượng cuộc sống bằng cách giảm các triệu chứng đơn gây khó chịu cho người bệnh. Trong nghiên cứu này sử dụng

bộ câu hỏi CDS đo lường những khó chịu của bệnh nhân liên quan đến triệu chứng khó thở. Bộ câu hỏi CDS là bộ câu hỏi ngắn để sử dụng để đo lường khó thở cả tác động về mặt thể chất và cảm xúc. Trong quá trình phân tích, chúng tôi có đánh giá phân phối chuẩn dựa vào độ xiên/độ lệch (skewness) của từng câu hỏi trong 12 câu thấy rằng hầu hết các câu được phỏng vấn đều có độ xiên dao động chuẩn từ -1 đến +1, do đó có thể thấy hai bộ câu hỏi của CDS có độ phân phối chuẩn cao. Tác giả Elsewhere cũng đánh giá đây là bộ câu hỏi có giá trị để đo lường triệu chứng khó thở ở bệnh nhân ung thư phổi tại Ấn Độ. Thật vậy, nghiên cứu này chỉ ra rằng triệu chứng khó thở là triệu chứng phổ biến với những bệnh nhân ung thư phổi (44,37%). Kết quả nghiên cứu là khá tương đồng với những nghiên cứu trước khi tỉ lệ khó thở của bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển dao động trong khoảng 29%-74%^[7,8]. Tuy nhiên ở một nghiên cứu rộng hơn có thể lựa chọn đầu vào nhóm nghiên cứu lớn hơn, sử dụng một số kĩ thuật đo lường triệu chứng khó thở đa dạng hơn để có thể đánh giá triệu chứng khó thở tốt hơn. Trong nghiên cứu này bệnh nhân gắng sức khi thở là 44,37%. Bệnh nhân có cảm giác lo lắng, bồn chồn và khó chịu khi thở lần lượt là 25,5% và 27,5%. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Walsh et al^[4].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá thực trạng chất lượng cuộc sống của 498 bệnh nhân ung thư phổi điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên cho thấy:

Độ tuổi trung bình của cỡ mẫu nghiên cứu là 61,9 ± 11,3. >60 tuổi chiếm 53,7%; <60 tuổi chiếm 46,3%.

36,55% bệnh nhân khả năng tự chăm sóc đạt mức 3 và 31,32% bệnh nhân đạt mức 2.

Điểm chất lượng cuộc sống tổng quát là 48,8 ± 26,9; Điểm số trung bình các chức năng thể chất là 41,5 ± 29,8; Chức năng cảm xúc là 72,4 ± 21,3; Điểm số trung bình các triệu chứng đơn cao nhất là đau 52,9 ± 36,9, mệt mỏi 58,9 ± 27,2; Sử dụng bộ câu hỏi triệu chứng ESAS nhận thấy có (57,4%) bệnh nhân không có triệu chứng khó thở; 26,9% có triệu chứng khó thở ở mức vừa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Diệu và CS "Báo cáo tình hình hoạt động phòng chống ung thư giai đoạn 2011-2014 thuộc chương trình mục tiêu quốc gia về y tế". Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 2-2014, tr.21-28".
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. (2015), "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns

- in GLOBOCAN 2012", *Int J Cancer*, 136 (5), pp. E359-86.
3. Globocan 2012 (2012). "Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012" <http://www.globocan.iarc.fr/>.
 4. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer*. 2000; 8: 175-9.
 5. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L, et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 21: 323-9.
 6. Muers MF, Round CE. Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: A study by the Yorkshire regional cancer organisation thoracic group. *Thorax* 1993; 48: 339-43.
 7. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L, et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21: 23-9.[PubMed]
 8. Braun DP, Gupta D, and Staren ED (2011), "Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer", *BMC Cancer*, 11, pp. 353-361.
 9. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, et al. (2016), "Quality of life of patients with lung cancer", *Onco Targets Ther*, 9, pp. 1023-8.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ TẠI ĐƠN VỊ CHĂM SÓC GIẢM NHẸ BỆNH VIỆN PHẠM NGỌC THẠCH, THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, VIỆT NAM TRONG MỘT NĂM (7/2017 - 8/2018)

PHAN VƯƠNG KHẮC THÁI¹, VÕ THỊ HỒNG NHUNG², NGUYỄN HỮU LÂN³ VÀ CỘNG SỰ

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) không những làm giảm nhẹ các triệu chứng thực thể mà còn tập trung vào các vấn đề như tâm lý, xã hội và tâm linh. CSGN giúp bệnh nhân giai đoạn cuối bớt phần nào gánh nặng triệu chứng của mình mặc dầu đa phần sẽ tử vong do bệnh nặng ở giai đoạn cuối. Kết quả điều trị tại đơn vị CSGN bước đầu cần được khảo sát để có kế hoạch điều trị theo dõi tốt hơn sau xuất viện ở bệnh nhân còn sống.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân nhập đơn vị CSGN từ tháng 7/2017 đến tháng 8/2018 được ghi nhận. Các yếu tố nhân khẩu học (như giới, tuổi), các yếu tố lâm sàng (như thời gian bệnh, triệu chứng lâm sàng), liều morphine sử dụng được phân tích. Kết quả điều trị được chia thành 3 trường hợp: xin về ổn (hay xuất viện ổn) tiếp tục điều trị tại nhà, chuyển nơi khác điều trị thêm, và xin về nặng sau đó tử vong.

Kết quả: Có 92 bệnh nhân nhập đơn vị CSGN trong thời gian này, trong đó 73 ca được chẩn đoán ung thư phổi- màng phổi (79,35%) và 2 ca ung thư ở vị trí khác (2,17%). Trong 75 ca ung thư này, nam chiếm 49 ca (65,33%). Tuổi trung bình $63,12 \pm 13,91$ (thấp nhất 25 tuổi và cao nhất 95 tuổi). Số ngày nhập viện trung bình là $9,93 \pm 6,08$ (thấp nhất 2 ngày, cao nhất 35 ngày). Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là ho (88%), đau ngực (61%), và khó thở (52%). 57% bệnh nhân nhập CSGN đã có chẩn đoán là ung thư. Liều morphine sử dụng cao nhất là 2 viên.

Về kết quả điều trị: Xuất viện và xin về ổn 52 ca (69,3%), chuyển viện 6 ca (8%) để tiếp tục điều trị, 17 ca xin về nặng và sau đó tử vong (22,7%). Có 11 ca xuất viện tái khám tại phòng khám chiếm tỷ lệ 21,2% (11/52).

Kết luận: Chăm sóc giảm nhẹ đã góp phần đáng kể trong chăm sóc bệnh nhân ở giai đoạn cuối. Tử vong chiếm khoảng 1/5 các trường hợp và các trường hợp tiếp tục điều trị theo dõi tại phòng khám là 21,2%. Nhiều bệnh nhân (78,8%) có thể đã tìm một phương cách điều trị khác tại nhà.

Treatment Outcomes for Patients at the Palliative Care Unit, Pham Ngoc Thach Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam from 7/2017 to 8/2018

Aims: Palliative care (PC) not only reduces physical symptoms in patients but can also help address other patient issues such as psychological, social and spiritual ones. PC helps to alleviate suffering in end-stage patients, although it is expected that all of them will die due to serious diseases. Treatment outcomes at PC departments should initially be investigated and plans should be made for treatment and follow-up on living patients after discharge.

Materials and Methods: All patients admitted into the PC unit from 7/2017 to 8/2018 were enrolled. The demographic factors (sex, age), clinical factors (duration of illness, clinical symptoms) and morphine usage were recorded and analyzed. Treatment outcomes were divided into 3 results: discharge in stable condition, transfer to another place for further treatment and discharge in serious condition followed by death.

Results: There were a total of 92 patients admitted into the PC unit in a one-year period from 7/2017 to 8/2018. Of whom, 73 cases have been diagnosed with lung and pleural cancer (79.35%) and 2 cases with

¹ TS.BS. Trưởng khoa B1/Chăm sóc giảm nhẹ-Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch TP. HCM

² ĐD. Điều dưỡng Trưởng khoa B1/Chăm sóc giảm nhẹ-Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch TP. HCM

³ TS.BS. Giám đốc-Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch TP. HCM

cancer in other organs (2.17%). In these 75 cases, males accounted for 65.33% (49 cases). The mean age was 63.12 ± 13.91 (range from 25 - 95). The mean length of hospital stay was 9 days. The common clinical symptoms were cough (88%), chest pain (61%), and dyspnea (52%). 57% of the patients admitted at the PC unit had been previously diagnosed with cancer. The highest dose of morphine was 2 tablets.

In terms of treatment outcome: Discharge in a stable condition accounted for 69.3% (52 cases), transfer 8% (6 cases), and discharge with serious condition followed by death, 22.7% (17 cases). 11 cases (21.2%) discharged from the hospital have since been followed-up at the outpatient department.

Conclusion: PC highly contributes to patient care at end of life. Death rate was 1/5 of all cases and 21.2% of patients continued follow - up at the outpatient department. Many patients (78.8%) however may choose another treatment at home.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) là sự chăm sóc một cách tổng thể ở mọi lứa tuổi với những đau khổ liên quan với tình trạng sức khỏe suy yếu do bệnh nặng, và đặc biệt đối với những người gần tử vong. Mục đích của CSGN là cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân, gia đình bệnh nhân và những người chăm sóc họ.

Có hai vấn đề bệnh nhân gặp phải vào giai đoạn cuối của cuộc đời. Thứ nhất là chất lượng chăm sóc và thứ hai là chi phí cho chăm sóc tăng lên. Cả hai vấn đề này có thể làm giảm bằng việc lồng ghép sớm chăm sóc giảm nhẹ, với bằng chứng ngày càng nhiều khẳng định hiệu quả của CSGN trên cả hai vấn đề chi phí và chất lượng chăm sóc^[1,2].

Vào cuối cuộc đời, bệnh nhân chịu nhiều gánh nặng và đau khổ như là các triệu chứng thực thể từ ung thư và tác dụng phụ từ điều trị (đau, ho, khó thở, mất ngủ, chán ăn, buồn nôn), chức năng thực thể (mệt mỏi, sự di chuyển, các hoạt động hàng ngày, sự tự chăm sóc), lo âu về tài chính (chi phí cho điều trị), vấn đề liên quan đến xã hội (sự giúp đỡ từ người chăm sóc, mối quan hệ với gia đình), vấn đề tâm lý (lo âu, trầm cảm, suy giảm nhận thức, sáng), vấn đề tâm linh (hy vọng, sợ hãi, vấn đề về sự tồn tại), vấn đề di sản và mất mát (sự chuẩn bị của gia đình), và chăm sóc khi cái chết sắp xảy ra đến (nơi chết, kéo dài sự sống)^[3].

Nhiều nghiên cứu tiến cứu đã cho thấy lồng ghép CSGN đúng lúc vào chăm sóc nói chung và ung thư nói riêng có liên quan với sự cải thiện đáng kể về chất lượng cuộc sống^[4-6], các triệu chứng^[4-6], và sự thoải mái với chăm sóc^[4]. Mặc dầu có sự tăng đáng kể việc lồng ghép chăm sóc giảm nhẹ của các bác sĩ ung thư^[7], tuy nhiên việc chuyển bệnh nhân sang chăm sóc giảm nhẹ còn quá trễ vào khoảng trung bình 30 đến 60 ngày trước khi chết^[8].

Tại đơn vị chăm sóc giảm nhẹ đa phần bệnh nhân ung thư ở giai đoạn tiến xa, do đó kết quả điều trị tùy thuộc vào tình trạng nặng nhẹ của bệnh nhân,

giai đoạn của bệnh và việc chuyển sang chăm sóc giảm nhẹ sớm hay muộn. Ở những bệnh nhân nặng, giai đoạn cuối đe dọa tính mạng và chuyển sang chăm sóc giảm nhẹ trễ, đa phần bệnh nhân sẽ tử vong hay hấp hối xin về. Trái lại, ở những bệnh nhân ở giai đoạn sớm hơn ít đe dọa tính mạng và được chuyển sang chăm sóc giảm nhẹ sớm hơn, kết quả điều trị vẫn còn ổn định, bệnh nhân xuất viện với các triệu chứng được kiểm soát một phần hay gần hoàn toàn. Những bệnh nhân này khi xuất viện sẽ có một kế hoạch chăm sóc cho từng cá nhân trong giai đoạn cuối của cuộc đời mình. Do đó mục tiêu của nghiên cứu này là xem xét kết quả điều trị của bệnh nhân ở đơn vị chăm sóc giảm nhẹ bệnh viện Phạm Ngọc Thạch để trong tương lai vạch ra một kế hoạch chăm sóc cho những bệnh nhân còn ổn định xuất viện từ đơn vị chăm sóc giảm nhẹ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tất cả bệnh nhân nhập đơn vị chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) từ tháng 7/2017 đến tháng 8/2018 đều được vào nghiên cứu. Các bệnh nhân sẽ được ghi nhận về giới tính, tuổi và được hỏi về các triệu chứng lâm sàng. Chẩn đoán ung thư trước khi nhập đơn vị CSGN sẽ được ghi nhận nếu có. Liều lượng morphine sử dụng cũng được ghi nhận. Về kết quả điều trị, được chia ra làm ba loại: 1. Bệnh ổn định xin về hay xuất viện, 2. Bệnh chuyển sang đơn vị khác để điều trị, và 3. Bệnh nặng xin về và sau đó tử vong. Các bệnh nhân ổn định xin về hay xuất viện cũng sẽ được hướng dẫn khám tại phòng khám và số ca này cũng được ghi nhận.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 7/2017 đến tháng 8/2018 có tất cả 92 ca nhập đơn vị chăm sóc giảm nhẹ. Số ca được chẩn đoán là ung thư có 75 ca chiếm tỷ lệ 81,5%. Trong 75 ca này có 73 ca là ung thư phổi và màng phổi, 2 ca là sarcoma phần mềm và ung thư vú di căn gan. Số ca còn lại được chẩn đoán như bảng 1 dưới đây.

Chẩn đoán bệnh	Số ca	%
K phổi-màng phổi	73	79,35
K vị trí khác:	2	2,17
Sarcome phần mềm	1	
K vú di căn gan	1	
Bệnh khác:	17	18,48
Lao phổi M(-)	2	
Lao phổi M(-)/BPTNMT	1	
Lao phổi M(-)/B20	1	
Lao phổi M(-)/lao hạch	1	
Lao màng phổi	1	
Viêm phổi/BPTNMT	2	
Lao phổi cũ/TĐ	1	
Lao phổi cũ/TKMP	1	
BPTNMT	3	
Bệnh phổi mô kẽ	1	
Bệnh lắng đọng protein phế nang	1	
TD Histiocytosis	1	
TD đa màng CRNN	1	

Bảng 1. Chẩn đoán bệnh tại đơn vị CSGN

Một số yếu tố về nhân khẩu học, triệu chứng lâm sàng được trình bày ở bảng sau.

Yếu tố	Số ca (phần trăm)
Giới tính	
Nam	49 (65,33)
Nữ	26 (34,66)
Tuổi	
Giá trị trung bình (độ lệch chuẩn)	63,12 (13,91)
Giá trị nhỏ nhất	25
Giá trị lớn nhất	95
Số ngày nhập viện	
Giá trị trung bình (độ lệch chuẩn)	9,93 (6,08)
Giá trị nhỏ nhất	2
Giá trị lớn nhất	35
Triệu chứng lâm sàng	
Ho	88%
Đau ngực	61%
Khó thở	52%
Số ca đã được chẩn đoán là ung thư khi vào đơn vị CSGN	43 (57%)
Liều morphine sử dụng	
Trung bình	2 viên

Thấp nhất	1 viên
Cao nhất	4 viên

Bảng 2. Các yếu tố nghiên cứu

Kết quả điều trị

Kết quả điều trị được phân chia ra ba nhóm. Nhóm 1: bệnh nhân ổn định và gia đình xin xuất viện hay bác sĩ cho xuất viện tiếp tục điều trị tại nhà và lãnh thuốc morphine tại phòng khám theo dõi. Số bệnh nhân này có 52 ca chiếm tỷ lệ 69,3%. Nhóm 2 có 6 ca (8%) chuyển sang đơn vị khác để điều trị thí dụ như chuyển sang khoa ung thư tiếp tục điều trị hay chuyển sang bệnh viện khác để xạ trị. Nhóm 3 gồm các bệnh nhân bệnh nặng xin về và sau đó tử vong tại nhà có 17 ca chiếm tỷ lệ 22,7%.

Trong số 52 ca này, có 11 ca tiếp tục theo dõi tại phòng khám chiếm tỷ lệ 21,2%. 41 ca không tái khám tại phòng khám có thể sau đó cũng tử vong hay bệnh nhân tìm một phương cách điều trị khác. Số bệnh nhân theo dõi tại phòng khám này (11 ca) cũng theo dõi một thời gian rồi không liên lạc được có lẽ tử vong hay bỏ đi tìm một phương cách điều trị khác.

BÀN LUẬN

Như định nghĩa của tổ chức y tế thế giới, các biện pháp cần thiết để ngăn ngừa và làm giảm nhẹ các đau khổ của bệnh nhân và gia đình bao gồm xác định sớm bệnh nhân cần chăm sóc giảm nhẹ. Vì vậy một phương cách xác định bệnh nhân nặng vào giai đoạn cuối đời là cần thiết. Phương cách này cần thực tế tại mỗi nơi do tính khác biệt về văn hóa và những giới hạn về nguồn lực cũng như những quy định.

Một trong những rào cản trong việc chuyển bệnh nhân sang chăm sóc giảm nhẹ là việc hiểu lầm cho là CSGN chỉ dành cho cuối cuộc đời khi mà bệnh nhân không còn đáp ứng với các điều trị ung thư^[9]. Một vài bác sĩ ung thư lo lắng rằng việc chuyển sang CSGN sẽ làm mất đi hy vọng của bệnh nhân^[10]. Điều quan trọng cần biết là bệnh nhân không cần phải chọn giữa điều trị ung thư và điều trị nâng đỡ/ CSGN, mà bệnh nhân sẽ được hưởng lợi từ cả bác sĩ ung thư và nhóm CSGN để tối ưu hóa về chất lượng và kéo dài thời gian sống dưới một mô hình chăm sóc đồng thời^[11,12]. Điều này đặc biệt quan trọng trong thời đại ngày nay khi có các liệu pháp nhắm trúng đích và miễn dịch được xem như sự bùng nổ các phương pháp điều trị mới với ít độc tính hơn các phương pháp truyền thống, làm cho những phương pháp này khả thi ở những bệnh nhân được điều trị trước đây với tình trạng chức năng kém và ngay cả gần cái chết^[9].

Trong 75 ca được chẩn đoán là ung thư và được điều trị tại đơn vị CSGN, kết quả cuối cùng có 52 ca (69,3%) được xuất viện với tình trạng lâm sàng ổn định. Các ca này được điều trị triệu chứng và không còn điều trị đặc hiệu bệnh do người nhà và bệnh nhân từ chối điều trị, bệnh nhân lớn tuổi, thất bại với điều trị, hay đã hoàn thành điều trị. Mặc dầu vậy, chỉ có 11 ca (21,2%) tiếp tục theo dõi tại phòng khám. Số còn lại có thể tìm một phương cách điều trị khác như thuốc nam, thuốc bắc là những phương thích điều trị vẫn còn khá thông dụng tại Việt Nam nhất là ở vùng nông thôn. Những nghiên cứu của Temel^[5] và cộng sự, và Bakitas^[13] và cộng sự cho thấy những bằng chứng ban đầu về hiệu quả sống còn ở bệnh nhân được CSGN. Hiệu quả này có thể là kết quả của nhiều yếu tố. Thứ nhất, không chế triệu chứng và chức năng tâm lý xã hội và thực thể có thể dẫn đến khả năng tốt hơn tuân thủ phác đồ điều trị ung thư. Thứ hai, các khó chịu về thực thể (như đau, khó thở, mệt) về cảm xúc (lo âu, trầm cảm) có liên quan với tử vong cao do ung thư và các tình trạng khác. Các tác giả đã cho thấy tiếp cận CSGN có thể đưa đến ít trầm cảm và lo âu^[13,14]. Cuối cùng, việc chuyển hiệu quả sang CSGN, chăm sóc cuối đời có thể ngăn bệnh nhân nhận những cam thiệp có hại. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu lớn hơn về sống còn cần được thực hiện^[15].

Có 17 ca (22,7%) bệnh nặng xin về tại đơn vị CSGN do bệnh ở giai đoạn cuối nặng. Tuy nhiên những ca này cũng với các ca xuất viện ổn ở trên trong thời gian nằm tại đơn vị CSGN đã được điều trị triệu chứng làm giảm những khó chịu (suffering) ở người bệnh. Hai triệu chứng thường gặp và nặng nề nhất là đau ngực (61%) và khó thở (52%) có thể không chế bằng morphine đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu^[16,17]. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu cho thấy CSGN nhiều khả năng cải thiện triệu chứng hơn là chỉ chăm sóc cơ bản. Có nhiều lý do như là nhóm CSGN thực hiện đánh giá hệ thống, dùng những dụng cụ chuẩn như hệ thống đánh giá triệu chứng Edmonton^[18] và ghi nhận các triệu chứng một cách đều đặn. Ngoài ra, nhóm CSGN còn cung cấp cho bệnh nhân đánh giá đều đặn về rối loạn cảm xúc, sàng lọc phát hiện sảng (delirium), và sàng lọc việc lạm dụng opioid qua những công cụ bằng câu hỏi^[19]. CSGN nội hay ngoại trú có được sự tiếp cận với nhóm đa thành phần có khả năng quản lý những vấn đề về thực thể, cảm xúc, chức năng, xã hội/gia đình và tâm linh. Trong một nghiên cứu từ Hồng Kông tại các nơi chăm sóc người già, các yếu tố sau đây làm tăng nguy cơ tử vong vào chăm sóc cuối đời như là suy giảm về nhận thức, giảm hoạt động cơ bản hàng ngày, bệnh ung thư, suy thận, suy tim, khí phế thũng/ bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, phù, khó thở và sụt cân^[20].

Có 6 ca (8%) chuyển sang đơn vị khác để tiếp tục điều trị như hóa, xạ trị. Điều này cho thấy CSGN kết hợp với các phương pháp điều trị khác khi còn chỉ định chứ không phải tách biệt hẳn. Sự kết hợp này nhằm mục đích giảm triệu chứng, nâng chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống còn.

Hạn chế của đề tài là chưa đánh giá cụ thể thời gian tử vong cũng như các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh nặng xin về. Những hạn chế này sẽ thực hiện trong những nghiên cứu trong tương lai cùng với cỡ mẫu nhiều hơn.

KẾT LUẬN

Kết quả điều trị của bệnh nhân tại đơn vị CSGN phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, các yếu tố kết hợp và việc chuyển sang CSGN sớm hay muộn. Tuy nhiên dù kết quả như thế nào, giảm nhẹ triệu chứng và phần nào cải thiện chất lượng cuộc sống cũng là mục tiêu của CSGN và thật sự cần thiết cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Greer CR, R.L., Johnson PN et al., Cost analysis of a randomized trial of early palliative care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *L Palliat Med*, 2016. 19: p. 842-848.
2. Kavalieratos D, C.J., Zhang D, Association between palliative care and patient and caregiver outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016. 316: p. 2104-2114.
3. Shalini Dalai, E.B., End-of-life Care Matters: Palliative Cancer Care Results in Better Care and Lower Cost. *The Oncologist*, 2017. 22: p. 361-368.
4. Zimmermann C, S.N., Kryzanowska M et al, Early palliative care for patients with advanced cancer: A cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2014. 383: p. 1721-1730.
5. Temel JS, G.J., Muzikansky A et al, Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363: p. 733-42.
6. Bakitas M, L.K., Hegel MT et al, The project ENABLE II randomized controlled trial to improve palliative care for rural patients with advanced cancer: Baseline findings, methodological challenges, and solutions. *Palliat Support Care*, 2009. 7: p. 75-86.
7. Osta Be P.J.L., P.T.e.a., Interval between first palliative consult and death in patients diagnosed with advanced cancer at a

- comprehensive cancer center. *J Palliat Med*, 2008. 11: p. 51-57.
8. Hui D, E.A., Palla S, de la Cruz M et al, Availability and integration of palliative care at US cancer center. *JAMA*, 2010. 303: p. 1054-1061.
 9. Bruera E, H.D., Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol*, 2010. 28(25): p. 4013-4017.
 10. Freireich EJ, K.R., The role of investigation therapy in management of patients with advanced metastatic malignancy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: p. 304-306.
 11. Hui D, E.A., Li Z, de la Cruz M, Palmer JL, Bruera E, Antineoplastic therapy use in patients with advanced cancer admitted to an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center: a simultaneous care model. *Cancer*, 2010. 116: p. 2036-2043.
 12. Fadul N, E.A., Palmer JL, del Fabbro E, Swint K, Li Z, Poulter V, Bruera, Supportive versus palliative care: what's in a name?- a survey of medical oncologists and midlevel providers at a comprehensive cancer center. *Cancer*, 2009. 115: p. 2013-2021.
 13. Bakitas M, L.K., Hegel MT, et al, Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer. *JAMA*, 2009. 302: p. 741-749.
 14. Delgado-Guay MO, P.H., Li Z, et al, Symptom distress, interventions, and outcomes of intensive care unit cancer patients referred to a palliative care consult team. *Cancer*, 2009. 115: p. 437-445.
 15. Yennurajalingam, E.B.a.S., Palliative care in advanced cancer patients: how and when? *The Oncologist*, 2012. 17: p. 267-273.
 16. Donnelly S, D.M., Walsh D, Naughton M, Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*, 2002. 10(1): p. 13-35.
 17. M. Kloke, N.C., Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 2015. Supplement 5: p. 169-173.
 18. Dudgeon D, K.S., Howell D, et al, Cancer Care Ontario's experience with implementation of routine physical and psychological symptom distress screening. *Psychooncology*, 2011.
 19. O'Leary NS, L.P., *Multidimensional assessment: Pain and palliative care*. *Cancer Pain, Assessment and Management* 2010, Cambridge University Press. 105-129.
 20. Hao Luo, V.W.Q., Yuekang Li and Iris Chi, Development and Validation of a Prognostic Tool for Identifying Residents at Increased Risk of Death in Long-Term Care Facilities. *Journal of Palliative Medicine*, 2019. 22(3): p. 258-266.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ SAU PHẪU THUẬT

NGUYỄN PHƯƠNG MINH¹, NGUYỄN ĐỨC THÀNH², NGÔ THỊ TÍNH³, TRẦN BẢO NGỌC⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng cuộc sống người bệnh ung thư vú sau phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến hành trên 60 người bệnh ung thư vú sau phẫu thuật được điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên từ 1/2019 đến 6/2019.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 47,6 tuổi (30 - 75 tuổi). Người bệnh ung thư vú sau phẫu thuật trong khoảng 30 - 39 tuổi có điểm số chất lượng cuộc sống thấp ở các mặt thể chất, xã hội, và cảm xúc khi so sánh với nhóm người bệnh lớn tuổi hơn trong độ tuổi 70 - 79 tuổi.

Kết luận: Tuổi, trình độ giáo dục là những nhân tố ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống người bệnh ung thư vú đã phẫu thuật. Chất lượng cuộc sống người bệnh trong độ tuổi 30-39 thấp hơn chất lượng cuộc sống người bệnh 70 - 79 về các mặt thể chất, xã hội và cảm xúc.

Từ khóa: Ung thư vú, chất lượng cuộc sống, yếu tố xã hội.

ABSTRACTS

Evaluation quality of life breast cancer patients post – operative

Objective: This descriptive and cross-sectional study quality of life breast cancer postoperative (include both mastectomy and Breast conserving surgery) and determine social factors related to quality of life breast cancer postoperative.

Method: We collected 60 patients of carcinoma breast cancer post modified radical mastectomy. They were interviewed directly through questionnaires on quality of life of EORTC QLQ C-30.

Results: The results showed that the mean age at this study was 47,6 years. Younger women in age group 30-39 years had faird worst on physical, social, and emotional scores as compare to older women in the age group of 70 - 79 years.

Conclusion: The mean socres quality of life of patients with breast cancer postoperative at Thai Nguyen Oncology Center was difference between younger patient (30 - 39) years and older paient (70 - 79) years. In addition, Age and education status on this study were factor which related to quality of life in Breast Cancer Patients.

Keywords: Breast cancer, Quality of life, social factor.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư thường gặp nhất trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Ước tính trên thế giới có khoảng 1,38 triệu ca UTV mới mắc mỗi năm và cũng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nữ trong các nước đã và đang phát triển^(1,2).

Theo thống kê, tỷ lệ UTV tại thành Phố Hồ Chí Minh có xu hướng tăng dần, với xuất độ chuẩn tuổi năm 1997 là 11,7 và năm 2003 là 19,4⁽²⁾. Tỷ lệ tử vong do ung thư vú chiếm 6,3%, đứng sau các loại ung thư gan, phổi, dạ dày, cổ tử cung⁽¹⁾. Ở Việt nam, tỷ lệ mắc ung thư vú chuẩn theo tuổi năm 2000 là 17,4/100.000 dân, đứng đầu trong các ung thư ở nữ

¹ ThS.ĐD. Bộ Môn Điều dưỡng, Trường Cao Đẳng Y tế Thái Nguyên - Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên

² Điều dưỡng Trưởng Khoa Khám bệnh-Bệnh viện TW Thái Nguyên

³ Giám đốc Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện TW Thái Nguyên

⁴ Phó Giám đốc Trung tâm Ung Bướu - Bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y dược Thái Nguyên

và có xu hướng gia tăng những năm gần đây. Tuổi mắc bệnh trung bình ở các nước phát triển khoảng 60 tuổi, tuy nhiên ở Việt Nam thường trẻ hơn, tuổi trung bình trong các nghiên cứu khoảng 48 - 50 tuổi. Tuy ung thư vú hiếm gặp ở người trẻ tuổi, chỉ khoảng 7% xảy ra dưới tuổi 40 và 2,7% dưới tuổi 35. Tuy nhiên, nó vẫn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư ở phụ nữ trẻ tuổi^(3,4). Bên cạnh đó, chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú sau phẫu thuật chịu tác động không nhỏ bởi các yếu tố xã hội. Minh chứng cho nhận định này, rất nhiều tài liệu nghiên cứu chỉ ra rằng: Thể chất, xã hội, tâm lý của phụ nữ sau khi phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ vú (Mastectomy) hoặc phẫu thuật bảo tồn (Breast Conserving Surgery) thường bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như tuổi, trình độ học vấn, tình trạng bệnh tật... Thật vậy, tuổi cũng là một yếu tố ảnh hưởng tới chức năng xã hội và cảm xúc người bệnh mắc bệnh ung thư vú. Minh chứng cho nhận định này, vào năm 2004 một dữ liệu nghiên cứu mở rộng được công bố sau khi thăm vấn 990 bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư vú cho thấy những bệnh nhân trẻ tuổi có chức năng xã hội và cảm xúc thấp hơn và mức độ lo lắng cao hơn về tương lai của họ khi so sánh với nhóm người bệnh trên 50 tuổi mắc bệnh ung thư vú⁽⁵⁾. Theo nghiên cứu của rất nhiều tác giả nước ngoài, tuổi trẻ là yếu tố tiên lượng không thuận lợi, đặc biệt là nhóm phụ nữ dưới 35 tuổi được xếp vào nhóm phụ nữ "rất trẻ" có chất lượng cuộc sống trong tất cả các mặt và tỉ lệ sống thêm thấp nhất. Minh chứng thêm cho giả thiết này, nghiên cứu được thực hiện vào năm 2000 đã xác nhận sự khác biệt về chất lượng cuộc sống sau khi điều trị phẫu thuật ung thư vú tùy thuộc vào độ tuổi, trình độ học vấn và tình trạng hôn nhân⁽⁶⁾. Chất lượng cuộc sống của những phụ nữ trẻ, độc thân, trình độ học vấn thấp còn kém hơn so với những phụ nữ tuổi trung niên, đã có gia đình và trình độ học vấn cao hơn⁽⁷⁾. Đối với phụ nữ đã kết hôn, đặc biệt là ở độ tuổi trẻ, phẫu thuật cắt bỏ vú ảnh hưởng đến hình ảnh cơ thể là tiêu cực hơn. Tuy vậy, sự hỗ trợ của gia đình, xã hội đặc biệt là của người chồng sẽ giúp các phụ nữ ung thư vú có tâm lý tốt hơn sau khi trải qua phẫu thuật^(8,9). Đánh giá những yếu tố xã hội tác động vào chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú sau phẫu thuật sẽ giúp điều dưỡng có cái nhìn khái quát và chăm sóc toàn diện hơn đối với nhóm bệnh nhân này. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú sau phẫu thuật.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ các bệnh nhân ung thư Bệnh nhân ung thư vú sau mổ đến khám tại phòng khám ung bướu, khoa khám bệnh - Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2019.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

BN đã được chẩn đoán ung thư vú bằng giải phẫu bệnh.

BN đồng ý tham gia phỏng vấn và đủ khả năng nghe nói hiểu tiếng Việt, không mắc bệnh tâm thần.

Bệnh nhân ung thư vú sau phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn và một phần vú.

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ các trường hợp mắc hai ung thư.

Bệnh nhân hóa trị và xạ trị phối hợp, bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

Tiền sử đã điều trị bệnh ung thư.

Những bệnh nhân quá yếu, không đủ khả năng hoàn thành bảng câu hỏi phỏng vấn.

Những bệnh nhân không hợp tác, từ chối trả lời.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả, cỡ mẫu: Có chủ đích, chọn toàn bộ BN đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Cách thu thập số liệu

Thực hiện phỏng vấn trực tiếp các bệnh nhân ngoại trú sau phẫu thuật vú từ ngay sau khi bệnh nhân tới tái khám lần đầu tiên tại phòng khám ung bướu ngoại trú khoa khám bệnh - Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên.

*** Công cụ**

Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống của tổ chức nghiên cứu và điều trị Ung thư Châu Âu (QLQ C-30 of EORTC) version 3. Đây là bảng câu hỏi chung cho tất cả các loại ung thư gồm 30 câu: chức năng thể chất (câu 1 - 5); chức năng hoạt động (câu 6, 7); chức năng cảm xúc (câu 21-24); chức năng nhận thức (câu 20, 25); chức năng xã hội (câu 26, 27); sức khỏe tổng quát (câu 29, 30) và 13 câu về các triệu chứng đơn, sau đó được quy đổi ra thang điểm 100, các điểm chức năng và sức khỏe tổng quát càng cao càng tốt và ngược lại với các triệu chứng đơn, cụ thể như sau: Điểm thô: RawScore (RS) = (Q1 + Q2 + ... + Qn)/n, Điểm chuẩn hóa: điểm thô được tính trên tỷ lệ 100 (theo công thức):

- + Điểm lĩnh vực chức năng = $\{1-(RS -1)/3\} \times 100$.
- + Điểm lĩnh vực triệu chứng = $\{(RS -1)/3\} \times 100$.
- + Điểm sức khỏe tổng quát = $\{(RS -1)/6\} \times 100$.

*** Đạo đức nghiên cứu**

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên và được phê duyệt thông qua quyết định của bệnh viện.

Đối tượng nghiên cứu được giải thích kỹ lưỡng và chỉ thực hiện khi có sự đồng thuận. Người nghiên cứu chỉ sử dụng các số liệu phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

Xử lý số liệu

Nhập dữ liệu và xử lý theo phần mềm SPSS 16.0, trong đó có sử dụng các thuật toán phù hợp để phân tích, so sánh (Anova, T-test...).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình	47,6	
Nhóm tuổi 30 - 39	14	23,3
Nhóm tuổi 40 - 49	28	46,6
Nhóm tuổi 50 - 59	9	15
Nhóm tuổi 60 - 69	7	11,6
Nhóm tuổi 70 - 79	2	3,5

Nhận xét: Dựa vào bảng 1 ta nhận thấy độ tuổi trung bình nhóm bệnh nhân ung thư vú nghiên cứu là 47,6. Nhóm tuổi từ 40 - 49 tuổi là cao nhất 28 (46,6%). Nhóm tuổi từ 70 - 79 là thấp nhất có 2 chiếm tỉ lệ 3,5%.

Bảng 2. Đặc điểm nghề nghiệp bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đã đi làm	42	70
Đã nghỉ hưu	16	26,7
Chưa có việc làm	2	3,3

Nhận xét: Dựa vào bảng 2 ta nhận thấy người bệnh ung thư vú trong nghiên cứu có 42 (70%) đang đi làm, có 16 người chiếm tỉ lệ 26,7% đã nghỉ hưu chỉ có 2 người bệnh (2%) chưa có việc làm.

Bảng 3. Đặc điểm trình độ văn hóa người bệnh

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Trình độ từ trung cấp trở lên	38	63
Trình độ hết cấp 3	22	37

Nhận xét: Dựa vào bảng 3 ta nhận thấy trong 60 bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư vú có 38 (63%) có trình độ từ trung cấp trở lên, 22 (37%) có trình độ hết cấp 3.

Bảng 4. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân dựa vào bộ câu hỏi EORTC-C30

	Tuổi					p
	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	
Các mặt chức năng						
Chất lượng cuộc sống tổng thể	57,44 ± 18,59	58,80 ± 25,30	63,51 ± 18,37	65,74 ± 13,38	66,66 ± 8,33	0,8792
Thể chất	88 ± 0	89,28 ± 7,41	90,95 ± 8,20	91,43 ± 7,73	91,85 ± 8,76	0,0003
Hoạt động	75,84 ± 8,33	75 ± 12,13	82,74 ± 13,53	84,52 ± 7,62	85,18 ± 9,44	0,1298
Cảm xúc	66,67 ± 11,36	69,94 ± 12,76	71,43 ± 9,82	73,21 ± 8,44	75 ± 0	0,6898
Nhận thức	87,03 ± 6,93	89,23 ± 7,98	90,47 ± 8,25	91,66 ± 8,33	94,04 ± 7,98	0,5796
Xã hội	73,21 ± 15,65	76,19 ± 8,24	83,33 ± 0	83,33 ± 11,11	91,67 ± 13,73	0,0313
Các triệu chứng đơn và mục khác						
Mệt mỏi	13,49 ± 15,81	11,7 ± 19,88	16,05 ± 14,92	26,98 ± 17,67	27,77 ± 7,77	0,0628
Nôn và buồn nôn	3,57	0,59 ± 3,09	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,1386
Đau	21,43 ± 9,81	12,5 ± 10,56	20,37 ± 10,47	16,67 ± 12,6	25 ± 8,33	0,0628
Khó thở	4,76 ± 11,66	1,19 ± 6,18	0 ± 0	19,04 ± 16,49	16,66 ± 16,66	0,0002
Mất ngủ	9,52 ± 15,06	9,53 ± 15,06	33,33 ± 96,07	33,33 ± 76,07	33,33 ± 0	0,5091

Mất cảm giác ngon miệng	7,14 ± 13,68	4,16 ± 11,66	3,7 ± 10,47	4,76 ± 11,66	0 ± 0	0,9053
Táo bón	2,38 ± 58	4,76 ± 11,6	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,5648
Tiêu chảy						
Tác động tài chính	57,14 ± 23,33	48,81 ± 0,86	29,63 ± 10,47	42,85 ± 23,33	16,66 ± 16,66	0,0105

Nhận xét: Dựa vào bảng 4 ta thấy bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi (30 - 39) tuổi có điểm số chất lượng cuộc sống xấu hơn so sánh với nhóm bệnh nhân ung thư vú trung niên và cao tuổi trong tất cả các lĩnh vực phản ánh chất lượng cuộc sống là thể chất, hoạt động, nhận thức, cảm xúc và xã hội. Điểm trung bình chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi (30 - 39) tuổi là 57,44 (SD = 18,59) thấp hơn nhóm bệnh nhân 70 - 79 tuổi có điểm số chất lượng cuộc sống là 66,66 (SD = 8,33). Khi so sánh điểm số trung bình các triệu chứng đơn (tác động tài chính) ta nhận thấy điểm số trung bình các triệu chứng đơn ở nhóm người bệnh dưới 50 tuổi là cao hơn nhóm người bệnh trên 50 tuổi. Điểm trung bình mức độ khó thở của nhóm người bệnh dưới 50 tuổi sau phẫu thuật vú là thấp hơn nhóm trên 50 tuổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0002$).

Bảng 5. Trình độ học vấn khác nhau, chất lượng cuộc sống khác nhau

	Trình độ học vấn		P
	Từ trung cấp	Học hết cấp 3	
Các mặt chức năng			
Chất lượng cuộc sống tổng thể	50,52 ± 15,44	63,33 ± 16,27	0,0036
Thể chất	91,67 ± 7,26	90,27 ± 8,57	0,5033
Hoạt động	84,37 ± 7,14	84,23 ± 11,6	0,9540
Cảm xúc	72,4 ± 8,18	68,92 ± 12,8	0,2035
Nhận thức	92,71 ± 8,27	90,98 ± 8,31	0,4389
Xã hội	81,25 ± 18,52	81,08 ± 12,35	0,9696
Các triệu chứng đơn và mục khác			
Mệt mỏi	6,94 ± 12,95	13,21 ± 17,1	0,1141
Nôn và buồn nôn	2,08 ± 5,51	0,9 ± 3,77	0,3773
Đau	16,67 ± 10,2	16,22 ± 11,29	0,8747
Khó thở	2,08 ± 8,06	3,6 ± 10,35	0,5289
Mất ngủ	6,25 ± 13,1	18,01 ± 16,61	0,0036
Mất cảm giác ngon miệng	0 ± 0	4,5 ± 11,39	0,01736
Táo bón	6,25 ± 13,1	3,6 ± 10,35	0,4199
Tiêu chảy			
Tác động tài chính	56,25 ± 19,43	46,85 ± 22,54	0,0940

Nhận xét: Dựa vào bảng 5 ta nhận thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về chất lượng cuộc sống tổng thể giữa hai nhóm người bệnh có trình độ từ trung cấp trở lên (50,52 ± 15,44) và nhóm người bệnh có trình độ học hết cấp 3 (63,33 ± 16,27), ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Cũng tương tự như các công bố trong nước khác^[6, 7], kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy độ tuổi trung bình người bệnh mắc bệnh ung thư vú là 47,6 tuổi. Nhóm tuổi có nguy cơ mắc bệnh nhiều nhất là nhóm bệnh nhân 40 - 49 tuổi chiếm tỉ lệ 46,6%, và thấp nhất là nhóm tuổi 70 - 79 chiếm tỉ lệ 3,5%.

Đa phần người bệnh mắc bệnh đang trong độ tuổi lao động chiếm tỉ lệ 70% so với quần thể nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các kết quả nghiên cứu khác người bệnh mắc bệnh trong độ tuổi lao động tác động không nhỏ đến đời sống tinh thần và vật chất của người bệnh.

Cũng tương tự như các công bố khác trong nghiên cứu này người bệnh trẻ tuổi mắc bệnh ung

thư vú (30 - 39 tuổi) là có chất lượng cuộc sống thấp hơn so với nhóm người bệnh lớn tuổi trong tất cả các lĩnh vực của chất lượng cuộc sống như thể chất ($p < 0,003$), xã hội ($p < 0,0313$) cũng như lạc quan trong tương lai ($p < 0,029$). Điều này chỉ ra rằng nhóm người bệnh trẻ tuổi hơn cảm thấy nhiều lo lắng hơn khi điều trị, đặc biệt lo lắng về tương lai và công việc. Nghiên cứu được thực hiện bởi Cimprich và Roins tìm ra rằng người bệnh mắc bệnh ung thư vú ở nhóm tuổi nhỏ hơn 65 tuổi có chất lượng cuộc sống giảm ở hoạt động thể chất trong khi người bệnh mắc bệnh ung thư vú nhóm tuổi trẻ (27 - 44) có chất lượng cuộc sống về mặt xã hội thấp hơn nhóm khác phù hợp kết quả nghiên cứu này. Khi đánh giá điểm số trung bình của các triệu chứng đơn ta nhận thấy rằng điểm số trung bình triệu chứng khó thở nhóm người bệnh ung thư vú 30 - 39 tuổi, và 40 - 49 tuổi thấp hơn nhiều so với nhóm người bệnh sau phẫu thuật vú trên 50 tuổi ($p < 0,002$).

Người bệnh có trình độ học vấn cao hơn có điểm trung bình chất lượng cuộc sống cao hơn, thật vậy dựa vào bảng ta thấy chất lượng cuộc sống tổng thể của nhóm bệnh nhân có trình độ trung cấp trở lên cao hơn nhóm bệnh nhân học hết cấp 3 và sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,0036$).

KẾT LUẬN

Nghiên cứu này giải thích mạnh mẽ mối liên hệ giữa tuổi, trình độ học vấn và chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú. Một vài nghiên cứu khác chỉ ra rằng yếu tố tâm lý và sự hỗ trợ tài chính sẽ cải thiện và nâng cao được chất lượng cuộc sống người bệnh mắc bệnh ung thư vú. Những nghiên cứu tiếp theo cần làm rõ tác động của những triệu chứng đơn vào chất lượng cuộc sống người bệnh ung thư vú với cỡ mẫu rộng hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu, Trần Văn Thuận và CS (2010), "Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam năm 2010 qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1, tra 73-80.
2. Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwal V, Yip CH, Cheung PS. Spectrum of breast cancer in Asian women. *World J Surg.* 2007; 31: 1031-40.
3. Turner J, Wooding S, Cameron N. Psychosocial impact of breast cancer: a summary of the literature 1986 - 1996. NHMRC National Breast Cancer Centre 1998.
4. Nguyễn Thị Huyền, Nguyễn Thị Hòa, Lê Thị Vân và CS (2018), "Đánh giá kết quả sống thêm sau 7 năm ở bệnh nhân ung thư vú dưới 35 tuổi tại Bệnh viện K", Tạp chí ung thư Việt Nam, số 4, tra 07-408.
5. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: The result was better or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J.* 2004 May-Jun; 10(3): 223-31.
6. Wenzel LB, Fairclough D, Brady M, Cella D, Garrett K, Kluhsman B, Marcus A. Age related differences in the quality of life of breast cancer patients after treatment. *Cancer* 1999; 86: 1768-74.
7. Leinert E, Singer S, Janni W, Harbeck N, Weissenbacher T, Rack B, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M, Ettl J, Fink V, Schwentner L, Eichler M. The Impact of Age on Quality of Life in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Comparative Analysis From the Prospective Multicenter Randomized ADEBAR trial. 2017.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA BÀI TẬP NUỐT SAU TÁI TẠO TOÀN BỘ LƯỠI

NGUYỄN THỊ PHƯƠNG DUNG¹, HUỖNH BÍCH THẢO²,
NGUYỄN THỊ THANH TUYỀN³, TRẦN THỊ NHƯ Ý³

TÓM TẮT

Bệnh nhân ung thư lưỡi hốc miệng có thể được điều trị bằng phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, hoặc kết hợp các mô thức trên. Các phương thức điều trị này đều có thể gây ảnh hưởng xấu đến chức năng nuốt. Nhà Lâm sàng có các bài tập phục hồi chức năng để làm giảm hoặc loại bỏ các rối loạn của người bệnh sau điều trị.

Chúng tôi sử dụng vạt tự do và vạt tại vùng để tái tạo khuyết hổng gần toàn bộ và toàn bộ lưỡi hốc miệng cho 25 bệnh nhân sau phẫu thuật điều trị ung thư lưỡi; bao gồm 16 vạt đùi trước ngoài, và 9 vạt đảo động mạch trên đòn. Sau phẫu thuật một tháng, các bệnh nhân này được tập phục hồi chức năng nói và nuốt. Điểm trung bình của chức năng phát chức năng nuốt là 4,08/7 sau 1 tuần và 6,28/7 sau 4 tuần tập luyện.

Các nhà lâm sàng có thể dùng các bài tập cho lưỡi để giúp bệnh nhân đạt được chức năng tốt nhất sau tái tạo lưỡi.

ABSTRACT

Evaluating the effectiveness of swallowing exercises following total tongue reconstruction.

Patients with oral tongue cancer may be treated with surgery, radiotherapy, chemotherapy, or a combination of these modalities. Each treatment type may have a negative impact on posttreatment swallowing function. The clinician has a number of rehabilitative procedures available to reduce or eliminate these disorders in patients treated.

We used the free flap and regional flap to reconstruct the near total and total oral tongue defect after radical resection in 25 patients. These patients receive swallowing rehabilitation therapy two weeks after surgery. The mean score of swallowing was 4,08/7 at 1 weeks and 6,28/7 at 4 weeks posttraining.

The clinicians can use the exercises to help the patient achieve optimal function following tongue reconstruction.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư lưỡi là ung thư thường gặp nhất của ung thư hốc miệng. Phẫu thuật cắt rộng là mô thức điều trị chủ yếu của bệnh lý này. Phục hồi chức năng sau phẫu thuật là một thử thách đối với người bác sĩ điều trị^[1].

Phẫu thuật cắt một phần lưỡi lấy đi một phần bên của lưỡi hốc miệng, phần lưỡi còn lại thường là có thể duy trì chức năng của lưỡi sau điều trị. Tuy nhiên, đối với các trường hợp bướu lớn xâm lấn sâu thì khuyết hổng để lại sẽ ảnh hưởng khá nhiều đến chức năng lưỡi, nhất là chức năng nói và nuốt. Do đó, chúng ta cần phải xét đến việc tái tạo lưỡi trong trường hợp này. Sử dụng vạt da tự do và vạt

da tại vùng dễ uốn nắn có thể giúp bảo tồn sự di động của lưỡi sau khi tái tạo^[2,3,13]. Nhà lâm sàng có các bài tập phục hồi chức năng để làm giảm hoặc loại bỏ các rối loạn của người bệnh sau điều trị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Từ 01/2019 đến tháng 09/2019, chúng tôi đã dùng đùi trước ngoài để tái tạo khuyết hổng cho 16 bệnh nhân và vạt đảo động mạch trên đòn cho 9 bệnh nhân sau phẫu thuật cắt gần toàn bộ và toàn bộ lưỡi. Chúng tôi tiến hành đánh giá chức năng nuốt cho tất cả các bệnh nhân trước khi tập nuốt, sau khi tập 1 tuần - 4 tuần. Bài tập nuốt được tiến hành sau phẫu thuật 1 tuần (Bảng 1).

¹ ĐĐCKI. Điều dưỡng Trường Khoa Ngoại 5 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BS. Khoa Ngoại 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

Chúng tôi tiến hành đánh giá chức năng nuốt thức ăn của hốc miệng theo thang điểm 7 của Xiao-meng Song và cs (Bảng 2).

KẾT QUẢ

Chúng tôi có 17 bệnh nhân nam và 8 bệnh nhân nữ. Tuổi từ 35 - 71, trung bình 53,6. Có 21 bệnh nhân được cắt gàn toàn bộ và 4 bệnh nhân được cắt toàn bộ lưỡi.

Điểm trung bình của chức năng nuốt trước khi tập là $1,88 \pm 0,43$. Kết quả đánh giá chức năng nuốt của chúng tôi sau 1 tuần có điểm trung bình là $4,08 \pm 0,74$ và sau 4 tháng là $6,28 \pm 0,66$. So sánh kết quả trước và sau khi tập, thời điểm sau khi tập 1 tuần và 4 tuần thì sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($P=0,05$).

Bảng 1. Qui trình tập nuốt

- Vệ sinh miệng trước và sau khi tập nuốt.
- Tập thư giãn cơ cổ - vai trong tầm không đau.
- Tập cơ hàm, cơ má.
- Tập thở bụng nếu bệnh nhân có thở sai cách (thở ngực, gồng cơ cổ - vai - ngực).
- Tập kiểm soát hơi thở nếu bệnh nhân thở nông, ngắn.
- Tập nuốt nước bọt → nước trắng → thức ăn/ uống dạng xay nhuyễn → thức ăn sệt, mềm. Thay đổi về loại và tăng dần về lượng theo khả năng.
- Tư thế nuốt:
 - Bịt lỗ mũi khi quản nếu còn chưa khép kín
 - Để thức ăn/uống về bên mạnh hơn (bên cơ lưỡi còn lại)
 - Ngửa đầu có hoặc không kèm theo xoay về một bên tùy theo khả năng làm sạch thức ăn/uống
 - Hóp má (hỗ trợ đẩy thức ăn) và nín thở khi nuốt (nuốt trên thanh môn), sau nuốt thì ho mạnh để làm sạch thức ăn thừa.

Bảng 2. Đánh giá chức ăn nuốt của hốc miệng^[12]

Mức độ	Mô tả
1	Miệng không nuốt được gì.
2	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, nuốt được thức ăn và nước tối thiểu.
3	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, thường xuyên nuốt được thức ăn và nước.
4	Nuốt thức ăn với một độ đặc nhất định bằng miệng hoàn toàn.
5	Nuốt thức ăn với nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, thức ăn được lựa chọn hoặc chuẩn bị đặc biệt.
6	Nuốt thức ăn với nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, thức ăn không cần chuẩn bị đặc biệt nhưng chỉ với một số nhóm thức ăn giới hạn.

7 Nuốt thức ăn bằng miệng hoàn toàn, không có bất kỳ trở ngại nào.

BÀN LUẬN

Tạo hình lưỡi không chỉ đảm bảo chức năng nói và nuốt, mà còn đảm bảo đường thở, vị giác, và hô hấp. Động tác nuốt bắt đầu từ hốc miệng, cảm giác tại đây cung cấp tín hiệu kết hợp với cơ quan hô hấp để nói và nuốt, đưa thức ăn đến hầu, và khởi động phản xạ đóng thanh quản bảo vệ đường hô hấp. Kết quả tạo hình lưỡi lý tưởng khi đạt được kích thước, hình dạng, cảm giác, vị giác, độ di động và chức năng kết hợp phát âm và nuốt.

Để phục hồi được chức năng của lưỡi phải có sự kết hợp giữa phẫu thuật viên, bác sĩ nha khoa, bác sĩ phục hình răng miệng, bác sĩ phát âm học, bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, điều dưỡng và nhiều chuyên khoa khác có liên quan^[11].

Khuyết hồng gàn toàn bộ hay toàn bộ lưỡi rõ ràng làm thay đổi chức năng hốc miệng theo nhiều cách khác nhau. Trước tiên, cau khi cắt bỏ các cơ nội tại của lưỡi và các cơ xung quanh sẽ làm mất đi độ di động như ngón tay của lưỡi, thay đổi thao tác của khối thức ăn trong miệng và ảnh hưởng nặng nề đến chức năng phát âm của người bệnh. Ngoài ra, nếu phải cắt bỏ cơ hàm móng sẽ làm mất cấu trúc nâng đỡ sàn miệng và làm cho lưỡi không thể chạm vào vòm khẩu cái^[8,11].

Mặc dù, mục đích của tái tạo nửa lưỡi là phục hồi chức năng như ngón tay và thể tích lưỡi đã mất, thì mục đích quan trọng nhất của tái tạo toàn bộ lưỡi là phục hồi thể tích đã mất. Vì thế, tái tạo gàn toàn bộ hay toàn bộ lưỡi phải hoàn thành được bốn mục tiêu sau đây:

- (1) Phục hồi thể tích của lưỡi hốc miệng, sàn miệng và cơ hàm móng.
- (2) Phục hồi bề mặt niêm mạc của phần lưỡi đã cắt và các cấu trúc xung quanh để bảo tồn sự di động của phần lưỡi còn lại.
- (3) Phục hồi và duy trì hoạt động phối hợp của lưỡi đến lưỡi có thể chạm vào vòm khẩu cái.
- (4) Phục hồi cảm giác.

Chúng tôi tiến hành cho bệnh nhân tập nuốt sau phẫu thuật 1 tuần. Theo Pauloski BR, thì tiến hành tập trong vòng 3 tháng đầu sau phẫu thuật giúp phục hồi chức năng tốt hơn những trường hợp không tập^[9]. Theo Perry A và cs, tập phục hồi chức năng của lưỡi có thể thực hiện ngay sau khi vết thương lành^[10]. Trên lâm sàng, chúng tôi ghi nhận là vết mổ thường lành sau 1 tuần, một số trường hợp sau 2

tuần, còn sau 4 tuần thì chắc chắn vật sống vì đã có mạch máu tân sinh từ giường khuyết hồng^[4].



Hình 1. Bệnh nhân được tái tạo khuyết hồng toàn bộ lưỡi

Điểm trung bình của chức năng nuốt của nghiên cứu chúng tôi là 6,28/7 sau 4 tuần có một sự cải thiện rất lớn so với 1,88/7 trước khi tập. Cũng tính theo thang điểm 7, chức năng nuốt của Song XM và cs đạt được là 3,8 - 4 ngay sau phẫu thuật và cải thiện lên đến 6,1 - 6,6 sau một năm^[12]. Hsiao Ht và cs đánh giá chức năng nuốt bằng cách cho bệnh nhân uống 175ml, ghi nhận số lần nuốt và tổng thời gian uống để tính thể tích trung bình mỗi lần nuốt, thời gian trung bình mỗi lần nuốt và thể tích nuốt trung bình mỗi giây. Kết quả chức năng nuốt của nhóm bệnh nhân được tái tạo cũng tương tự như nhóm chứng^[5].

Khi chức năng nuốt của người bệnh phục hồi tốt, có thể hoàn toàn ăn bằng miệng, chúng ta có thể chuyển tiếp sang xạ trị bổ túc cho người bệnh.

KẾT LUẬN

Các nhà lâm sàng có thể dùng các bài tập cho lưỡi để giúp bệnh nhân đạt được chức năng tốt nhất sau tái tạo lưỡi. Sau khi bệnh nhân phục hồi chức năng nuốt, bệnh nhân có thể tiếp tục phác đồ xạ trị bổ túc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen Chun-Ming, Lin Gau-Tyanm, Fu Yin-Chih. Complications of free radial forearm flap transfers for head and neck reconstruction (2005). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 99: p671 - 676.
2. Chien CY, Su CY, Hwang CF, et al (2006). "Ablation of advanced tongue or base of tongue cancer and reconstruction with free flap: Functional outcomes", *EJSO* 32, pp 353 – 357.
3. Deschler DG, Erman AB (2014). "Oral Cavity Cancer" in *Bailey's Head and Neck Surgery - Otolaryngology* edited by Jonas T. Johnson, 5th

Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1849-1874.

4. Girod DA, Tsue TT, Shnyder Y (2015). "Free tissue transfer" in *Cummings Otolaryngology - Head & Neck Surgery* edited by Paul W. Flint, 6th ed, Elsevier, pp 1137 - 1157.
5. Hsiao Hung - Tao, Leu Yi-Shing, Lin Chang-Ching (2003). "Tongue reconstruction with Free Radial Forearm Flap After Hemiglossectomy: A Functional Assessment". *Journal of Reconstructive Microsurgery*, Volume 19, Number 3, pp137 - 142.
6. List MA, Ritter-Sterr C, Lansky SB. A Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients. *Cancer*. 66:564 - 569, 1990.
7. Logemann JA (2005). The role of exercise programs for dysphagia patients. *Dysphagia*. 2005 Spring; 20(2): 139 - 40.
8. Moyer JS, Chepeha DB, et Teknos TN (2007). *Reconstruction of the Tongue in Oral Cancer Diagnosis, Management, and Rehabilitation* edited by John W. Werning, Thieme, pp. 200 - 208.
9. Pauloski BR (2008). "Rehabilitation of Dysphagia Following Head and Neck Cancer". *Phys Med Rehabil Clin N Am*. November; 19(4), pp 889 - 928.
10. Perry A, Frowen J (2006). "Speech and swallowing function in head and neck cancer patients: what do we know?". *CancerForum* Volume 30 Number 3 November.
11. Snoker JM, Hornig J, et Day TA (2006). "Reconstruction of Partial Glossectomy Defects" in *Oral Cavity Reconstruction* edited by Terry A. Day, pp 205 - 224.
12. Song Xiao-meng, Ye Jin-hai, Yuan Ye, et al (2010). "Radial Forearm Free Flap for Reconstruction of a Large Defect after Radical Ablation of Carcinoma of the Tongue and Floor of the Mouth: Some New Modifications". *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, Jun; 72 (2), pp 106 - 112.
13. Wein RO, Weber RS (2015). "Malignant neoplasms of the oral cavity" in *Cummings Otolaryngology - Head & Neck Surgery* edited by Paul W. Flint, 6th ed, Elsevier, pp 1359 - 1387.
14. <http://www.ucl.ac.uk/~ncr3025/roussel/codi531/oralexercise.html> truy cập ngày 30/08/2016.

KHẢO SÁT THỰC TRẠNG KIẾN THỨC THỰC HÀNH VỀ TẦM SOÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG NGƯỜI BỆNH ĐẾN KHÁM BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

NGUYỄN ĐỨC THÀNH¹, NGÔ THỊ TÍNH², TRẦN BẢO NGỌC³, NGUYỄN QUANG HƯNG⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát thực trạng, kiến thức thực hành về tầm soát ung thư cổ tử cung người bệnh đến khám tại bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên.

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 169 người bệnh đến khám bệnh ngoại trú tại Bệnh viện TW Thái Nguyên cho tất cả các chuyên khoa nội, ngoại, sản... được tiếp cận và cung cấp bộ câu hỏi tại bàn hướng dẫn tiếp đón khi làm thủ tục khám bệnh.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả, tiến cứu. Được tiến hành tại Khoa khám bệnh, Bệnh viện TW Thái Nguyên từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 3 năm 2019.

Kết quả: Tuổi trung bình bệnh nhân nghiên cứu là 39,37, có 147 người ≤ 40 , 22 người > 40 . Có 118 bệnh nhân nữ báo cáo đến khám khi có bất thường về chu kỳ kinh nguyệt chiếm (69,8%). Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng xét nghiệm Pap-smear nên bắt đầu từ 21 tuổi và sau 3 năm khi có quan hệ tuy nhiên chỉ có 73 bệnh nhân có kiến thức về vấn đề này chiếm tỉ lệ 43,2%.

Từ khóa: Kiến thức, thái độ, thực hành, tầm soát, ung thư cổ tử cung.

ABSTRACT

Objectives: Cervical cancer is the most common genital cancer and of the leading causes of death among female population. Fortunately, this cancer is preventable by screening for premalignant lesions but this is rarely provided and hardly utilized. We assessed the knowledge, attitude, practice and utilization of cervical cancer screening among women who is physical examination in Thai Nguyen National Hospital.

Materials and method: This was a cross-sectional study to evaluate the knowledge, attitude and practice of cervical cancer screening female's patient who go to hospital for physical examination. A total of 169 women were administered with questionnaires which were both self and interviewer administered. These were analysed using SPSS 22.

Results: Overall, 169 participants, average age is 39,37, there were 147 patients ≤ 40 , 22 patients > 40 . There were 118 patients responded that irregular menstruation (69,8%). Pap smear screening should start at 21 years or 3 years after sexual debut was known to only 73 participants (43,2%).

Conclusion: The knowledge, attitude and practice of patients who gone to physical examination at Thai Nguyen National hospital was intermediate level. There is an urgent need screening cervic cancer program for female patients at rural Northern mountains.

Keywords: Cervical cancer, knowledge, participants, Pap smear, screening.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là vấn đề sức khỏe rất được quan tâm hiện nay và là vấn đề thời sự có tầm quan trọng đối

với tất cả các quốc gia nói chung và ở Việt Nam nói riêng. Môi trường và các yếu tố nghề nghiệp, thói quen sinh hoạt, hoàn cảnh kinh tế xã hội và gia đình là những yếu tố có liên quan mật thiết đến sự gia

¹ ThS. ĐD. Điều dưỡng Trường Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

² TS.BS. Giám đốc TTUB - Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

³ TS.BS. Phó Giám đốc TTUB - Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên - Trưởng Bộ môn Ung thư ĐHYDTN

⁴ BSCKII. Phó Giám đốc Khoa Phẫu thuật TTUB - Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

tăng của bệnh ung thư. Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phổ biến đứng thứ hai ở phụ nữ trên thế giới, có tới 80% phụ nữ mắc bệnh tại các nước đang phát triển⁽¹⁾. Một trong những lý do dẫn đến tình trạng này là do số phụ nữ tham gia khám định kỳ để được tầm soát ung thư còn thấp, các chương trình tầm soát cũng chưa được bao phủ rộng và khi phát hiện tổn thương tiền ung thư thì cũng chưa được điều trị kịp thời đúng phác đồ và hiệu quả. Cùng với chẩn đoán, điều trị, việc dự phòng tầm soát phát hiện sớm ung thư cổ tử cung là vô cùng quan trọng và có ý nghĩa. Mặc dù tại các nước phát triển ung thư cổ tử cung thường xuyên được tầm soát tuy vậy nó vẫn đứng hàng thứ hai trong các trường hợp bệnh nhân nữ mắc bệnh ung thư tại Nigeria và ngay tại Vương Quốc Anh một nước phát triển về y học và hệ thống tầm soát ung thư sớm thì ung thư tử cung vẫn đứng thứ năm trong các loại ung thư hay gặp^[2]. Trong năm 2007, một nghiên cứu đã báo cáo rằng có tới 36,59 triệu phụ nữ ở tuổi trên 15 tuổi tại Nigeria có nguy cơ mắc bệnh ung thư cổ tử cung, tuy nhiên chỉ có 9.922 trường hợp được chẩn đoán với 8.030 trường hợp tử vong^[2,5].

Việc tìm hiểu kiến thức thực hành về tầm soát bệnh ung thư là cơ sở cho việc xây dựng, bổ sung vào nội dung kế hoạch truyền thông về phòng chống ung thư. Xuất phát từ yêu cầu thực tế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

Khảo sát thực trạng kiến thức, thái độ thực hành về phát hiện sớm ung thư cổ tử cung ở nữ viên chức cán bộ bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Tổng số bệnh nhân nữ đến khám bệnh tại phòng khám phụ sản bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

BN trên 15 tuổi.

Bệnh nhân có đủ sức khỏe.

Các BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ các trường hợp đã được xác định chẩn đoán ung thư.

Tiền sử đã điều trị bệnh ung thư.

Những bệnh nhân quá yếu, không đủ khả năng hoàn thành bảng câu hỏi phỏng vấn.

Những bệnh nhân không hợp tác, từ chối trả lời.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Cỡ mẫu

Có chủ đích, chọn toàn bộ BN đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Cách thu thập số liệu

Thực hiện phỏng vấn trực tiếp các bệnh nhân ngoại trú tới khám tại các phòng khám chuyên khoa - Khoa Khám Bệnh - Bệnh viện TW Thái Nguyên.

Công cụ

Bảng câu hỏi về kiến thức, thực hành tầm soát phát hiện sớm ung thư vú, ung thư cổ tử cung gồm 21 câu hỏi.

Bảng câu hỏi về hành chính và các yếu tố nhân khẩu học gồm 19 câu hỏi về tình trạng hôn nhân, tuổi, dân tộc...

Câu 2 đến câu 7 chia 1 - 4 điểm (không, ít, vừa, nhiều).

Một số câu hỏi như câu 1, 8, đến 16 chia làm 5 mức từ (hoàn toàn đồng ý, đồng ý, trung gian, không đồng ý, hoàn toàn không đồng ý).

Câu hỏi số 17, 19 chia làm hai mức có và không.

Câu hỏi số 20 hỏi lý do khiến bạn làm xét nghiệm pap (1: định kỳ, 2: vì có bất thường, 3 khác).

Câu hỏi số 22 bạn cảm thấy thế nào về Pap smear? (1: tiện lợi, 2: cần thiết/quan trọng, 3: sợ).

Câu 23 hỏi cách tiếp cận tốt nhất để truyền đạt thông tin về sàng lọc ung thư cổ tử cung phân loại các phương tiện truyền thông và người bệnh sẽ lựa chọn phương tiện sàng lọc tốt nhất.

Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên và được phê duyệt thông qua quyết định của Bệnh viện.

Đối tượng nghiên cứu được giải thích kỹ lưỡng và chỉ thực hiện khi có sự đồng thuận. Người nghiên cứu chỉ sử dụng các số liệu phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

Xử lý số liệu

Nhập dữ liệu và xử lý theo phần mềm SPSS 22.0, trong đó có sử dụng các thuật toán phù hợp để phân tích.

Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình	39,37 ± 9,1	
Nhóm tuổi ≤ 40	147	13
Nhóm tuổi > 40	22	87
Dân tộc Kinh	127	75,2
Có con	103	63,2
Chưa có con	60	36,8
Có con đầu lòng 20-30 tuổi	155	91,7
Có con đầu lòng trên 30 tuổi	14	8,3
Sinh con út > 35	8	4,7
Sinh con út < 35	151	95,3

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu (t)

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phương pháp sinh		
Sinh thường	77	45,5
Sinh mổ	92	54,5
Dân tộc thiểu số	40	24,8
Sinh Thành phố Thái Nguyên	135	50,18
Địa phương khác	34	49,82
Trình độ 12/12	124	73,4
Trung cấp, cao đẳng, đại học	45	26,6
Sống cùng gia đình	143	84,6
Một mình	26	14,4
Chu kì & tiền sử kinh nguyệt		
Kinh nguyệt đều	118	69,8

Thỉnh thoảng	36	21,3
Không đều	12	7,1
Tiền mãn kinh	3	1,7
Xuất hiện kinh nguyệt > 15	75	79,7
Xuất hiện kinh nguyệt < 15	94	20,3

Nhận xét: Một trăm sáu mươi chín BN được khảo sát trên 40 tuổi là 22 chiếm 13%, dưới 40 tuổi là 147 chiếm 87%. Dân tộc kinh 127 (75,2%), dân tộc thiểu số 40 (24,8%). Tuổi trung bình quần thể nghiên cứu là (39,37 ± 9,1), số bệnh nhân nữ có kinh nguyệt ko đều có tới 118 người chiếm tỉ lệ 69,8%.

Bảng 2. Đặc điểm nhóm nghiên cứu về các phương pháp tránh thai

Các phương pháp tránh thai	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bao cao su	45	26,63
Thuốc tránh thai	43	25,4
Đặt vòng	44	26
Khác	37	21,97

Nhận xét: Bảng 2 cho thấy không có sự khác biệt lớn về các biện pháp tránh thai được áp dụng trong nhóm nghiên cứu.

Bảng 3. Đặc điểm nhóm nghiên cứu về tiền sử gia đình

Tiền sử gia đình	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có mắc ung thư	74	43,7
Không mắc ung thư	95	57

Nhận xét: Bảng 3 ta nhận thấy tỉ lệ bệnh nhân nữ đến khám có tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư là 74 chiếm 43,7%.

Bảng 4. Kiến thức thực hành tầm soát ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm Pap-smear

TT	Câu hỏi	Đánh giá theo thang điểm				
		1	2	3	4	5
1	Tôi lo lắng mình mắc ung thư cổ tử cung	8 (4,7)	19 (11,2)	87 (51,5)	36 (21,3)	19 (11,2)
8	Pap smear	20 (11,8)	53 (31,4)	88 (52,1)	6 (3,6)	2 (1,2)
9	Thử nghiệm Pap smear phát	18 (10,7)	63 (37,3)	75 (44,4)	9 (5,3)	4 (2,4)
10	Sử dụng pap smear sự lan tràn dừng lại	18 (10,7)	39 (23,1)	94 (55,6)	18 (10,7)	0 (0)
11	Bạn có đồng ý rằng phát hiện sớm có thể chữa khỏi UTTC	32 (18,9)	92 (54,4)	35 (20,7)	8 (4,7)	2 (1,2)
12	Tôi không có thời gian xếp lịch pap smear	17 (10,1)	47 (27,8)	57 (33,7)	45 (26,6)	3 (1,8)
13	Tôi nghĩ rằng can thiệp pap-smear giảm sự thoải mái	2 (1,2)	29 (17,2)	82 (48,5)	43 (25,4)	13 (7,7)
14	Ps khiến tôi ngưng ngưng xấu hổ	8 (4,7)	35 (20,7)	76 (45)	49 (29)	1 (0,6)

15	PS sẽ mất nhiều thời gian của tôi	4 (2,4)	34 (20,1)	82 (48,5)	45 (26,6)	4 (2,4)
16	Tôi sợ làm PS vì nó sẽ cho các tế bào trở nên bất thường	12 (7,1)	13 (7,7)	81 (47,9)	60 (35,5)	3 (1,8)

Nhận xét: Dựa vào bảng 4 trong tất cả các câu hỏi về kiến thức thực hành tầm soát ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm Pap-Smear một tỉ lệ cao số bệnh nhân nữ trả lời mức độ trung gian (không biết) điều đó chứng tỏ rằng kiến thức thực hành tầm soát ung thư cổ tử cung còn thiếu và chưa thật sự hiểu biết kĩ cũng như có thái độ tốt thực hành tầm soát ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm này.

Bảng 5. Kiến thức thực hành tầm soát ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm Pap-smear

TT	Câu hỏi	Có				Không			
17	Bạn đã bao giờ làm thử nghiệm Pap-smear/khám phụ khoa	25 (14,8)				144 (85,2)			
18	Nếu có XN Pap cuối cùng của bạn khi	< 6T	6 - 12	1-2 năm	>2 năm	Không cần thiết	Sợ XN	Không được vì phong tục	Khác
		4 (2,3)	21 (12,4)	0	0	37 (21,8)	65 (38,4)	0	42 (25,1)
19		Đúng				Không			
	Tôi nhận được khuyến cáo từ bác sĩ về việc tôi nên làm Pap-smear	44				125			
20	Lý do khiến bạn xét nghiệm Pap-smear	Khám định kỳ				Vì có bất thường			
		37				132			
21	Bạn cảm thấy thế nào về Pap-smear	Tiện lợi		Cần thiết		Sợ			
		32 (18,9)		67 (39,6)		70 (41,5)			
22	Cách tiếp cận tốt nhất để truyền đạt thông tin sàng lọc ung thư CTCCTC	VTTH	ĐPT	Báo Chí	internet	Email	GDSK	GDSKCĐ	
		66 (39,5)	0 (0)	2 (0,1)	43 (25,7)	0(0)	4 (2,4)	54 (32,3)	

Nhận xét: Dựa vào bảng 5 ta nhận thấy 144 (85,2%) số bệnh nhân chưa làm xét nghiệm Pap-smear khi khám phụ khoa, Câu hỏi số 18 chỉ ra có 65 bệnh nhân nữ sợ làm xét nghiệm, tỉ lệ làm xét nghiệm dưới 6 tháng thấp 4 (2,3%). Câu hỏi số 20 hỏi lý do xét nghiệm thì có tới 132 bệnh nhân đến khám trả lời do có bất thường. Đa số nữ nhân viên y tế cho rằng cách tiếp cận tốt nhất để truyền đạt thông tin sàng lọc ung thư CTC là VTTH.

BÀN LUẬN

Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu: Độ tuổi trung bình của nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu là 39,37 cao nhất là 58 tuổi và nhỏ nhất là 23 tuổi. Số nhân viên nữ có kinh nguyệt ko đều có tới 118 người chiếm tỉ lệ 69,8% đây cũng là triệu chứng đầu tiên mà phụ nữ cần chú ý để có kiến thức và thái độ thực hành tốt tầm soát ung thư CTC. Tiền sử gia đình có người mắc bệnh cũng là yếu tố quan trọng cần chỉ ra cho nhóm bệnh nhân nữ nguy cơ này để tầm soát sớm 74 (43,7%). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu thực hiện bởi nhà nghiên cứu Ezem BU. Thật vậy, kiến thức thực hành tầm soát ung thư CTC nữ nhân viên y tế nói BVTWTN là thấp hơn ở các nước phát triển. Một thông tin quan trọng được tìm ra trong nghiên cứu đó là các nhân viên y tế trẻ dường như có kiến

thức, thái độ và thực hành tầm soát ung thư CTC và định kì thực hiện xét nghiệm Pap-smear là thấp. Hầu hết bệnh nhân nữ đến bệnh viện TWTN là không quan tâm tới thời gian làm xét nghiệm Pap-smear khi chỉ có 4 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 2,3% có làm xét nghiệm Pap-Smear lần cuối dưới 6 tháng, một tỉ lệ cao 65 bệnh nhân (38,4%) sợ làm xét nghiệm khi so sánh với một nghiên cứu của Nganwai et al chỉ ra hầu hết Điều dưỡng viên tại Thái Lan hiểu biết và thực hiện kiểm tra các xét nghiệm Pap-Smear đúng thời gian⁽⁶⁾. Đa số bệnh nhân cho rằng cách tiếp cận tốt nhất để truyền đạt thông tin sàng lọc ung thư CTC là VTTH.

KẾT LUẬN

Người bệnh ở các tỉnh miền núi phía Bắc khi đến Bệnh viện Trung Ương Thái nguyên khám kiểm tra sức khỏe cần được cung cấp thêm Kiến thức,

hiểu biết về ung thư CTC, thực hành tầm soát ung thư CTC thông qua các chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung mỗi năm được thực hiện không những ở tại Phòng khám Ung Bướu - Khoa Khám Bệnh - BVTWTN mà các chương trình tầm soát ung thư nên thực hiện tại cộng đồng giúp người dân có kiến thức, thái độ thực hành tầm soát ung thư CTC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Holland WW, Stewart S. Nuffield: Nuffield provincial Trust; (1990), Screening in adult women, screening in health care; pp. 155 - 172.
2. Saad Aliyu Ahmed, Kabiru Sabitu, Suleiman Hadejia Idris, Rukaiya Ahmed Knowledge, attitude and practice of cervical cancer screening among market women in Zaria, Nigeria, 2013; pp. 316 – 319.
3. Ezem BU. Awareness and uptake of cervical cancer screening in Owerri, South-Eastern Nigeria. *Ann Afr Med*, (2007); 6: 94 - 8.
4. Singh E, Seth S, Rani V, Srivastava DK. Awareness of cervical cancer screening among nursing staff in a tertiary institution of rural India. *J Gynecol Oncol*, (2012); 23: 141 - 146.
5. Udigwe GO. Knowledge, attitude and practice of cervical cancer screening (pap smear) among female nurses in Nnewi, South Eastern Nigeria. *Niger J Clin Pract*, (2006); 9: 40 - 3.
6. Rahman H1, Kar S2. Knowledge, attitudes and practice toward cervical cancer screening among Sikkimese nursing staff in India, (2015), 105 - 110.

ĐÁNH GIÁ CHĂM SÓC ĐIỀU DƯỠNG NGƯỜI BỆNH XẠ TRỊ UNG THƯ ĐẦU - CỔ TẠI KHOA XẠ TRỊ BỆNH VIỆN VINMEC TIMES CITY

BỒ THỊ MINH CHÂM¹, PHẠM THỊ QUỲNH¹, ĐOÀN TRUNG HIỆP², ĐẬU THỊ CÚC³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chăm sóc điều dưỡng người bệnh xạ trị ung thư đầu cổ tại Trung tâm Xạ trị bệnh viện Vinmec Times City.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 36 người bệnh điều trị Xạ trị vùng đầu cổ tại Trung tâm Xạ trị bệnh viện Vinmec Times City từ tháng 11/2017 đến tháng 7/2019. Phương pháp nghiên cứu tiến cứu, mô tả, cắt ngang.

Kết quả: Tỷ lệ mắc các bệnh về ung thư đầu cổ ở nam giới chiếm 60.7 %. Số người bị bệnh ở độ tuổi lao động từ 18 - 60 tuổi chiếm 72.2 %. Có đến 100% người bệnh trong nghiên cứu này viêm da do xạ trị (trong đó có 13.8 % người viêm da mức độ nặng). 94% trong tổng số 36 người xuất hiện viêm niêm mạc miệng. Không có người bệnh nào đau mức độ nặng trong quá trình điều trị. Đánh giá công tác chăm sóc điều dưỡng tại Khoa Xạ trị bệnh viện Vinmec Times City: 100% người bệnh điều trị tại Trung tâm Xạ trị của BV. Vinmec Times City đều được đánh giá đau theo thang điểm VAS và kiểm soát các tác dụng phụ hàng ngày. Mức độ đau vừa và nhiều của NB giảm từ 61.1% xuống còn 5.5% sau khi được thực hiện chăm sóc của điều dưỡng. Mức độ rất hài lòng và hài lòng của người bệnh đối với chăm sóc của điều dưỡng tại Trung tâm Xạ trị bệnh viện Vinmec Times City là 96%.

Kết luận: Công tác chăm sóc điều dưỡng là vô cùng quan trọng góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống của NB xạ trị ung thư vùng đầu cổ, tăng hiệu quả điều trị và giúp NB yên tâm, hợp tác trong quá trình điều trị.

Từ khóa: Ung thư đầu cổ, Xạ trị, chăm sóc điều dưỡng. Evaluation of nursing care for radiotherapy of head and neck cancer patients at Radiotherapy Department - Vinmec Times City International Hospital.

ABSTRACT

Objectives: Assessing care and nursing of radiotherapy for head and neck cancer at Vinmec Times City Hospital Radiation Center.

Material and methods: 36 patients treated for head and neck radiation therapy at Vinmec Times City Hospital Radiation Center from November 2017 to July 2019. Method research of description prospective and cross-section.

Results: The incidence of head and neck cancers in men accounted for 60.7%. The number of sick people at working age from 18-60 years old accounts for 72.2%. Up to 100% of patients in this study had radiation dermatitis (of which 13.8% had severe dermatitis). 94% of 36 people develop oral mucositis. No patients had severe pain during treatment. Evaluation of nursing care at the radiotherapy department at Vinmec Times City Hospital: 100% of patients treated at Vinmec Times City's radiotherapy center were assessed pain according to VAS scale and control of side effects daily. The level of moderate and high pain of NB decreased from 61.1% to 5.5% after being performed nursing care. The level of satisfaction and satisfaction of patients with nursing care at Vinmec Times City hospital radiotherapy center is 96%.

Conclusion: Nursing care is extremely important, contributing to improving the quality of life of radiotherapy for head and neck cancer, increasing treatment efficiency and helping the patient to be assured and cooperate in the treatment process.

Key words: Head and neck cancer, Radiotherapy, and nursing care.

¹ ĐD. Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² ThS.BS. Trưởng Khoa - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ Nhân viên hành chính - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đầu và cổ là một nhóm ung thư bắt nguồn từ miệng, mũi, họng, thanh quản, các xoang hoặc tuyến nước bọt. Ung thư vùng đầu cổ hiện nay là một trong những loại ung thư thường gặp, tỷ lệ mắc bệnh ngày càng gia tăng và trẻ hóa. Năm 2015, ung thư đầu và cổ đã ảnh hưởng đến hơn 5.5 triệu người trên toàn thế giới (miệng 2.4 triệu, họng 1.7 triệu và thanh quản 1.4 triệu)^[1] và nó gây hơn 379,000 ca tử vong (miệng 146,000, họng 127,400, thanh quản 105,900)^[2]. Đây là loại ung thư phổ biến thứ bảy và gây tử vong nhiều thứ chín trong các loại ung thư^[3]. Khoảng 75 % những người ung thư đầu cổ có liên quan đến rượu và thuốc lá^[4].

Xạ trị là một trong những phương pháp được ưu tiên hàng đầu được lựa chọn để điều trị cho bệnh nhân khi được chẩn đoán là ung thư đầu cổ. Hiệu quả vượt bậc mà xạ trị đã mang lại cho những NB này là không thể phủ nhận, tuy nhiên ngoài những lợi ích ấy thì xạ trị cũng gây ra các tác dụng phụ làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của NB như: Viêm niêm mạc miệng, viêm da, đau, khô miệng, viêm tuyến nước bọt... Các tác dụng phụ này đều gây ảnh hưởng đến sức khỏe, tâm lý của NB. Để góp phần nâng cao chất lượng điều trị kéo sự sống cũng như cải thiện chất lượng sống của những NB xạ trị ung thư đầu cổ thì vai trò của điều dưỡng là vô cùng quan trọng trong việc phối hợp cùng NB kiểm soát các tác dụng phụ, đồng thời cùng họ chăm sóc làm giảm thiểu các biến chứng của xạ trị gây lên. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: Đánh giá chăm sóc điều dưỡng NB xạ trị ung thư đầu cổ tại Trung tâm Xạ trị bệnh viện Vinmec Times City.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tổng số 36 NB điều trị Xạ trị vùng đầu cổ tại Trung tâm Xạ trị bệnh viện Vinmec Times City

từ tháng 11/2017 đến tháng 7/2019. Tiêu chuẩn lựa chọn: Những NB có chẩn đoán ung thư vùng đầu cổ được điều trị xạ trị tại trung tâm xạ trị bệnh viện Vinmec Times City, thông thạo tiếng Việt. Tiêu chuẩn loại trừ: Những NB suy giảm nhận thức, những NB quá nặng, những NB không đồng ý tham gia khảo sát.

Phương pháp nghiên cứu: tiến cứu, mô tả, cắt ngang

Chỉ tiêu nghiên cứu: Giới, tuổi, các yếu tố nguy cơ, giai đoạn bệnh phân theo TNM.

Các công tác chăm sóc điều dưỡng

Đánh giá toàn trạng của NB

Đánh giá mức độ viêm da và chăm sóc

Độ 0: Bình thường.

Độ 1: Ban đỏ, bong da khô.

Độ 2: Bong da ẩm ở các nếp gấp hoặc phù nề vừa phải.

Độ 3: Bong da ẩm ở các vùng da khác ngoài nếp gấp, phù nề, chảy dịch.

Độ 4: Chảy máu hoặc như các triệu chứng nhiễm khuẩn.

Đánh giá mức độ viêm niêm mạc miệng và chăm sóc

Độ 0: Bình thường.

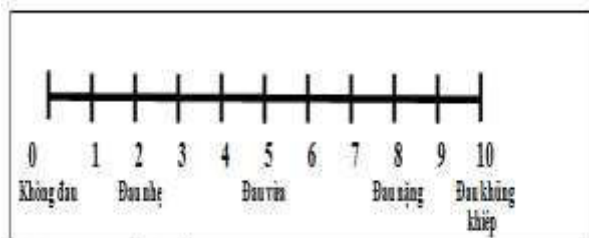
Độ 1: Đau nhẹ niêm mạc, có thể có ban đỏ.

Độ 2: Xuất hiện ban đỏ, loét, có thể không nuốt được đồ ăn rắn, đặc.

Độ 3: Loét rộng, bong tróc niêm mạc rộng, không thể nuốt được đồ ăn rắn.

Độ 4: Viêm loét rộng, không ăn uống được, đau rất nhiều.

Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS



Mức độ đau	Điểm đau theo VAS
Đau nhẹ	1-3
Đau vừa	4-6
Đau nặng	Trên 7

Hình 1. Thước hiển thị điểm đau VAS

Cải thiện tình trạng dinh dưỡng và chăm sóc tinh thần.

Đánh giá mức độ hài lòng của NB theo bộ câu hỏi PATSAT32 và tiêu chuẩn dịch vụ 28 chỉ số của hội xạ trị ung thư Hoa Kỳ ASTRO.

Kỹ thuật thu thập số liệu: Lập bộ câu hỏi, phỏng vấn từng bệnh nhân, đánh giá hằng ngày NB trước điều trị.

Xử lý số liệu: Nhập số liệu và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2010 Microsoft.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 36 bệnh nhân ung thư đầu cổ tại khoa Xạ trị bệnh viện Vinmec Times City và thu được kết quả biểu thị bằng các bảng sau:

Đặc điểm chung của nhóm người bệnh được nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm NB được nghiên cứu.

Đặc điểm chung		N	Tỷ lệ (%)
		36	100
Giới tính	Nam	24	60.7
	Nữ	12	30.3
Tuổi	Dưới 18	0	0
	Từ 18 đến 60	26	72.2
	Từ 61 trở lên	10	27.8
Giai đoạn bệnh	I	3	8.4
	II	7	19.4
	III	19	52.8
	IV	7	19.4
Sử dụng chất kích thích rượu, bia, thuốc lá...	Có	28	77.8
	Không	9	22.2

Số NB ung thư đầu cổ ở nam giới cao gấp 2 lần số người mắc bệnh ở nữ giới, kết quả này tương đương với nghiên cứu của hiệp hội Ung thư Hoa kỳ 2017^[5]. Độ tuổi thường gặp nhất là từ 18 - 60 tuổi (chiếm 72.2%). Đây là độ tuổi của những người lao động ở Việt Nam. Tỷ lệ mắc bệnh ở độ tuổi này cao làm ảnh hưởng không nhỏ đến nền kinh tế xã hội của chúng ta. Hầu hết các bệnh nhân được phát hiện bệnh khi ở giai đoạn III, IV (chiếm 72.2%) đa phần họ đều trong tâm lý lo lắng, bi quan về bệnh tật, do đó NB thường suy sụp tinh thần và thể chất. Đây là giai đoạn các điều dưỡng chăm sóc cần đặc biệt chú trọng về chăm sóc giảm nhẹ và theo dõi diễn biến tâm lý NB để kịp thời động viên, khuyến khích, chia sẻ gánh nặng bệnh tật. Cũng như trong

một nghiên cứu khác^[4] rượu hoặc thuốc lá là yếu tố nguy cơ cao đối với những bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư đầu cổ (chiếm 77.8%).

Đánh giá toàn trạng của người bệnh

Bảng 2. Đánh giá toàn trạng của NB.

Triệu chứng	N	%
Viêm da vùng chiếu xạ	36	100
Viêm niêm mạc miệng	34	94
Đau	36	100
Khô miệng	28	77.7
Sụt cân > 10% trọng lượng cơ thể	6	16.6
Nói khàn, nói khó	4	11.1

Các tác dụng phụ hay gặp chủ yếu là viêm da xạ trị, đau (chiếm 100%), viêm niêm mạc miệng (chiếm 94%). Tuy nhiên cũng có 6 NB giảm > 10% thể trọng trước điều trị, nhưng 6 NB này đều thừa cân trước điều trị nên không ảnh hưởng quá lớn đến tình trạng dinh dưỡng và liệu trình điều trị. Ít gặp NB nói khàn, nói khó (chiếm 11.1%). Qua đó cho thấy, việc chăm sóc và quản lý của điều dưỡng xạ trị là vô cùng quan trọng.

Đánh giá mức độ viêm da và hiệu quả can thiệp của Điều dưỡng

Bảng 3. Mức độ viêm da và hiệu quả can thiệp của điều dưỡng

Đánh giá mức độ viêm da	N (36)	%	
Trước can thiệp	Nhẹ	7	19.5
	Vừa	24	66.7
	Nặng	5	13.8
Can thiệp của điều dưỡng	Nhẹ	28	77.8
	Vừa	6	16.7
	Nặng	2	5.5

Ghi chú: Mức độ nhẹ là độ 0, 1. Mức độ vừa độ 2. Mức độ nặng là độ 3, 4.

Như kết quả ở trên, 100% NB bị viêm da khi thực hiện xạ trị vùng đầu cổ. Khi chưa có can thiệp của điều dưỡng, mức độ viêm da vừa và nặng chiếm 80.5%, sau khi nhận được chăm sóc từ điều dưỡng thì mức độ đó giảm xuống còn 38,9%. Kết quả này góp phần rất lớn đến hiệu quả điều trị, để NB không bị gián đoạn quá trình điều trị khi gặp phải viêm da mức độ nặng tiến triển. Hơn nữa, viêm da vùng đầu cổ ảnh hưởng không nhỏ đến vấn đề thẩm mỹ của NB. Vì vậy, chăm sóc da xạ trị là vấn

đề quan trọng trong công tác điều dưỡng tại Trung tâm Xạ trị bệnh viện Vinmec Times City.

Đánh giá mức độ viêm niêm mạc và hiệu quả can thiệp của Điều dưỡng

Bảng 4. Mức độ viêm niêm mạc miệng và hiệu quả can thiệp của điều dưỡng

Đánh giá mức độ viêm niêm mạc miệng	N (34)	%
Trước can thiệp	Nhẹ	13 38.2
	Vừa	19 52.9
	Nặng	2 5.9
Can thiệp của điều dưỡng		
Sau can thiệp	Nhẹ	25 70.6
	Vừa	8 29.4
	Nặng	0 0

Ghi chú: Mức độ nhẹ là độ 0, 1. Mức độ vừa độ 2. Mức độ nặng là độ 3, 4.

Tỷ lệ lên đến 94% NB xuất hiện viêm niêm mạc miệng trong xạ trị là kết quả mà chúng tôi thu được trong nghiên cứu này, con số này tương đương với một nghiên cứu khác của Araújo SNM năm 2015^[5]. Sau khi có can thiệp của điều dưỡng, viêm niêm mạc miệng mức độ vừa giảm từ 52.9% xuống còn 23.5%, không còn NB nào viêm niêm mạc mức độ nặng. Viêm niêm mạc miệng sẽ làm người bệnh cảm thấy đau, khó khăn khi nói hoặc không thể ăn hay nuốt được. Do đó làm ảnh hưởng đến nhu cầu cơ bản của con người, hơn nữa viêm niêm mạc miệng có nguy cơ làm nhiễm trùng khoang miệng làm người bệnh cảm thấy thiếu tự tin trong giao tiếp

khiến người bệnh mặc cảm với căn bệnh ung thư, ảnh hưởng đến tinh thần, trạng thái tâm lý của NB. Vai trò của điều dưỡng một lần nữa được khẳng định trong quá trình chăm sóc NB xạ trị ung thư vùng đầu cổ.

Bảng 5. Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS

Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS	N (36)	%
Trước can thiệp	Mức độ từ 1-3	14 38.9
	Mức độ từ 4-6	22 61.1
	Mức độ từ 7-10	0 0
Can thiệp của điều dưỡng		
Sau can thiệp	Mức độ từ 1-3	34 94.5
	Mức độ từ 4-6	2 5.5
	Mức độ từ 7-10	0 0

Không có NB nào đau ở mức độ nặng (từ 7 điểm trở lên). NB đau mức độ vừa giảm từ 61.1% xuống còn 5.5% sau khi được điều dưỡng chăm sóc, giáo dục sức khỏe về quản lý đau. Tại bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Times City, 100% NB đều được đánh giá đau khi khám hoặc điều trị, 100% NB đều được tư vấn về cách quản lý đau bằng biện pháp tâm lý hoặc bằng thuốc khi NB cảm thấy đau ở bất kể mức độ nào thông qua quy định giáo dục sức khỏe và quy định đánh giá, quản lý đau theo văn bản JCI - *chứng chỉ uy tín hàng đầu của Mỹ về thẩm định chất lượng dịch vụ y tế*. Do đó, không có NB đau ở mức độ nặng cũng là một kết quả phù hợp khi NB lựa chọn điều trị tại bệnh viện tiêu chuẩn quốc tế 5 sao.

Cải thiện tình trạng dinh dưỡng và chăm sóc tinh thần

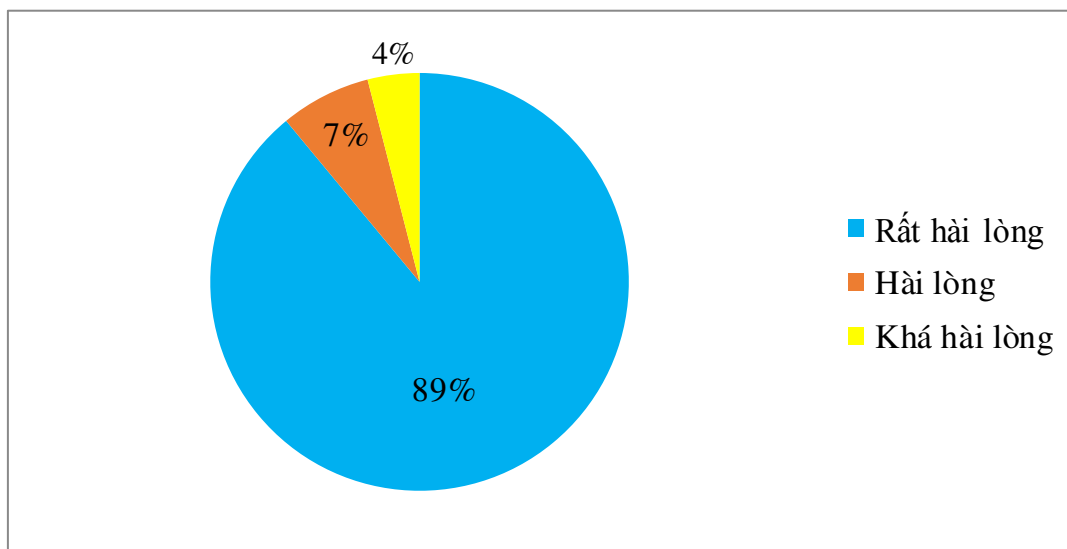
Bảng 6. Cải thiện tình trạng dinh dưỡng và chăm sóc tinh thần

Vấn đề CS	Cách tiến hành	N	%	
Cải thiện tình trạng dinh dưỡng	Giải thích cho người nhà và NB hiểu về tầm quan trọng của dinh dưỡng.	36	100	
	Hướng dẫn chế độ ăn cho NB và gia đình.	36	100	
	Cung cấp thông tin các loại sữa hàm lượng dinh dưỡng cao.	21	58.3	
	Đánh giá cân nặng theo chỉ số BMI.	BMI < 18.5	4	11.1
		BMI 18.5 – 24.9	32	88.9
Chăm sóc về tinh thần	Gần gũi, chia sẻ, động viên, an ủi người bệnh.	36	100	
	Lắng nghe ý kiến, nguyện vọng của NB để đáp ứng.	36	100	
	Giải thích tình trạng bệnh và các nguy cơ có thể gặp.	36	100	
	Chuẩn bị về mặt tư tưởng để NB đối phó với các diễn biến xấu.	31	86.1	
	Tư vấn giáo dục sức khỏe để NB yên tâm điều trị, giảm lo âu.	36	100	

Toàn bộ 100% NB đều được giải thích cụ thể về tầm quan trọng của dinh dưỡng và nhận được hướng dẫn chế độ ăn từ điều dưỡng chăm sóc. Số NB có chỉ số BMI 18.5 – 24.9 (kg/m²) chiếm 88.9%. Cải thiện tình trạng dinh dưỡng cho nhóm NB trong nghiên cứu này là vô cùng quan trọng vì nó ảnh hưởng rất nhiều đến quá trình cũng như kết quả điều trị. Nếu NB bị giảm > 10% thể trọng cơ thể so với trước khi điều trị và chỉ số BMI không nằm trong giới hạn bình thường sẽ phải dừng quá trình điều trị để đảm bảo tính chính xác về vị trí và liều chiếu xạ. 100% NB trong nghiên cứu này đều được động viên, chia sẻ và tư vấn giáo dục sức khỏe để NB yên tâm điều trị.

Mức độ hài lòng của người bệnh

Biểu đồ. Mức độ hài lòng đối với điều dưỡng chăm sóc



Có đến 96% NB hài lòng và rất hài lòng về điều dưỡng chăm sóc tại khoa Xạ trị Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City. Không có NB nào cảm thấy không hài lòng về điều dưỡng chăm sóc. Qua kết quả này cho thấy, trung tâm Xạ trị của Bệnh viện Vinmec tạo dựng nền tảng niềm tin để người bệnh yên tâm xạ trị.

KẾT LUẬN

Vai trò của điều dưỡng trong quá trình chăm sóc NB xạ trị ung thư đầu cổ là vô cùng quan trọng, góp phần cải thiện cuộc sống, nâng cao hiệu quả điều trị, đồng thời giảm bớt lo lắng, sợ hãi của NB để NB có thêm động lực để tiếp tục chiến đấu với bệnh tật. Chúng tôi hy vọng rằng, công tác chăm sóc điều dưỡng sẽ được chú trọng và hoàn thiện hơn nữa để có thể chăm sóc toàn diện cho người bệnh ung thư đầu cổ một cách tốt nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Araújo SNM, Luz MHBA, Silva GRF, Andrade EMLR, Nunes LCC, Moura RO (2015): Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. Rev. Latino-Am. Enfermagem 2015 Mar-Apr;23(2):267-74^[5].
2. American Cancer Society (2017). Cancer Facts and Figures 2017 Exit Disclaimer. Atlanta, GA:

American Cancer Society. Retrieved March 29, 2017^[5].

3. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. The Lancet Oncology 2008; 9(7):667–675.
4. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Research 1988; 48(11): 3282–3287^[4].
5. 5. Đậu Thị Cúc và CS “Nghiên cứu sự hài lòng của NB xạ trị sáu tháng đầu năm 2018 tại BV ĐKQT Vinmec Times City”. Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 5 – 2018, tr434-440.
6. Eilers J., Berger A., Peterson M. (1988): Development, testing and application of the Oral Assessment Guide. Oncology Nursing Forum 15(3): pp 325 – 330a: 1988.
7. “Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310

- diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015”^[1,2].
8. “Head and Neck Cancers”. NCI. MedlinePlus^[3].
 9. M. K. Taneja (2013): Life Style Management in Head and Neck Cancer Patients. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2013 Oct-Dec; 65 (4):289-292.

NGHIÊN CỨU NHU CẦU TƯ VẤN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ TẠI KHOA XẠ TRỊ BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMES CITY

ĐẬU THỊ CÚC¹, ĐOÀN TRUNG HIỆP², NGUYỄN VĂN ĐĂNG³, BỒ THỊ MINH CHÂM⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định, phân loại được nhu cầu cần tư vấn của người bệnh (NB) ung thư đã điều trị tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City theo bộ câu hỏi soạn sẵn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu theo phương pháp hồi cứu trên 105 NB đã điều trị xạ trị tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City từ tháng 1/2019 đến tháng 7/2019. NB được phỏng vấn bằng điện thoại về nhu cầu tư vấn, thu thập và xử lý các thông tin đã thu được từ đó đưa ra gợi ý về cách thức tư vấn phù hợp cho từng đối tượng NB.

Kết quả: Sau khi thu thập các phiếu khảo sát chúng tôi rút ra được nhu cầu tư vấn của bệnh nhân Xạ trị như sau: Phương pháp điều trị (kỹ thuật xạ trị) 100%, chi phí điều trị 100%, tư vấn tâm lý 97%, chế độ dinh dưỡng 96%, chẩn đoán 95%, thời gian điều trị 94%, thủ tục hành chính 94%, thời gian sống thêm 90%, chế độ chăm sóc 86%, ảnh hưởng tới người xung quanh 86%, máy móc trang thiết bị 86%, khả năng lây nhiễm 80%, sàng lọc ung thư cho đời sau 80%, khả năng sinh con 62%, khả năng di truyền 59%.

Kết luận: NB ung thư tại Khoa Xạ trị bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City có nhu cầu tư vấn cao về giai đoạn bệnh, chẩn đoán bệnh, thời gian sống thêm ước tính sau điều trị, phương pháp điều trị, máy móc trang thiết bị, chi phí điều trị và đặc biệt về chế độ dinh dưỡng trong khi điều trị và sau khi điều trị, qua quá trình phỏng vấn trực tiếp NB tôi nhận thấy nhu cầu về tư vấn và tiếp cận NB đúng cách của đội ngũ y tế rất quan trọng, ảnh hưởng trực tiếp đến tâm lý NB. Đội ngũ y tế cần được trang bị đầy đủ kỹ năng mềm về tư vấn bệnh lý cũng như nhu cầu an ủi động viên NB ung thư. Trong bài nghiên cứu chúng tôi có phân tích thêm về yếu tố độ tuổi, vùng miền sinh sống, khả năng tài chính, học vấn, thời gian thích hợp tư vấn để có thể phân tích đưa ra được những gợi ý sát thực hơn giúp đội ngũ y tế có thể chọn lọc ra nhu cầu tư vấn cho từng đối tượng NB đảm bảo sự hài lòng và tâm lý cho NB ung thư.

Từ khóa: Xạ trị, khám/ tư vấn, bệnh nhân ung thư, Bệnh viện ĐKQT Vinmec.

ABSTRACT

Study of cancer patients' needs for consultation at Radiotherapy Department - Vinmec Times City International Hospital

Objectives: Identify and classify the need for counseling of patients (NB) who have been treated at Vinmec Times City International General Hospital according to the prepared questionnaire.

Material and methods: The retrospective study of 105 patients treated with radiotherapy at Vinmec Times City Hospital from January 2019 to July 2019. Merchant is interviewed by phone about the need for counseling, collecting and processing the information that has been obtained, thereby giving suggestions on how to consult appropriately for each Merchant.

Results: After collecting the questionnaires, we drew the need for counseling of Radiotherapy patients as follows: Treatment method (radiotherapy technique) 100%, Treatment cost 100%, Consulting Psychology 97%, nutrition 96%, diagnose 95%, treatment time 94%, administrative procedures 94%, life time more 90%, care regimen 86%, affecting people around 86%, machines and equipment 86%, 80% contagious ability, 80%

¹ Nhân viên hành chính - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

² ThS.BS. Trưởng Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³ Bác sĩ Xạ trị - Khoa Ung Bướu và Điều trị giảm nhẹ - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

⁴ Điều dưỡng viên Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

cancer screening for later life, 62% ability to give birth, 59% genetic ability.

Conclusion: Cancer patients at the radiotherapy department at Vinmec Times City Hospital have a high need for counseling about the stage of disease, the diagnosis, the estimated life expectancy after treatment, treatments, machines and equipment, treatment costs and especially nutrition during treatment and after treatment, through the face - to - face interviews I realized the need for proper counseling and access to care by the medical team, very important, directly affecting the psychology of the brain. The medical team should be fully equipped with soft skills in pathological counseling as well as the need to comfort and encourage cancer patients. In the research, we have more analysis on factors such as age, region, financial ability, education, appropriate time of consultation to be able to analyze and give more realistic suggestions. The medical team can select the counseling needs for each patient to ensure satisfaction and psychology for cancer patients.

Keywords: Radiotherapy, consultation, Cancer patient, Vinmec International Hospital.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đang là vấn đề được quan tâm hàng đầu trên thế giới, trong 1 nghiên cứu gần đây nhất của hãng AFP ung thư đang dần chiếm vị trí hàng đầu về nguyên nhân dẫn đến tử vong của con người. Ông Gilles Deganaïs, Giáo sư danh dự tại ĐH Laval tại Quebec, thành viên của nhóm nghiên cứu nói: "Thế giới đang chứng kiến một xu hướng chuyển đổi mới về dịch tễ học trong số các loại bệnh không lây khác nhau, bệnh tim mạch không còn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong, Ông Gilles Deganaïs cho rằng khi tỉ lệ mắc bệnh tim giảm toàn cầu, ung thư có thể trở thành nguyên nhân tử vong số một toàn thế giới "chỉ trong vài thập kỷ nữa". Theo số liệu của Ghi nhận ung thư toàn cầu (GLOBOCAL) và ước tính của ghi nhận ung thư Việt Nam, hàng năm Việt Nam có hơn 126.000 ca mắc mới và khoảng 94.000 người tử vong vì ung thư^[1]. Trong xếp hạng 172 quốc gia và vùng lãnh thổ về tỷ lệ chết vì bệnh ung thư do Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) công bố tháng 5/2014, Việt Nam đứng ở vị trí 78^[2]. Cứ trung bình 2 NB ung thư thì sẽ có 1 NB được chỉ định điều trị xạ trị, chính vì vậy mà xạ trị được coi là một phương pháp phổ biến trong điều trị ung thư hiện nay. Việc điều trị về kỹ thuật, chuyên môn quan trọng, nhưng một vấn đề đang chưa được quan tâm đúng mức hiện nay là vấn đề tư vấn cho NB Ung thư, nhu cầu tư vấn của mỗi NB hoàn toàn khác nhau phụ thuộc nhiều vào độ tuổi, hiểu biết, nghề nghiệp, vùng miền sinh sống và giới tính... Nhận ra được nhu cầu đó, chúng tôi đã tiến hành thu thập một số câu hỏi phổ biến thường gặp hàng ngày khi tiếp xúc với bệnh nhân từ đó lên bộ câu hỏi có dựa trên tham vấn của một số bài nghiên cứu tại các bệnh viện lớn như bệnh viện 108, bệnh viện K Trung ương, và một số trung tâm ung thư lớn trên thế giới như Trung tâm Ung thư Singapore, Trung tâm Ung thư Parkway..., sau đó thực hiện khảo sát thực tế bằng việc phỏng vấn qua điện thoại 105 NB đã điều trị và đang điều trị tại BV. Vinmec Times City, từ đó đưa ra gợi ý cho nhân viên y tế về nhu cầu tư vấn cho các đối tượng NB khác nhau, đem lại hiệu quả điều trị cao nhất cho NB, giúp NB có tâm lý tốt, sẵn sàng hợp tác với nhân viên y tế trong quá trình điều trị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Tổng số 105 NB được chẩn đoán ung thư thông qua hội đồng hội chẩn đa chuyên khoa Tumor board, có chỉ định điều trị xạ trị tại bệnh viện Vinmec Times City từ tháng 1 đến tháng 7 năm 2019. Biết đọc biết viết, không bị rối loạn về tâm thần kinh và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp hồi cứu: Phòng vấn 105 NB đã xạ trị xong từ tháng 1/2019 đến tháng 7/2019 bằng bộ câu hỏi thiết kế sẵn. Nhân viên hành chính phỏng vấn qua điện thoại với bệnh nhân. Tích vào phiếu câu hỏi soạn sẵn và lưu tại quầy tiếp đón của khoa. 105 phiếu đã được thu thập và hoàn thành vào tháng 8 vừa qua.

Nội dung nghiên cứu

Nghiên cứu nhu cầu tư vấn của bệnh nhân xạ trị, dựa theo bộ câu hỏi được chất lọc từ nhu cầu tư vấn hàng ngày của bệnh nhân có tham khảo những bộ câu hỏi của các trung tâm lớn trên thế giới như Canadian Cancer Society, Cancer Council,...

Phương pháp xử lý số liệu

Nhập số liệu và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2010 (Microsoft).

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: Giới tính, nghề nghiệp, nhóm bệnh...

Các nhu cầu tư vấn của bệnh nhân

Phương pháp điều trị (kỹ thuật xạ trị), chi phí điều trị. Tư vấn tâm lý, chế độ dinh dưỡng, chẩn đoán, thời gian điều trị, thủ tục hành chính, thời gian sống thêm, chế độ chăm sóc, ảnh hưởng tới người xung quanh, máy móc trang thiết bị, khả năng lây nhiễm, sàng lọc ung thư cho đời sau, khả năng sinh con, khả năng di truyền.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Sau khi thu thập số liệu đánh giá từ NB xạ trị từ tháng 1 - tháng 7 năm 2019 chúng tôi đã rút ra được một số kết quả như sau:

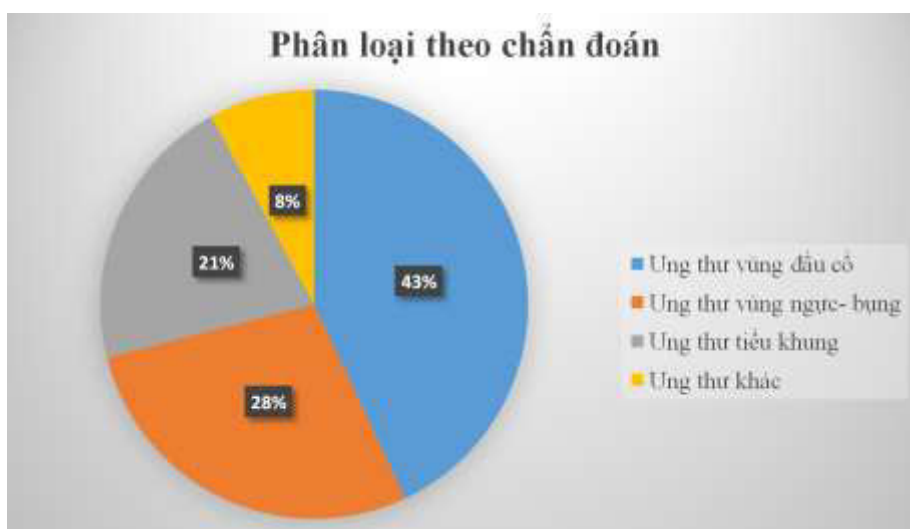
Đặc điểm chung của NB nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của NB nghiên cứu (n = 105)

	Đặc điểm	Số lượng NB	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam giới	65	62
	Nữ giới	40	38
Độ tuổi	Tuổi > 60	60	57
	Tuổi < 60	45	43
Vùng miền sinh sống	Dân tộc kinh	97	92
	Dân tộc thiểu số	8	8
	Người Hà Nội	47	45
	Địa phương khác	58	55
Nhóm bệnh	Ung thư vùng đầu cổ	45	43
	Ung thư vùng ngực- bụng	29	28
	Ung thư vùng chậu- tiểu khung	22	21
	Ung thư khác	9	8

Qua bảng số liệu trên số lượng nam giới mắc bệnh ung thư cao hơn nữ giới, khớp với số liệu công bố của Viện Nghiên cứu Phòng chống ung thư quốc gia năm 2018 tỷ lệ nam giới tử vong do ung thư ở Việt Nam đứng hàng đầu thế giới. Với hơn 142 trường hợp tử vong trong số 100.000 người. Còn tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư ở nữ giới Việt Nam đứng thứ 4 trong số 5 mức xếp hạng trên toàn cầu. Tại Vinmec theo con số thống kê của chúng tôi, tỷ lệ nam giới mắc bệnh Ung thư chiếm 65%, nữ giới 40%.

Trong tổng số 105 NB ung thư được nghiên cứu thì NB có chẩn đoán ung thư đầu cổ chiếm 43%, ngực bụng chiếm 28% , ung thư vùng chậu, tiểu khung chiếm 21%, Ung thư khác 8% (Hình 1).



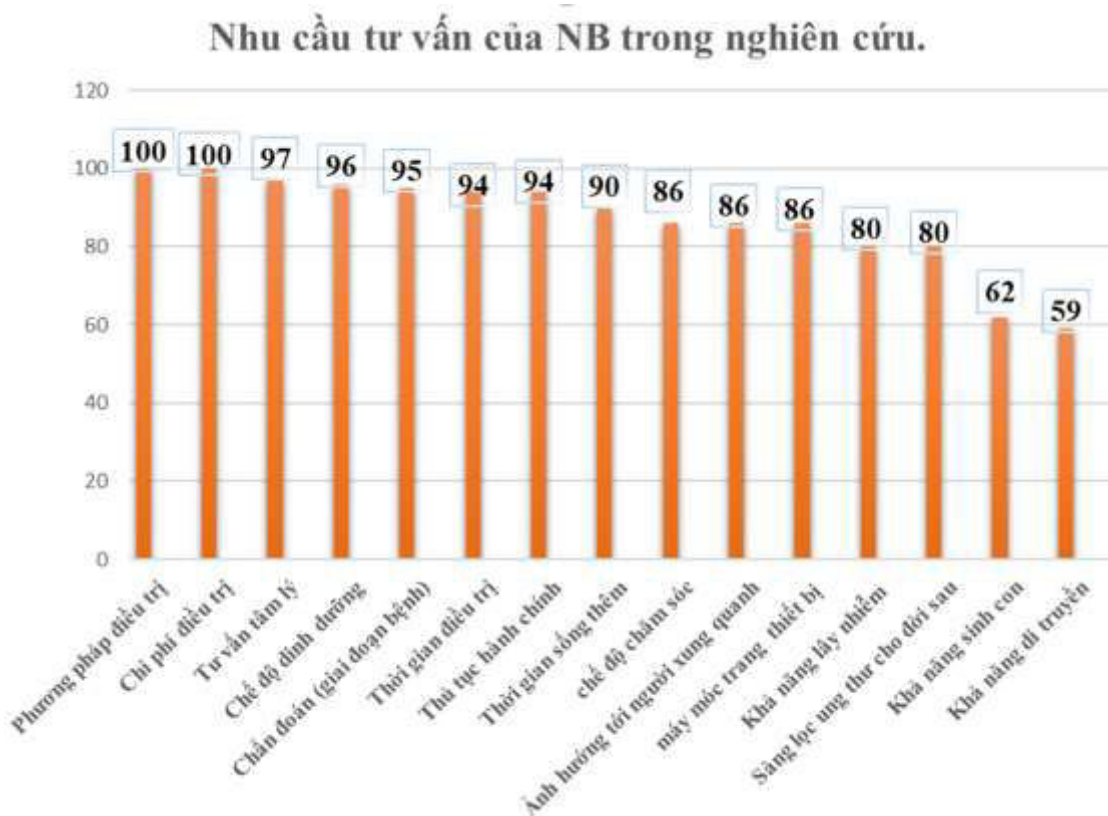
Hình 1. Biểu đồ phân loại NB theo chẩn đoán

Phổ biến nhất là các loại ung thư: Ung thư lưỡi, vòm họng, thực quản, phế quản, phổi, dạ dày, gan. Và trong quá trình phỏng vấn thì hầu như nam giới mắc bệnh ung thư về đầu cổ, ngực bụng đều có sử dụng các chất gây kích thích như: Rượu, bia, thuốc lá, thuốc Lào... làm tăng nguy cơ gây bệnh. Ngay cả khi phỏng

vấn nữ giới mắc bệnh ung thư phổi thì NB có sử dụng thuốc lá hoặc trong gia đình người chồng và con nghiện thuốc lá, thường xuyên sử dụng thuốc lá trong nhà. Tiếp theo đó là ung thư vú, cổ tử cung ở nữ giới và ung thư đại trực tràng cả ở nam giới và nữ giới. Ở nhóm NB này khi được trả lời phỏng vấn thì chủ yếu NB sống ở vùng thành thị, ô nhiễm môi trường và có chế độ dinh dưỡng không hợp lý, sử dụng quá nhiều loại thực phẩm chế biến sẵn như mì gói, xúc xích, thịt viên đông lạnh, chả cá... và thiếu chất xơ trong khẩu phần ăn. Sinh sống ở gần các khu công nghiệp lớn, có thói quen sinh hoạt tình dục không an toàn. Đây cũng được xem là nhóm nguy cơ cao làm tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư.

Nhu cầu tư vấn của NB trong nghiên cứu

Nhu cầu tư vấn về: Phương pháp điều trị (kỹ thuật xạ trị) 100%, chi phí điều trị 100%, tư vấn tâm lý 97%, chế độ dinh dưỡng 96%, chẩn đoán 95%, thời gian điều trị 94%, thủ tục hành chính 94%, thời gian sống thêm chế độ chăm sóc 90%, ảnh hưởng tới người xung quanh máy móc trang thiết bị 86%, khả năng lây nhiễm 80%, sàng lọc ung thư cho đời sau 80%, khả năng sinh con 62%, khả năng di truyền 59% (Hình 2).



Hình 2. Biểu đồ kết quả khảo sát các nội dung cần tư vấn của NB.

Kết quả này cho thấy NB ung thư rất quan tâm đến phương pháp điều trị, chi phí điều trị, tư vấn về chế độ dinh dưỡng, chẩn đoán về giai đoạn bệnh và thủ tục hành chính. Theo nghiên cứu của BV Quân Y 108 do tác giả Nguyễn Xuân Hải nghiên cứu năm 2018 thì phương pháp điều trị được quan tâm bởi 93% NB, chi phí điều trị 83% tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, khi NB được nghiên cứu tại Vinmec sẽ quan tâm hơn về chi phí điều trị do Vinmec là BV tư nhân, có giá chênh lệch so với đơn giá BHYT nhà nước, hơn nữa theo số liệu điều tra toàn quốc về gánh nặng bệnh tật ở Việt Nam, 74,3% gánh nặng bệnh tật là do các bệnh

không lây nhiễm. Trong đó ung thư là một trong 10 nguyên nhân gây gánh nặng bệnh tật hàng đầu. BN được chỉ định xạ trị sau khi đã trải qua quá trình thăm khám kỹ lưỡng, thực hiện các chỉ định cận lâm sàng, đã phẫu thuật hoặc hóa chất... và cần phải nghỉ làm để tĩnh dưỡng trong thời gian dài, vì vậy khi được chỉ định xạ trị hầu như NB đều rất quan tâm đến số tiền mình cần chi trả là bao nhiêu, và kết quả đáp ứng của xạ trị thế nào. BS càng tư vấn kỹ NB càng yên tâm và tăng khả năng đáp ứng điều trị.

Các kỹ thuật xạ trị áp dụng cho từng mặt bệnh khi bác sỹ chỉ định cũng có ảnh hưởng không nhỏ

bởi khả năng tài chính của NB. Theo số liệu khảo sát NB có khả năng tài chính tốt thường có nhu cầu tư vấn và tìm hiểu kỹ hơn về các kỹ thuật xạ trị để đưa ra sự lựa chọn dựa trên ưu điểm của từng kỹ thuật. Ở Vinmec NB được trao quyền, được lựa chọn kỹ thuật xạ trị dựa trên sự tư vấn định hướng về ưu nhược điểm và chi phí. BS có thể dựa trên chẩn đoán, giai đoạn bệnh, kết hợp với khả năng tài chính để tư vấn về kỹ thuật mà NB sử dụng để có thể đưa lại kết quả điều trị cao nhất và mang lại tâm lý thoải mái tự tin hơn cho NB.

Trong bài nghiên cứu của chúng tôi 96% NB có nhu cầu tư vấn về dinh dưỡng, trong số đó 100% NB ung thư vùng đầu mặt cổ có nhu cầu tư vấn nhất là trong quá trình điều trị Xạ trị, theo nghiên cứu về sự chăm sóc của điều dưỡng tại BV Vinmec năm 2018, NB có chẩn đoán ung thư vùng đầu mặt cổ trong quá trình điều trị xạ trị từ tuần thứ 2 sau xạ trị, nhận liều từ 18GY trở đi, NB bắt đầu gặp những tác dụng phụ của xạ trị như viêm da, viêm niêm mạc, NB sẽ gặp khó khăn trong ăn uống, cân nặng giảm sút... ở một số NB ung thư khác do tìm hiểu về đông y hoặc qua truyền miệng mà NB không ăn uống đủ chất, kiêng tinh bột, thịt đỏ... vì sợ tế bào ung thư phát triển, do đó việc tư vấn về chế độ dinh dưỡng cho NB ung thư là rất cần thiết, nếu NB được tư vấn và chăm sóc kỹ từ các nhân viên y tế như BS, điều dưỡng, KTV, hành chính... về chế độ ăn uống, vệ sinh răng miệng phù hợp thì sẽ giảm các nguy cơ ngừng xạ giữa chừng do tác dụng phụ của xạ trị, từ đó tăng hiệu quả điều trị.

Có đến 94% NB có nhu cầu tư vấn về thời gian điều trị và thủ tục hành chính, hiện nay ung thư đang có xu hướng trẻ hóa, độ tuổi mắc bệnh ung thư đang ngày càng giảm dần, NB đang trong độ tuổi lao động mắc bệnh ung thư tăng lên đồng nghĩa với việc họ đang là lao động chính trong gia đình, vì vậy việc tư vấn kỹ lưỡng về thời gian điều trị giúp NB chủ động sắp xếp thời gian để phối hợp cùng nhân viên y tế trong quá trình điều trị. Về thủ tục hành chính khi ra vào viện và tái khám định kỳ đối với NB ung thư cũng rất quan trọng, thủ tục BHYT, việc dặn dò thời gian tái khám, chế độ ăn uống trước khi tái khám, ... tuy nhiên vấn đề này vẫn chưa được quan tâm sát sao ở các BV, chúng tôi thấy rằng nên có bộ phận hành chính tiếp đón, theo dõi lịch tái khám và nhắc nhở NB tái khám định kỳ đúng hạn để kiểm soát việc tái phát và phát hiện sớm để đưa ra cách điều trị phù hợp.

Ung thư là một căn bệnh mà khi NB được thông báo mắc phải giống như một bản án tử hình, NB sẽ sốc, stress và mất hết hy vọng về việc khỏe mạnh sau khi điều trị, chính vì vậy việc tư vấn kỹ lưỡng về thời gian sống thêm, cơ hội khỏi bệnh rất quan trọng, giúp NB có thể vững vàng tâm lý và đưa ra

quyết định điều trị đúng đắn, tuân thủ phác đồ mà BS đã đưa ra để đạt được mục tiêu điều trị.

Việc tiếp nhận điều trị hóa chất hay xạ trị đều ảnh hưởng lớn đến khả năng sinh sản của NB, tư vấn về sinh sản như việc lập gia đình, quan hệ vợ chồng, bảo quản trứng, tinh trùng trước khi tiếp nhận điều trị cho NB trong độ tuổi sinh sản là vấn đề cần được quan tâm, tuy nhiên chỉ có 62% NB có nhu cầu tư vấn về vấn đề này, tương đương với 1 nghiên cứu năm 2018 của BV Quân Y 108, điều này có thể giải thích NB ung thư được nghiên cứu trong bài có độ tuổi cao (60% NB > 60 tuổi), ngoài độ tuổi sinh nở nên nhu cầu tư vấn thấp. Nhưng các nhân viên y tế cũng nên chú ý về việc tư vấn này khi tiếp nhận những NB trẻ tuổi, ở Vinmec đã tiếp nhận xạ trị cho 1 số NB trẻ tuổi (< 40 tuổi) sau khi được BS tư vấn và hướng dẫn cách bảo quản trứng và tinh trùng khiến họ rất hài lòng, họ chia sẻ: "Tư vấn của BS giúp họ có thêm niềm hy vọng sống, lập gia đình và sinh con"

Một số bệnh ung thư có yếu tố di truyền như: Ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư cổ tử cung, dạ dày, đại trực tràng,... những NB có tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư sẽ có nguy cơ cao mắc bệnh ung thư hơn, trong nghiên cứu của chúng tôi có 80% NB có nhu cầu tư vấn về việc sàng lọc ung thư cho đời sau, chính vì vậy việc tư vấn cho NB và người nhà rất quan trọng.

Nhiều NB ung thư và người nhà thường lo lắng về khả năng lây nhiễm của NB khi tiếp nhận điều trị hóa trị và xạ trị, họ thường lo lắng khi NB tiếp xúc với người nhà đặc biệt là phụ nữ mang thai và trẻ em, cũng chính vì vậy NB thường hay bị cách ly, bị cô lập... nên việc tư vấn cho người nhà, giúp họ hiểu được và động viên NB hòa nhập cùng cộng đồng, không còn cảm giác cô đơn trong cuộc chiến ung thư của bản thân.

80% NB được khảo sát quan tâm đến dự phòng bệnh ung thư họ thường đặt ra những câu hỏi nên ăn uống, sinh hoạt ra sao để tránh được bệnh ung thư, các thuốc dự phòng và các gói sàng lọc phát hiện sớm ung thư như thế nào? Nghiên cứu này giúp các BS chủ động tư vấn cho NB, và người nhà, điều này rất có ích cho xã hội, khi các cá nhân trong xã hội có ý thức chủ động phòng tránh ung thư sẽ tạo ra các thói quen tốt cho bản thân và xã hội như ăn uống, dinh dưỡng đúng đắn, thể dục thể thao tăng cường sức khỏe, từ bỏ các thói quen xấu sử dụng các chất kích thích như rượu bia, thuốc lá, thuốc Lào... chủ động kiểm tra sức khỏe định kỳ góp phần phát hiện sớm ung thư để tiếp nhận điều trị ung thư ở giai đoạn sớm.

Vấn đề tâm lý của BN ung thư cũng cần được quan tâm, NB ung thư thường có diễn biến tâm lý

phức tạp, nhiều NB bị sốc, stress khi bị chẩn đoán ung thư, có NB rơi vào trạng thái trầm cảm, mất hy vọng vào cuộc sống, tại vinmec nhân viên y tế hàng năm được đào tạo về cách giao tiếp, ứng xử, cách thông báo cho NB có chẩn đoán ung thư, cách động viên an ủi bằng hành động hoặc lời nói, ngôn ngữ cơ thể, làm sao để NB ổn định tâm lý và quyết tâm điều trị, trong bài nghiên cứu của chúng tôi có 97% NB có nhu cầu tư vấn về tâm lý, có nhu cầu được an ủi tinh thần. Điều đó cho thấy nhân viên y tế cần chú trọng đến nhu cầu này của NB, thành lập các câu lạc bộ kết nối NB ung thư, tổ chức các buổi hội thảo hướng dẫn và chăm sóc NB trước, trong và sau điều trị.

Thời điểm tư vấn

Xạ trị là một phương pháp điều trị được ứng dụng khá sớm ở Việt Nam, nhưng đến thời điểm hiện nay, xạ trị vẫn là một khái niệm khá mơ hồ cho NB, họ không hiểu về các kỹ thuật xạ trị, phương pháp điều trị, và tác dụng của xạ trị đối với căn bệnh của mình, có nhiều NB khi tiếp nhận điều trị xạ trị họ còn nhầm lẫn với điều trị hóa chất, hiện tại thông tin

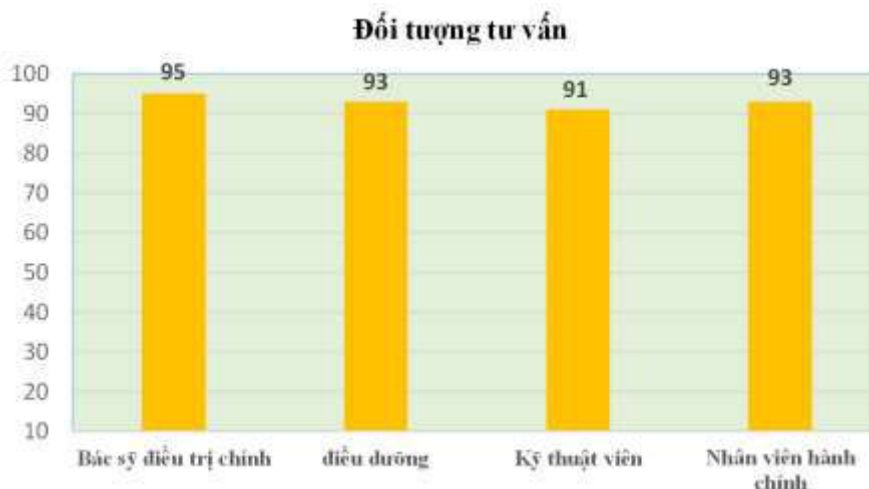
về xạ trị trên mạng xã hội chưa có nhiều, chính vì vậy nhu cầu tư vấn của bệnh nhân là rất cao, theo nghiên cứu của chúng tôi, 95% NB muốn được trao đổi giải đáp về các thắc mắc của bản thân với nhân viên y tế trước mỗi lần vào điều trị, NB ung thư có nhu cầu được tư vấn trong suốt quá trình điều trị, đặc biệt trước khi tiếp nhận điều trị, 96% NB muốn được BS điều trị chính giải thích kỹ về từng phương pháp điều trị, ưu nhược điểm, tiên lượng, tác dụng phụ không mong muốn,... Trong quá trình điều trị khi xuất hiện các tác dụng phụ không mong muốn như viêm da, viêm niêm mạc, ho, sút cân,... 100% NB muốn được tiếp nhận tư vấn ngay lập tức với nhân viên y tế để được nghe lời khuyên và hướng dẫn cách kiểm soát tác dụng phụ không mong muốn, tại các thời điểm khác, nhu cầu tư vấn và mong muốn được tiếp nhận tư vấn vẫn đạt ở mức rất cao 89%. Khi kết thúc quá trình điều trị 98% NB muốn được gặp BS điều trị chính để được tư vấn về kết quả điều trị và lịch hẹn tái khám để đánh giá hiệu quả điều trị bệnh sau quá trình điều trị.



Hình 3. Nhu cầu tư vấn của NB tại các thời điểm khác nhau

Đối tượng thực hiện tư vấn

Trong bài nghiên cứu của chúng tôi, NB mong muốn được bác sỹ điều trị chính tư vấn 95%, được điều dưỡng tư vấn 93%, KTV tư vấn 91%, hành chính khoa tiếp nhận tư vấn 93%. Đây là những nhân viên y tế tiếp xúc trực tiếp trong suốt quá trình điều trị của NB, phát hiện và xử lý kịp thời những tác dụng phụ không mong muốn của NB. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nhu cầu tư vấn của NB rất cao, chính vì vậy cần đào tạo một số nội dung cơ bản như chế độ dinh dưỡng, thủ tục hành chính, tư vấn tâm lý cho đội ngũ điều dưỡng và nhân viên hành chính khoa để có thể đáp ứng kịp thời nhu cầu tư vấn của NB. Qua đó cũng giảm tải được áp lực công việc cho BS và làm hài lòng NB.



Hình 4. Đối tượng tư vấn mà NB mong muốn

Hình thức tư vấn

Khi được hỏi về hình thức tư vấn thì 92% NB có nhu cầu tư vấn trực tiếp với nhân viên y tế, 56% NB có nhu cầu tư vấn với NB đã kết thúc điều trị, 60% NB có nhu cầu tư vấn qua tài liệu, sách, báo và internet. Trong thời đại công nghệ, NB có thể dễ dàng tiếp cận nguồn thông tin từ sách báo, internet... chính vì vậy Khoa Xạ trị BV. Vinmec đã tích cực truyền thông các thông tin hữu ích, những ca bệnh điển hình truyền cảm hứng qua trang web Vinmec.com và đăng tải nhiều thông tin hữu ích, những bộ tờ rơi về các phương pháp điều trị để người nhà và NB có thể dễ dàng tiếp cận nguồn thông tin mình cần.

KẾT LUẬN

NB ung thư có chỉ định xạ trị tại BV. Đa Khoa Quốc tế Vinmec có nhu cầu cao được nhân viên y tế tư vấn trực tiếp về chẩn đoán, phương pháp điều trị, cách chăm sóc, chế độ dinh dưỡng, chi phí xạ trị. Dựa vào từng đối tượng phân loại theo nhóm bệnh thì bài nghiên cứu gợi ý cho nhân viên y tế về cách thức tư vấn và những câu hỏi thường gặp đối với NB xạ trị, giúp nhân viên y tế chủ động hơn trong việc tư vấn, tăng mức độ hài lòng của NB, giúp NB phối hợp với nhân viên y tế trong cả quá trình điều trị để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đánh giá nhu cầu chăm sóc bệnh nhân ung thư phổi điều trị hóa chất tại Bệnh viện Đa khoa Hà Tĩnh, Lê Thị Kim Oanh, Đoàn Xuân Trường, Trần Thị Kim Phương, Võ Văn Phương
2. IAEA, Radiotherapy- what patients need to know, <https://www.iaea.org/resources/rpop/patients-and-public/radiotherapy>.
3. Khảo sát nhu cầu tư vấn của BN ung thư tại Khoa Xạ trị Xạ phẫu bệnh viện Trung ương Quân đội 108.
4. Nghiên cứu nhu cầu tư vấn của bệnh nhân ung thư tại bệnh viện 103 Nghiêm Thị Minh Châu, Nguyễn Văn Bằng.
5. Radiotherapy - Out - Patient - Satisfaction - Survey - April - 2014.
6. Phùng Trọng Nghị, Nghiêm Thị Minh Châu (2017), nghiên cứu nhận thức và nhu cầu tư vấn của người dân một số bệnh nhân ung thư thường gặp, tạp chí ung thư học Việt Nam, số 4. 2017, t35 - 40.
7. Tôn Nữ Thanh Trúc (2012), "Nâng cao chất lượng dịch vụ khám chữa bệnh tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bình Định".
8. Translation procedures for standardised quality of life questionnaires: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) approach.

ỨNG DỤNG THANG ĐIỂM BÁO ĐỘNG SỚM NEWS TRONG ĐÁNH GIÁ BỆNH NHÂN NỘI TRÚ

DƯƠNG THỊ NGỌC NHUNG¹, NGUYỄN KỶ CƯƠNG², TRẦN NỮ HOÀNG YẾN³, LÊ THỊ THU OANH⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tính ứng dụng của thang điểm NEWS tại khoa Xạ 3 Bệnh Viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh.

Phương pháp: Cắt ngang mô tả, xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2010.

Kết quả: Theo dõi bằng thang điểm NEWS trên 37 bệnh nhân phòng chăm sóc đặc biệt khoa Xạ 3 trong 5 tháng tương ứng với 46 lượt theo dõi. Hơn 80% các trường hợp theo dõi cần có sự can thiệp xử trí của bác sĩ. Và có hơn 50% các trường hợp là can thiệp đạt hiệu quả. Số bệnh nhân cần theo dõi bằng monitor chiếm đến 60.9%. Mạch, huyết áp tâm thu và SpO₂ là những chỉ số thường thay đổi báo động nhất trong những tình huống cần can thiệp theo thang điểm NEWS.

Kết luận: Thang điểm báo động sớm NEWS có tính ứng dụng cao. Tuy nhiên, cần có thêm thời gian hướng dẫn để nhân viên y tế có thể làm thuần thục hơn. Để nhân rộng việc áp dụng thang điểm NEWS thì cơ sở y tế cần trang bị thêm đầy đủ các phương tiện theo dõi bệnh nhân.

ABSTRACT

The NEWS was developed to improve the detection of and response to clinical deterioration in patients with acute illness. The original NEWS was released in 2012 and has been widely implemented across the NHS and in other healthcare settings across the world. The NEWS is based on a simple aggregate scoring system in which a score is allocated to physiological measurements, already recorded in routine practice, when patients present to, or are being monitored in hospital. Cancer patients usually have a long time of treatment and hospitalization. So we consider that the NEWS may be practical and suitable for monitored our patients. Therefore, we do this trial to have a concrete proof.

TỔNG QUAN

Đối với bệnh nhân nội trú, việc theo dõi các dấu hiệu sinh tồn là rất cần thiết để phát hiện sớm các thay đổi sinh lý, bệnh lý. Đặc biệt đối với những bệnh nhân ung thư có thời gian nằm viện kéo dài để điều trị bệnh. Các phát hiện sớm này mang lại cơ hội được điều trị sớm và đúng mức, cải thiện các nguyên nhân tử vong không do ung thư.

Thang điểm báo động sớm EWS (Early Warning Scores) được đưa vào ứng dụng từ năm 1997 với mục đích phát hiện sớm những dấu hiệu bệnh lý cấp tính ở bệnh nhân nhập viện tại Anh. Sau đó, EWS được tiếp tục hoàn thiện và chỉnh sửa thành phiên bản NEWS (National Early Warning Scores). NEWS được sử dụng rộng rãi ở các nước như Anh, Ireland, Úc, Mỹ, Phần Lan... Tại Anh,

NEWS được đánh giá là thang điểm có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất trong các thang điểm đang được áp dụng⁽¹⁾. Vậy NEWS có đặc điểm gì để được sử dụng tại các nước có nền y học phát triển?

Thang điểm NEWS được giới thiệu vào năm 2012. Thang điểm này sử dụng việc tính điểm và màu sắc để ghi nhận và cảnh báo bảy dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân: nhịp thở, SpO₂, huyết áp tâm thu, mạch, tri giác, nhiệt độ, bệnh nhân cần thở oxy. Mỗi sự thay đổi của các dấu hiệu trên đều là một chỉ điểm có giá trị để nhân viên y tế kịp thời theo dõi và phát hiện sớm những vấn đề bệnh lý của bệnh nhân. Một vài ví dụ điển hình như sau:

Mạch

Nhanh: Nhiễm trùng, giảm thể tích máu, suy tim, sốt, đau, stress.

¹ CNĐD. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² BSCKI. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS.BS. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ ĐD. Khoa Xạ 3 - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chậm: Có thể là bình thường ở một số bệnh nhân dùng thuốc (beta blocker), hạ nhiệt độ, rối loạn chức năng hệ thần kinh và block tim mạch.

Nhiệt độ

Tăng và giảm đều cho thấy bệnh diễn tiến nặng.

Huyết áp tâm thu

Tăng HA thường biểu hiện bệnh lý tim mạch. Tăng HA nghiêm trọng >200mmHg do đau, stress.

Hạ HA tâm thu gián tiếp cho thấy bệnh diễn tiến nặng: rối loạn tuần hoàn do nhiễm trùng máu, giảm thể tích tuần hoàn, suy tim, rối loạn nhịp, rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương, suy thượng thận, do thuốc hạ huyết áp.

HA tâm thu cũng cần được ghi lại, vì tăng huyết áp tâm thu là chỉ điểm cần điều trị khẩn cấp.

Nhịp thở

Tăng: Bệnh diễn tiến nặng, đau, stress, viêm phổi, viêm não, toan chuyển hóa.

Giảm: Mê, rối loạn hệ thần kinh trung ương.

Độ bão hòa Oxy (SpO₂)

Đánh giá chức năng phổi, tim mạch.

Tri giác

Áp dụng thang điểm AVPU (Alert Voice Pain Unresponsive)

Tỉnh (Alert): Phản ứng lại khi nói chuyện với bệnh nhân, mở mắt, trả lời, vận động.

Nói (Voice): Chỉ phản ứng với lời nói qua mắt.

Đau (Pain): Chỉ phản ứng với đau.

Không phản ứng (Unresponsive): Vô thức, không hoạt động mắt - tiếng nói - vận động.

Đối tượng được khuyến cáo sử dụng là tất cả các bệnh nhân (nội trú, cấp cứu). Ngoại trừ: Trẻ em dưới 16 tuổi, phụ nữ mang thai, COPD, bệnh nhân có chấn thương tủy, bệnh nhân có rối loạn ý thức, bệnh nhân từ chối theo dõi. Do những người bệnh này có những khác biệt về sinh lý, sinh lý bệnh so với những bệnh nhân khác. Điều đó sẽ ảnh hưởng đến tính chính xác của thang điểm NEWS (2).

Bảng 1. Phân điểm theo từng dấu hiệu

Dấu hiệu	3	2	1	0	1	2	3
Nhịp thở	≥48		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
SpO ₂	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Cần thở Oxy		Yes		No			
T ^m	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	
HA tâm thu	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Mạch	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Tri giác				Tỉnh			V, P, or U

The NEWS system derived from the Royal College of Physicians' NEWS(2000), and was jointly developed and tested in collaboration with the Royal College of Physicians, Royal College of Nursing, National Outreach Forum and NHS Training for Innovation.

Bảng 2. Nguy cơ theo điểm và hướng xử trí

NEWS scores	Nguy cơ lâm sàng	Xử trí
0	Thấp	Điều dưỡng theo dõi mỗi 12h
1-4		Điều dưỡng theo dõi mỗi 4-6h, báo cho Bác sĩ khi cần thiết
RED score* 3 điểm ở 1 dấu hiệu	Trung bình	Điều dưỡng báo cho Bác sĩ Đánh giá và xử trí bệnh Theo dõi mỗi 1h
5-6		
≥7	Cao	Điều dưỡng báo cấp cứu Đội cấp cứu xử trí nhanh chóng Theo dõi bệnh nhân liên tục với Monitor

Bảng 3. Bảng theo dõi NEWS (in màu)

Phiếu theo dõi bệnh nhân

0 1 2 3		TÊN	NGÀY SINH	NHẬP VIỆN		
NGÀY					NGÀY	
GIỜ					GIỜ	
Nhịp thở	≥25			3	≥25	
	21-24			2	21-24	
	12-20			1	12-20	
	9-11			0	9-11	
	≤8			3	≤8	
SpO₂	≥96			1	≥96	
	94-95			2	94-95	
	92-93			3	92-93	
	≤91			2	≤91	
Thời Oxy	Có			2	Có	
Nhiệt độ	≥39°			2	≥39°	
	38°			1	38°	
	37°			0	37°	
	36°			1	36°	
	≤35°			3	≤35°	
Huyết áp tâm thu HUYẾT ÁP	230			3	230	
	220				220	
	210				210	
	200				200	
	190				190	
	180				180	
	170				170	
	160				160	
	150				150	
	140				140	
	130				130	
	120				120	
	110			1	110	
	100			2	100	
	90			3	90	
MẠCH	>140			3	140	
	130			2	130	
	120			1	120	
	110			0	110	
	100			1	100	
	90				90	
	80				80	
	70				70	
	60				60	
	50				50	
	40			1	40	
	30			3	30	
	Tri giác	Tỉnh				Tỉnh
		G/Đ/K			3	G/Đ/K
	Glucose máu					
TỔNG					TỔNG	
Điểm đau					Điểm đau	
Nước tiểu					Nước tiểu	
Mức độ theo dõi					MĐ theo dõi	
Phối hợp theo dõi khác						

Nhận thấy tính ứng dụng cao của thang điểm NEWS, chúng tôi tiến hành đánh giá bệnh nhân tại Khoa Xạ 3 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM theo thang điểm này để bước đầu đánh giá thang điểm trong môi trường thực tiễn thực hành lâm sàng.

PHƯƠNG PHÁP - ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Cắt ngang mô tả, xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2010

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nội trú ở phòng chăm sóc đặc biệt của khoa Xạ 3.

Điều kiện loại: Trẻ em dưới 16 tuổi, phụ nữ mang thai, COPD, bệnh nhân có chấn thương tủy, bệnh nhân có rối loạn ý thức, bệnh nhân từ chối theo dõi. Do những người bệnh này có những khác biệt về sinh lý, sinh lý bệnh so với những bệnh nhân khác. Điều đó sẽ ảnh hưởng đến tính chính xác của thang điểm NEWS.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 3 đến tháng 8 năm 2019, chúng tôi thu thập được 37 bệnh nhân tương

ứng với 46 lượt theo dõi phòng chăm sóc đặc biệt khoa Xạ 3 để đánh giá theo thang điểm NEWS (những bệnh nhân có nhiều lần thay đổi chỉ số NEWS thì khi cải thiện xem như kết thúc lần đánh giá NEWS đó, những diễn biến tiếp theo xem như ghi nhận một trường hợp mới).

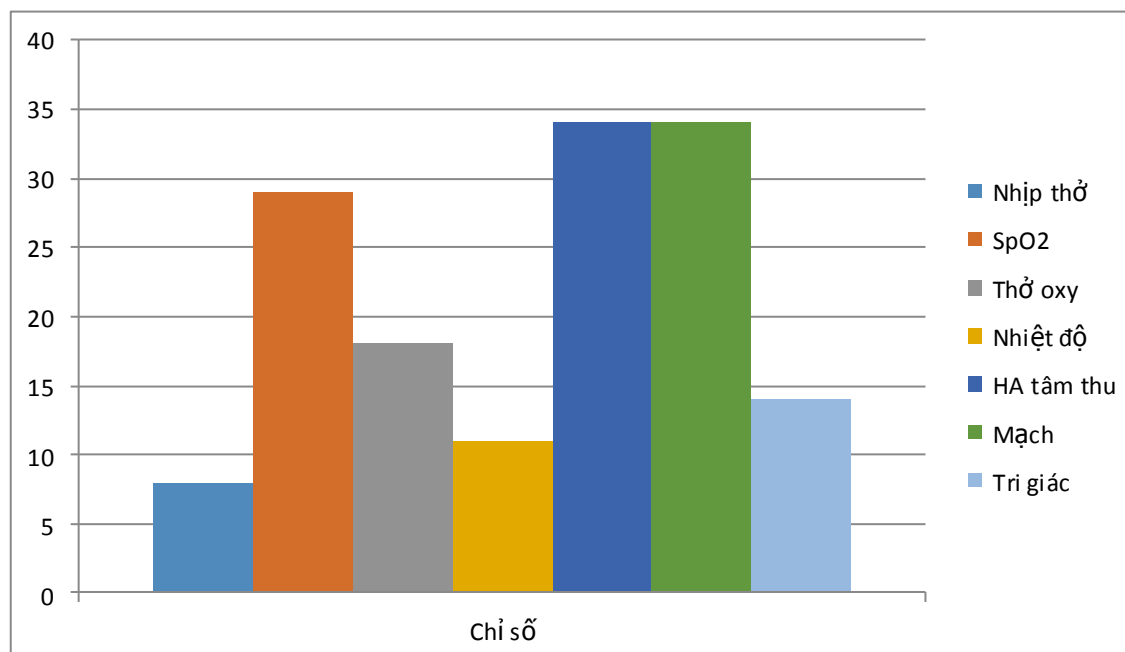
Bệnh nhân vẫn được theo dõi và chăm sóc theo những bảng đánh giá hiện hành, song song đó là được đánh giá thêm theo thang điểm NEWS.

Trong đó, hơn 80% các trường hợp theo dõi cần có sự can thiệp xử trí của bác sĩ. Và có hơn 50% các trường hợp là can thiệp đạt hiệu quả. Số bệnh nhân cần theo dõi bằng monitor chiếm đến 60.9%. Mạch, huyết áp tâm thu và SpO₂ là những chỉ số thường thay đổi báo động nhất trong những tình huống cần can thiệp theo thang điểm NEWS.

Bảng 4. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tổng số lượt theo dõi (46)	Nam		Nữ	
	33 (71.7%)		13 (28.3%)	
Tuổi	Trẻ nhất: 25			
	Lớn nhất: 87			
	Trung bình: 58			
Tình trạng bệnh ung thư	Bệnh mới: 20 (43.5%)			
	Đang điều trị: 14 (30.4%)			
	Tái phát, tiến triển: 12 (26.1%)			
Hướng điều trị bệnh lý ung thư	Điều trị đặc hiệu: 14 (30.4%)			
	Chăm sóc giảm nhẹ: 32 (69.6%)			
Thời gian theo dõi NEWS SCORE	Trung bình là 6.5 ngày			
	Trường hợp lâu nhất là 26 ngày, ít nhất là 1 ngày			
Theo dõi bằng monitor	Có		Không	
	28 (60,9%)		18 (39.1%)	
Xử trí (cần can thiệp)	Có		Không	
	37 (80.4%)		9 (19.6%)	
Kết cục	Cải thiện	Lâm sàng không đổi	Tử vong	
	25 (54.3%)	10 (21.7%)	11 (24%)	
	Nhịp thở: 8			
Chỉ số báo động	SpO ₂ : 29			
	Thờ Oxy: 18			
	Nhiệt độ: 11			
	Huyết áp tâm thu: 34			
	Mạch: 34			
	Tri giác: 14			

Biểu đồ chỉ số báo động



BÀN LUẬN

Thang điểm được đánh giá bởi các điều dưỡng trong khoa gồm: Điều dưỡng bệnh phòng, điều dưỡng trực. Thang điểm NEWS và bảng hướng dẫn được dịch từ tài liệu chính thức của NHS. Các điều dưỡng được hướng dẫn về thang điểm NEWS và bảng theo dõi. Trong quá trình thực hiện sẽ ghi lại các khó khăn thuận lợi khi áp dụng thang điểm NEWS.

Tuổi trung bình các trường hợp chúng tôi theo dõi là 58 tuổi. Phần lớn là những bệnh nhân mới phát hiện bệnh ung thư (43.5%), còn lại là những bệnh nhân đang điều trị đặc hiệu hoặc bệnh tái phát tiến triển. Do những bệnh nhân này có tình trạng bệnh kèm theo nặng hoặc bệnh lý ung thư ở giai đoạn trễ nên đa phần các bệnh nhân được hội chẩn có hướng chăm sóc giảm nhẹ (69.6%).

Thời gian theo dõi bằng thang điểm NEWS cũng rất dao động, trung bình là 6.5 ngày. Trong đó, có bệnh nhân chỉ theo dõi trong một ngày nhưng cũng có bệnh nhân phải theo dõi gần bốn tuần.

Số bệnh nhân cần theo dõi bằng monitor chiếm đến 60.9%. Đây có thể là một yếu tố gây khó khăn nếu áp dụng trên số lượng lớn bệnh nhân ở khoa lâm sàng. Cụ thể ở khoa Xạ 3 chúng tôi hiện chỉ có hai máy monitor để theo dõi liên tục cho bệnh nhân. Máy có đủ các chỉ số theo thang điểm và có thể

chỉnh giờ hẹn đo các dấu hiệu, có đèn và âm báo khi có sự thay đổi xấu của các chỉ số.

Hơn 80% các trường hợp theo dõi cần có sự can thiệp xử trí của bác sĩ. Và có hơn 50% các trường hợp là việc can thiệp đạt hiệu quả. Tuy nhiên cũng còn 21% các trường hợp bệnh nhân không có cải thiện và 24% trường hợp tử vong. Đa phần các trường hợp không cải thiện gặp ở bệnh nhân có tình trạng bệnh lý ung thư không thể can thiệp được. Ví dụ như trường hợp ung thư thanh quản tiến triển xâm lấn bít dần khí quản, bệnh nhân có tình trạng suy hô hấp, giảm SpO₂ xấu dần và suy hô hấp.

Trường hợp bệnh nhân có dấu hiệu báo động, sau đó có can thiệp và bệnh nhân cải thiện thì chúng tôi tính đó là một lượt theo dõi bằng thang điểm NEWS. Vì ý nghĩa của thang điểm NEWS là phát hiện sớm những tình huống cần can thiệp và mang lại lợi ích cho bệnh nhân.

Qua đó, chúng tôi nhận thấy mạch, huyết áp tâm thu và SpO₂ là những chỉ số thường thay đổi báo động nhất trong những tình huống cần can thiệp theo thang điểm NEWS.

Thang điểm NEWS cho phép đánh giá tình trạng bệnh nhân nội viện một cách rõ ràng, cụ thể, khách quan. Do đó hạn chế bỏ sót các trường hợp cần xử trí sớm hoặc khẩn cấp. Gián tiếp kết hợp dấu hiệu sinh tồn và tiêu chuẩn phân cấp chăm sóc bệnh nhân, cho phép đưa ra điểm số tình trạng tương ứng với chăm sóc và xử trí của điều dưỡng.

Thang điểm này dễ sử dụng nên có tính khả thi cao khi ứng dụng rộng rãi. Ngoài bốn dấu hiệu sinh tồn là mạch, huyết áp, nhiệt độ, nhịp thở được ghi nhận khi bệnh nhân nhập viện hoặc khi bệnh diễn tiến nặng, thì SpO₂ cũng được coi là dấu hiệu sinh tồn thứ năm đã được ghi nhận ở nhiều khoa lâm sàng. Thêm hai dấu hiệu: bệnh nhân cần thở oxy và tri giác là các dấu hiệu để đánh giá trên lâm sàng thì bảy dấu hiệu này có thể ghi nhận nhanh chóng và đưa ra tổng điểm cùng hướng xử trí tức thời.

Tuy nhiên, bên cạnh những lợi ích của thang điểm này thì còn một số khó khăn như: nhân viên y tế hầu hết chưa tiếp cận bảng đánh giá theo thang điểm NEWS nên cần mở lớp hướng dẫn cách đánh giá. Cần chi phí cho in màu.

KẾT LUẬN

Thang điểm báo động sớm NEWS có tính ứng dụng cao. Tuy nhiên, cần có thêm thời gian hướng dẫn để nhân viên y tế có thể làm thuần thục hơn. Để nhân rộng việc áp dụng thang điểm NEWS thì cơ sở y tế cần trang bị thêm đầy đủ các phương tiện theo dõi bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation* 2013; 84: 465 - 70.
2. Asafu-Adjaye K, Gall A. Letter to the Royal College of Physicians regarding the suitability of the National Early Warning Score in the assessment of the unwell spinal cord injury patient. *Clin Med (Lond)* 2015; 15: 406 - 7.
3. Web page:
<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
4. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.

KHẢO SÁT CÁC TRIỆU CHỨNG, KIỂM SOÁT TRIỆU CHỨNG VÀ HIỆU QUẢ KIỂM SOÁT TRIỆU CHỨNG TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN TẠI KHOA CHĂM SÓC GIẢM NHỆ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN THỊ YẾN LINH¹, BUSABA SOMJAIVONG², QUÁCH THANH KHÁNH³,
 ĐẶNG QUỲNH GIAO VŨ⁴, VŨ THÁI HỒNG KHANG⁵, HOÀNG THỊ MỘNG HUYỀN⁶,
 NGUYỄN THỊ HỒNG YẾN⁷, PHẠM THANH HUYỀN⁸

TÓM TẮT

Nghiên cứu này nhằm mục tiêu tìm hiểu những triệu chứng, các chiến lược kiểm soát triệu chứng, và hiệu quả kiểm soát triệu chứng trên bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển tại khoa chăm sóc giảm nhẹ, thông qua Mô hình kiểm soát lý triệu chứng. 120 bệnh nhân ung thư ở giai đoạn tiến triển đang điều trị tại khoa chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh được lựa chọn theo phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên có mục đích để tham gia vào chương trình nghiên cứu này. Kết quả cho thấy rằng đau là triệu chứng phổ biến nhất (83.6%) và gây phiền nhất (mean = 3.17, SD = 1.58) mà các bệnh nhân ung thư gặp phải trong giai đoạn tiến triển. Đa số các bệnh nhân đều có sử dụng nhóm thuốc giảm đau trong chiến lược kiểm soát triệu chứng có sử dụng thuốc. Đồng thời, phương pháp về tâm linh (cụ thể là cầu nguyện) là phương pháp hỗ trợ không dùng thuốc phổ biến nhất. Thêm vào đó, trên 70% bệnh nhân cho biết rằng triệu chứng của họ được kiểm soát tốt và họ hài lòng. Những kết quả trong nghiên cứu này có thể là những thông tin có ích cho cả lĩnh vực nghiên cứu lẫn lâm sàng trong vấn đề kiểm soát triệu chứng nhằm nâng cao dịch vụ chăm sóc, điều trị và chất lượng cuộc sống của các đối tượng này.

Các từ khóa: Triệu chứng, chiến lược kiểm soát triệu chứng, bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển, và chăm sóc giảm nhẹ.

ABSTRACT

This study aimed to investigate symptom experiences, symptom management strategies, and quality of life among advanced cancer patients receiving palliative care using symptom management model. A total of 120 advanced stage cancer participants receiving palliative care at an oncological hospital located in Vietnam were recruited based on purposive sample method. The results revealed that pain was the most common (83.3%) and distressing symptom (Mean = 3.17, SD = 1.58). Most patients used pain killer medication for pain management and used spiritual therapy for non-pharmacological strategy. Moreover, quality of life among patients was in moderate level. These findings would be used for baseline information in order to control symptoms and improve quality of life among Vietnamese advanced cancer patients receiving palliative care.

Keywords: Symptom experiences, symptom management strategies, quality of life, advanced cancer, palliative care.

¹ ThS.ĐD. Khoa Điều dưỡng - Kỹ thuật Y học, Trường Y Khoa Phạm Ngọc Thạch TP. HCM

² TS.ĐD. Khoa Điều dưỡng, Trường Đại học Khon Kaen, Thái Lan

³ ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ ThS.BS. Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵ BS. Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁶ ĐDCKI. Phòng Điều dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁷ CNĐD. Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁸ CNĐD. Xứ lý Nhiệm vụ Điều dưỡng Trường Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư được biết đến là một trong những căn bệnh mạn tính đứng thứ hai trong số mười bệnh mạn tính dẫn đầu về số ca tử vong trong hệ thống y tế trên thế giới. Theo thống kê của Tổ chức ung thư thế giới năm 2018, hiện nay có 18.1 ca mới mắc và 9.6 ca chết do ung thư gây ra¹. Tại Việt Nam, theo thống kê từ Tổ chức ung thư thế giới có 0.16 triệu ca mới mắc, 0.3 triệu ca hiện mắc trong 5 năm, và 0.11 triệu ca tử vong năm 2018². Trong đó 70% bệnh nhân ung thư đang trong giai đoạn tiến triển³.

Những bệnh nhân ung thư ở giai đoạn tiến triển thường gặp phải nhiều triệu chứng như đau, trầm cảm, mệt mỏi, khó thở, nôn, táo bón, khó ngủ, mệt mỏi, khô miệng, mất tập trung, cùng những triệu chứng khác⁴. Thông thường, những triệu chứng xuất hiện ở bệnh nhân thường liên quan hay ảnh hưởng tới nhau, điều này được gọi là “nhóm triệu chứng” (symptom cluster). Những triệu chứng này thường liên quan đến thực thể và tinh thần, làm bệnh nhân cảm thấy không thoải mái và làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân^{5,6}. Do đó, việc xác định mức độ gây phiền và phổ biến của triệu chứng có tác động đến việc kiểm soát triệu chứng cũng như các kết quả đầu ra. Kiểm soát triệu chứng nhằm nâng cao sự hài lòng và chất lượng cuộc sống là một trong những vai trò quan trọng trong tiếp cận toàn diện về chăm sóc giảm nhẹ cho bệnh nhân đang mắc phải những bệnh gây nguy hiểm tính mạng, đặc biệt là ung thư giai đoạn tiến triển⁷. Những chiến lược để kiểm soát triệu chứng trong chăm sóc giảm nhẹ thường được biết đến với chiến lược sử dụng thuốc và chiến lược hỗ trợ không dùng thuốc. Dù rằng có rất nhiều tài liệu nhắc về những phương pháp kiểm soát triệu chứng, nhưng sự hiệu quả của các phương pháp khi kết hợp để áp dụng trực tiếp vào thực tế vẫn còn được hiểu biết chưa nhiều. Do đó, trong giai đoạn chăm sóc giảm nhẹ, đôi khi triệu chứng vẫn chưa được kiểm soát tốt⁸.

Tại Việt Nam, những nghiên cứu thống kê tập trung vào những trải nghiệm triệu chứng của bệnh nhân, những phương pháp kiểm soát triệu chứng đang được áp dụng, cùng lúc với chất lượng cuộc sống về bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển vẫn còn ít. Mặc dù có một số nghiên cứu đánh giá về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, tuy nhiên mục đích và công cụ đánh giá khác nhau^{9,10}. Do đó, nghiên cứu này sử dụng những khái niệm chính về sự cảm nhận triệu chứng của bệnh nhân, phương pháp kiểm soát triệu chứng và kết quả đầu ra của mô hình kiểm soát triệu chứng¹¹. Sự cảm nhận triệu chứng của bệnh nhân được đánh giá qua sự phổ biến và gây phiền của triệu chứng. Phương pháp sử dụng thuốc và phương pháp hỗ trợ được dùng để

đánh giá chiến lược kiểm soát triệu chứng và sự hiệu quả trong kiểm soát triệu chứng sẽ được đo lường thông qua đánh giá về hiệu quả của kiểm soát triệu chứng.

Với những nguyên nhân đã phân tích ở trên, nghiên cứu này được hình thành với mục tiêu tìm ra những triệu chứng phổ biến và gây phiền cho bệnh nhân. Thêm vào đó nghiên cứu này cũng nhằm tìm ra những phương pháp kiểm soát triệu chứng trong chiến lược kiểm soát triệu chứng đang được sử dụng phổ biến và hiệu quả kiểm soát triệu chứng. Việc tìm hiểu về triệu chứng và những thông tin liên quan đến triệu chứng ở bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển có thể là một trong những cơ hội để phát triển thêm lĩnh vực nghiên cứu về chiến lược kiểm soát triệu chứng và giúp ích cho việc thiết kế những chiến lược hiệu quả hơn trong tương lai ở Việt Nam.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Thiết kế nghiên cứu và mẫu nghiên cứu**

Nghiên cứu này sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang bao gồm 120 bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển đang điều trị tại Khoa Chăm sóc giảm nhẹ bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam từ tháng 5 đến tháng 6 năm 2019. Điều kiện để tham gia nghiên cứu bao gồm: bệnh nhân trên 18 tuổi, được chẩn đoán với ung thư giai đoạn tiến triển, đang sử dụng dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ, có thể đọc viết tiếng Việt, thang đo hiệu suất giảm nhẹ (Palliative performance scale) trên 40%, và thang đo lường về tình trạng suy giảm chức năng nhận thức (Mini - Mental Status Examination) trên 24 điểm.

Bộ công cụ lượng giá

Bộ câu hỏi được chia ra làm 4 phần: bộ câu hỏi đặc điểm của bệnh nhân, bộ câu hỏi lượng giá về triệu chứng - phiên bản rút gọn (Memorial Symptom Assessment Scale - Short Form), bộ câu hỏi về chiến lược kiểm soát triệu chứng ở bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển, bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân (Missoula Vitas Quality of Life Index - Revised).

Bộ câu hỏi đặc điểm của bệnh nhân gồm 2 phần, cụ thể là thông tin cá nhân và thông tin về chẩn đoán với 13 mục.

Bộ câu hỏi về triệu chứng (Memorial Symptom Assessment Scale - Short Form) bao gồm 32 triệu chứng thực thể và tinh thần thường hay gặp ở bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển¹². Trong đó thang đo đánh giá triệu chứng của bảng câu hỏi bao gồm 2 đặc tính khác nhau trong cảm nhận về triệu chứng của bệnh nhân là đánh giá mức độ phổ biến và mức

độ gây phiền của triệu chứng mà bệnh nhân đang có trong 1 tuần qua.

Bộ câu hỏi về phương pháp kiểm soát triệu chứng đối với bệnh nhân ung thư giai đoạn phát triển được cải biên và phát triển bởi tác giả. Bộ câu hỏi gồm 2 phần chính, cụ thể là phần phương pháp kiểm soát triệu chứng bằng cách dùng thuốc và phương pháp hỗ trợ không dùng thuốc. Phần kiểm soát triệu chứng bằng cách dùng thuốc được khai thác trong bệnh án của bệnh nhân. Phần kiểm soát triệu chứng bằng cách hỗ trợ không dùng thuốc được khai thác bằng cách hỏi trực tiếp bệnh nhân thông qua danh sách những phương pháp hỗ trợ được sử dụng trong bệnh nhân ung thư.

Bộ câu hỏi về hiệu quả kiểm soát triệu chứng bao gồm 2 phần: hiệu quả của chiến lược kiểm soát triệu chứng do tác giả phát triển và hiệu quả triệu chứng trong chất lượng cuộc sống (Missoula Vitas Quality of Life Index - Revised). Phần câu hỏi về nhận thức của bệnh nhân về hiệu quả kiểm soát triệu chứng gồm 2 phần, bao gồm “Mức độ hiệu quả của những phương pháp kiểm soát triệu chứng với quản lý triệu chứng của bạn”, trong đó “0” là không hiệu quả, “10” là cực kì hiệu quả. Phần câu hỏi về triệu chứng của Missoula Vitas Quality of Life của Byock và các đồng nghiệp chỉ sử dụng mục triệu chứng bao gồm 5 câu hỏi dùng để tìm hiểu về sự đánh giá, sự hài lòng và tầm quan trọng của triệu chứng theo nhìn nhận của bệnh nhân¹³.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được sự đồng ý của trung tâm về đạo đức trong nghiên cứu về con người, Trường Đại học Khon Kaen, Thái Lan (Số hiệu: HE22016), cùng Phòng Chỉ đạo tuyển và Khoa Chăm sóc giảm nhẹ tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Phân tích số liệu

Các số liệu trong nghiên cứu này sử dụng phần mềm SPSS version 20 và Microsoft Exel để lưu trữ và phân tích.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm đối tượng

Theo kết quả thống kê, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 60 tuổi (20 - 92 tuổi, SD = 14), trong đó tỉ lệ nam cao hơn nữ (nam 56%, nữ 43.3%). Về học vấn, hơn một nửa đối tượng nghiên cứu có trình độ học vấn thấp hơn trình độ trung học phổ thông. Khoảng 2/3 đối tượng có thu nhập bình quân gia đình trên mức thu nhập cơ bản. Về tôn giáo, hầu hết các bệnh nhân nói rằng họ thuộc tín ngưỡng truyền thống Việt Nam (thờ phụng ông bà), và Phật giáo (51.7% và 34.2%). Trên 90% bệnh nhân đều đã kết hôn và người trong gia đình là người chăm sóc chính. Thêm vào đó, nghiên cứu này tìm ra rằng ung thư đầu mặt cổ là ung thư tiên phát phổ biến nhất (20%). Hầu hết các đối tượng đều đang ở giai đoạn 3 hoặc 4 của ung thư, đồng thời cao huyết áp là căn bệnh mạn tính kèm theo phổ biến nhất (21%).

Triệu chứng

Trung bình mỗi bệnh nhân phải sống chung với khoảng 11.3 (SD = 4.11) triệu chứng trong giai đoạn tiến triển trong phạm vi từ 2 - 20 triệu chứng. Theo nghiên cứu, 5 triệu chứng thường gặp nhất ở bệnh nhân ung thư trong giai đoạn tiến triển lần lượt là đau (83.3%), thiếu năng lượng (80.8%), “Tôi trông khác lúc trước” (63.3%), sụt cân (61.7%), và khó ngủ (60.8%). Ở tính chất khác của sự trải nghiệm triệu chứng được báo cáo bởi người bệnh, 5 triệu chứng có mức độ làm phiền cao nhất lần lượt là đau, mệt mỏi, khó nuốt, ăn không ngon và khó ngủ. (Bảng 1).

Bảng 1: Phân trăm và giá trị trung bình của triệu chứng phổ biến và gây phiền ở bệnh nhân (n = 120)

Triệu chứng	Phổ biến		Gây phiền	
	N	%	Mean	SD
Khó tập trung	51	42.5	1.08	1.76
Đau	100	83.3	3.17	1.58
Mệt mỏi/ thiếu năng lượng	97	80.8	2.98	1.38
Ho	38	31.7	1.89	2.04
Các thay đổi trên da	28	23.3	0.82	1.43
Khô miệng	38	31.7	1.26	1.35
Buồn nôn	24	20.0	2.38	1.65
Cảm thấy buồn ngủ	14	11.7	1.50	2.25

Cảm giác tê/ ngứa ran ở tay và chân	57	47.5	2.04	1.72
Khó ngủ	73	60.8	2.78	1.38
Cảm giác sưng phù	13	10.8	1.15	1.51
Vấn đề tiểu tiện	28	23.3	1.89	1.67
Nôn ói	18	15.0	2.33	2.11
Khó thở	42	35.0	2.38	1.66
Tiêu chảy	9	7.5	1.56	2.47
Đổ mồ hôi	8	6.7	2.13	1.61
Lở miệng	19	15.8	2.32	1.48
Vấn đề với hoạt động tình dục	55	45.8	0.00	0.00
Ngứa	11	9.2	1.64	1.87
Ăn không ngon	59	49.2	2.85	1.28
Chóng mặt	32	26.7	2.19	1.40
Khó nuốt	32	26.7	2.97	1.59
Thay đổi vị giác	42	35.0	2.40	1.86
Sụt cân	74	61.7	1.55	2.08
Rụng tóc	11	9.2	1.73	2.93
Táo bón	41	34.2	2.56	1.32
Phù tay/chân	19	15.8	2.42	2.03
"Tôi trông khác lúc trước"	76	63.3	1.93	2.11
Cảm thấy buồn	63	52.5	2.49	0.54
Lo lắng	62	51.7	2.45	0.60
Cảm thấy kích động/ dễ cau có	56	46.7	1.96	0.43
Cảm thấy căng thẳng/ bồn chồn	33	27.5	2.15	0.43

Chiến lược kiểm soát triệu chứng

Phương pháp kiểm soát triệu chứng có dùng thuốc: Theo thống kê, 116/120 bệnh nhân có sử dụng thuốc kiểm soát triệu chứng. Trong đó, nhóm thuốc giảm đau là nhóm thuốc quan trọng nhất được sử dụng để kiểm soát triệu chứng của bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển. Trong nhóm thuốc giảm đau tramadol + paracetamol (58.6%) và gapapentin (61.2%) được thống kê là sử dụng nhiều nhất. Theo sau đó các nhóm thuốc cũng thường được sử dụng lần lượt là nhóm thuốc giảm co thắt dạ dày (68.1%), nhóm thuốc nhuận trường (64.7%), nhóm thuốc bổ sung dinh dưỡng (19.8%) và nhóm thuốc kháng sinh (15.5%). (Bảng 2).

Bảng 2. Mô tả về số lượng và phần trăm phương pháp kiểm soát triệu chứng bằng thuốc (n = 116)

Chiến lược kiểm soát bằng thuốc	Số lượng	Phần trăm
1. Thuốc giảm đau và các thuốc hỗ trợ	116	100
Thuốc giảm đau mạnh có chất gây nghiện		
Fentanyl dạng dán	3	2.6
Morphine dạng tiêm	4	3.4
Morphine dạng uống	21	18.1
Oxycodone hydrochloride	1	0.9
Thuốc giảm đau trung bình có chất gây nghiện		
Terpin Codein	2	1.7
Tramadol + paracetamol (ultracet)	68	58.6

Các loại thuốc hỗ trợ		
Corticosteroid		
Dexamethasone	17	14.7
Methylprednisolone	22	19.0
Non-Opioids		
Diclofenac sodium	1	0.9
Adjuvant		
Gabapentin	71	61.2
2. Thuốc giảm co thắt dạ dày	79	68.1
3. Thuốc nhuận trường	75	64.7
4. Thuốc bổ sung dinh dưỡng	23	19.8
5. Kháng sinh	21	18.1

Mặc khác, thống kê cho thấy có 85 bệnh nhân có sử dụng kèm theo các phương pháp hỗ trợ. Phương pháp tâm linh (40%) và thảo dược (26.7%) là hai phương pháp được sử dụng nhiều nhất. Có 40% bệnh nhân được hỏi cho biết họ thường cầu nguyện để giữ bình tĩnh và tin vào giá trị cuộc sống. Phương pháp này có thể hỗ trợ giảm các triệu chứng về tinh thần. Trong khi đó, phương pháp thảo dược và thư giãn đứng thứ hai trong những phương pháp không dùng thuốc mà bệnh nhân sử dụng. Theo đó, thảo dược giúp tăng cường năng lượng, cải thiện giấc ngủ, hơi thở và các triệu chứng tâm lý như buồn, lo lắng, cáu gắt, hay căng thẳng; đồng thời giúp giảm đau, biếng ăn, sưng chân tay và ho. Trong khi đó, khoảng 25% bệnh nhân cho biết tập thể dục giúp họ giảm đau, khó ngủ, táo bón và tăng cường sức khỏe. Phương pháp thư giãn (xem tivi, đọc sách) cũng giúp giảm lo lắng và buồn. Tuy nhiên những hoạt động này được xem là thói quen, sở thích của bệnh nhân hơn là phương pháp được sử dụng để giảm triệu chứng. Do đó, cần phải nhấn mạnh rằng phần lớn thông tin và hiệu

quả của các phương pháp không sử dụng thuốc đến từ phía bệnh nhân.

Hiệu quả kiểm soát triệu chứng

Trong các triệu chứng, có thể thấy rõ đau là triệu chứng thường gặp và gây phiền nhất đối với bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển, cũng là triệu chứng được quan tâm nhất trong chăm sóc giảm nhẹ. Theo phản hồi từ 100 bệnh nhân có triệu chứng đau, 100% bệnh nhân cho rằng việc kiểm soát đau có hiệu quả với mức độ giảm đau hiệu quả là 5.98.

Thêm vào đó, theo thống kê được thể hiện ở bảng 3, về đặc điểm đánh giá sự hiệu quả của triệu chứng, gần 70% bệnh nhân đánh giá rằng triệu chứng của họ được kiểm soát tốt mặc dù có 46.7% bệnh nhân vẫn cảm giác mệt mỏi thường xuyên. Về đặc điểm hài lòng với triệu chứng có 80% bệnh nhân đồng ý rằng họ “chấp nhận triệu chứng hiện tại là một phần trong cuộc sống của mình”. Đồng thời, 71.7% bệnh nhân đồng ý rằng họ “hài lòng với sự kiểm soát triệu chứng hiện tại”. Về đặc điểm quan trọng, có 60.8% bệnh nhân cho rằng “Mặc dù cơ thể không thoải mái nhưng nhìn chung tôi vẫn ổn”.

Bảng 3. Sự hài lòng về kiểm soát triệu chứng của bệnh nhân

Câu hỏi	Phần trăm mức độ đồng ý				
	Hoàn toàn đồng ý	Đồng ý	Không ý kiến	Không đồng ý	Hoàn toàn không đồng ý
Triệu chứng					
Triệu chứng của tôi đã được kiểm soát tốt.	5.8	62.5	14.2	14.2	3.3
Tôi cảm thấy mệt mỏi thường xuyên.	5.0	41.7	7.5	41.7	4.2
Sau khi kiểm soát triệu chứng, tôi chấp nhận được triệu chứng gặp phải là một phần trong cuộc sống.	5.8	74.2	10.0	6.7	3.3
Tôi hài lòng với sự kiểm soát triệu chứng hiện tại.	10.0	61.7	15.0	9.2	4.2
Mặc dù cơ thể không thoải mái nhưng nhìn chung tôi vẫn ổn.	5.8	55.0	15.0	18.3	5.8

THẢO LUẬN

Nghiên cứu hiện tại đã tìm ra những triệu chứng của bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển thường gặp phải dựa trên mô hình kiểm soát triệu chứng. Bệnh nhân ung thư thường hiếm khi chỉ mắc một triệu chứng^{6,14}. Trong số 32 triệu chứng được nghiên cứu, trung bình bệnh nhân thường phải sống chung với khoảng 11 triệu chứng. Nhìn chung, triệu chứng xuất hiện cùng nhau trong ung thư giai đoạn tiến triển tạo thành những nhóm triệu chứng có quan hệ với nhau. Điều này dẫn đến triệu chứng tương tác. Những điểm tương đồng cũng được tìm thấy ở những nghiên cứu trước, chẳng hạn mức trung bình từ 11 đến 13 triệu chứng trên bệnh nhân^{15,16}. Nhờ việc hiểu được triệu chứng và nhóm triệu chứng tương tác, điều dưỡng có thể phát triển thêm các phương pháp đánh giá toàn diện và thiết lập mức độ ưu tiên cho các phương pháp chăm sóc và chữa trị, nhằm giảm thiểu số triệu chứng mà bệnh nhân mắc phải.

Cũng giống với kết quả của các nghiên cứu trước, triệu chứng quan trọng và gây phiền nhất mà bệnh nhân ung thư tiến triển thường gặp là đau^{5,17}. Đây là một kết quả quan trọng, vì nếu kiểm soát triệu chứng đau không thỏa đáng, có thể dẫn đến giảm chất lượng giấc ngủ, giảm giao tiếp xã hội, trạng thái tâm lý bất thường, tăng căng thẳng mệt mỏi và giảm khả năng vận động^{17,18}. Do đó, giảm đau được xem là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng chất lượng cuộc sống¹⁸. Báo cáo cho thấy triệu chứng này càng nghiêm trọng hơn ở giai đoạn cuối đời, chiếm tỉ lệ 70% - 90%. Ngoài ra triệu chứng đau, những triệu chứng khác như phiền muộn, thiếu năng lượng, khó nuốt, biếng ăn, và khó ngủ cũng xuất hiện nhiều ở bệnh nhân¹⁹. Một đánh giá toàn diện về những triệu chứng này sẽ làm cải thiện chiến lược kiểm soát triệu chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống cũng như chữa triệu chứng trên mỗi bệnh nhân.

Phần lớn bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển ở các nghiên cứu trước đây có biểu hiện sụt cân, chán ăn, mệt mỏi và suy nhược^{20,21}. Nghiên cứu này cũng cho thấy thiếu năng lượng, sụt cân và khó ngủ là những triệu chứng xuất hiện nhiều. Triệu chứng thiếu năng lượng, biếng ăn, khó nuốt và sụt cân là nhóm triệu chứng liên quan đến việc khó tiêu hóa qua đường miệng ở những nghiên cứu trước²². Hơn một nửa đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu này cho biết "Tôi trông khác lúc trước". Điều này có thể là kết quả của sự thay đổi cơ thể, do tác động của sụt cân, sưng phù tay chân, sự thay đổi ở da, rụng tóc,... được nêu rõ trong dữ liệu.

Phương pháp sử dụng thuốc thường dùng là thuốc giảm đau và các thuốc hỗ trợ để kiểm soát triệu chứng đau. Điều này không gây quá ngạc nhiên

vì đau chính là triệu chứng gây ảnh hưởng đến bệnh nhân quan trọng nhất trong nghiên cứu. Gabapentin, tramadol, paracetamol là các loại thuốc được sử dụng nhiều nhất. Kết quả nghiên cứu khác ở Thái Lan cho thấy phần lớn các thuốc kiểm soát đau cho bệnh nhân ung thư là các dạng khác nhau của morphine^{15,16}. Tuy nhiên, thuốc giảm đau là quan trọng nhất trong chăm sóc giảm nhẹ của kiểm soát triệu chứng ở cả hai nghiên cứu. Việc sử dụng phổ biến thuốc nhuận tràng ở nghiên cứu này có thể liên quan đến việc sử dụng opioids; bởi vì thuốc nhuận tràng là dùng để hạn chế tác dụng phụ của opioids. Điều này đồng nhất với phương châm của phương pháp sử dụng thuốc ở Việt Nam, đó là chú trọng vào thuốc giảm đau, đặc biệt là opioids³. Khi xem xét sử dụng phương pháp không sử dụng thuốc, bệnh nhân thường kết hợp nhiều phương pháp cùng lúc. Phương pháp tâm linh và phương pháp thảo dược là hai phương pháp được sử dụng nhiều nhất theo nghiên cứu của chúng tôi và tương tự với kết quả của các nghiên cứu trước^{16,23}. Tâm linh là một trong những nhu cầu quan trọng nhất của bệnh nhân ung thư ở Việt Nam³. Cầu nguyện là liệu pháp tâm linh được sử dụng nhiều bởi vì thực hiện đơn giản và không tốn kém. Nhìn chung, phần lớn dịch vụ y tế chú trọng vào tư vấn, thuốc men, và hỗ trợ tâm lý, đồng thời có thể kết hợp thêm một số phương pháp không sử dụng thuốc để kiểm soát tác động của ung thư. Điều này có thể giúp giảm đau và các triệu chứng khác với cũng như giảm liều lượng sử dụng thuốc²⁴.

Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy hiệu quả trong kiểm soát triệu chứng của bệnh nhân rất tốt. Trên 70% bệnh nhân cho rằng triệu chứng của họ được kiểm soát tốt và họ hài lòng với những phương pháp kiểm soát triệu chứng hiện tại. Về việc gần 50% bệnh nhân cho rằng họ vẫn mệt mỏi và cảm thấy mất niềm vui cuộc sống tác giả tin rằng việc đánh giá hiệu quả của kiểm soát triệu chứng dựa trên chất lượng cuộc sống là một khái niệm mang tính khái quát, áp dụng trên các bệnh nhân giai đoạn cuối, từ khi mà họ bắt đầu đối mặt với bệnh hiểm nghèo, quá trình trải nghiệm sự suy giảm chức năng cơ thể, sự tiến triển của bệnh tật, đồng thời cùng với từng giai đoạn khác nhau của từng cá nhân khi tham gia vào chương trình chăm sóc giảm nhẹ. Kết quả nghiên cứu nhận thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa tuổi tác, nghề nghiệp, thu nhập, giáo dục, giai đoạn bệnh, và chất lượng cuộc sống về triệu chứng ở bệnh nhân. Phần lớn bệnh nhân trong độ tuổi lao động từ độ tuổi 40 đến 60, không thể tiếp tục làm việc. Tuy nhiên khi đối mặt với bệnh tật và triệu chứng, điều này không chỉ giảm nguồn thu nhập gia đình, mà còn tăng gánh nặng tài chính. Đây có thể là nguyên nhân dẫn đến việc phần lớn bệnh nhân không thỏa mãn với tình trạng sức khỏe của bản

thân. Có thể đây là lý do khiến họ cảm thấy rằng “cơ thể không thoải mái không làm tôi tận hưởng niềm vui của cuộc sống”. Hơn nữa, phần lớn bệnh nhân không có đủ kiến thức về tình trạng bệnh của mình và cảm thấy hoang mang về tình trạng của bản thân. Họ không chỉ mong ước kiểm soát triệu chứng được kiểm soát có hiệu quả, mà còn bệnh tật mau chóng khỏi. Do đó, kiến thức về ung thư và dễ dàng nhận biết bệnh ung thư là điều kiện dài hạn để làm cho bệnh nhân có sức khỏe và thể chất khỏe mạnh, là điều hết sức cần thiết cho chất lượng cuộc sống tốt hơn ở bệnh nhân ung thư được nhận chăm sóc giảm nhẹ.

KẾT LUẬN

Đau là triệu chứng xuất hiện thường xuyên và gây ảnh hưởng nhất đến bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển ở Việt Nam. Điều này có thể khẳng định tại sao các phương pháp kiểm soát triệu chứng cho bệnh nhân thường tập trung vào kiểm soát triệu chứng đau. Nghiên cứu này cung cấp dữ liệu có ích về trải nghiệm triệu chứng trên bệnh nhân trong giai đoạn tiến triển, các phương pháp sử dụng thuốc, các phương pháp không sử dụng thuốc và sự hiệu quả kiểm soát triệu chứng trong chăm sóc giảm nhẹ. Do đó, nghiên cứu có thể giúp cơ sở cung cấp dịch vụ y tế cải thiện chất lượng cuộc sống và phương pháp điều trị ở bệnh nhân.

NHỮNG HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Tác giả đặt ra một số giới hạn trong nghiên cứu này. Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang; do đó, dữ liệu được thu thập một lần, trong khi đó, triệu chứng của bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển thay đổi theo thời gian và tùy theo tình trạng tiến triển của bệnh. Thêm vào đó, đặc điểm trên từng bệnh nhân trong nghiên cứu này không đồng nhất, bao gồm nhiều loại ung thư, tình trạng điều trị (nội trú, ngoại trú, chăm sóc tại nhà) và thời gian sử dụng dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ. Điều này ảnh hưởng đến kết quả của nghiên cứu.

NHỮNG KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu này cung cấp số liệu cơ bản cho các nhà nghiên cứu và thực nghiệm khác nhằm cải thiện dịch vụ y tế. Chúng tôi đề nghị 1) tạo ra một công cụ thích hợp để đánh giá và kiểm soát lý triệu chứng trên bệnh nhân, 2) áp dụng các phương pháp không sử dụng thuốc để hỗ trợ kiểm soát triệu chứng, 3) tập trung vào các triệu chứng ở báo cáo triệu chứng của bệnh nhân với các đặc điểm chung và ảnh hưởng tiêu cực đến bệnh nhân, 4) phân loại và phân tích các nhóm triệu chứng trên bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển sử dụng dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ, 5) tiến hành khảo sát nghiên cứu về tuổi thọ của bệnh nhân liên quan đến triệu chứng,

kiểm soát triệu chứng và chất lượng cuộc sống, 6) tiến hành nghiên cứu sự hiệu quả của kiểm soát triệu chứng theo từng giai đoạn của từng bệnh nhân trong thời gian lâu dài.

LỜI CẢM ƠN

Tác giả trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ từ Đại học Khon Kaen, Thái Lan và Khoa Chăm sóc giảm nhẹ, bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh. Hơn nữa, tác giả vô cùng biết ơn đến tất cả bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu, các giảng viên và nhân viên của khoa Điều Dưỡng, Đại học Khon Kaen, lời cảm ơn chân thành đến gia đình và bạn bè.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68(6): 394-424.
2. The global cancer observatory. Viet Nam. 2018. [Internet]. International Agency for research in Cancers. 2018 [cited 18 August 2019]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
3. Research Center for Rural Population and Health. Report on current situation of palliative care service provision for cancer patients in Vietnam. [Internet]. Healthbridge.ca. 2019 [cited 2010]. Available from: https://healthbridge.ca/images/uploads/library/Palliative_care_cancer_Vietnam.pdf.
4. Ripamonti C, Fusco F. Respiratory problems in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2002; 10(3): 204 - 16.
5. Tai SY, Lee CY, Wu CY, Hsieh HY, Huang JJ, Huang CT, et al. Symptom severity of patients with advanced cancer in palliative care unit: longitudinal assessments of symptoms improvement. *BMC Palliat Care*. 2016; 15: 32.
6. Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2001; 28(3): 465-70.
7. National cancer control programmes: Policies and managerial guidelines. 2002.
8. Doorenbos AZ, Given CW, Given B, Verbitsky N. Symptom experience in the last year of life

- among individuals with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 32 (5): 403 - 12.
9. Dzung Ngoc Thi Dang LNTN, Nga Thi Dang, Huy Quang Dang, Thanh Van Ta. Quality of Life in Vietnamese Gastric Cancer Patients. *BioMed Research International*. 2019.
 10. Khue PMT, V.T.; Minh, D.Q.; Quang, L.M.; Hoa, N.L. Depression and Anxiety as Key Factors Associated With Quality of Life Among Lung Cancer Patients in Hai Phong, Vietnam. *Frontiers in Psychiatry* |. 2019; 10: 1 - 7.
 11. 11. Dodd M, Janson S, Facione N, Faucett J, Froelicher ES, Humphreys J, et al. Advancing the science of symptom management. *J Adv Nurs*. 2001; 33 (5): 668 - 76.
 12. Chang V, Hwang S, Feuerman M, Kasimis B, Thaler H. The Memorial Symptom Assessment Scale Short Form (MSAS-SF). *Cancer*. 2000; 89 (5):1162 - 1171.
 13. Byock I, Merriman M. Measuring quality of life for patients with terminal illness: the Missoula-VITAS® quality of life index. *Palliative Medicine*. 1998; 12 (4): 231 - 244.
 14. Cheung WY, Barmala N, Zarinehbab S, Rodin G, Le LW, Zimmermann C. The association of physical and psychological symptom burden with time to death among palliative cancer outpatients. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 37 (3): 297 - 304.
 15. 15. Get-Kong S HS, McCorkle R, Viwatwongkasem C, Junda T, Ittichaikulthol W. . Symptom Experience, Palliative Care and Spiritual Well-Being among Thais with Advanced Cancer. *Pacific Rim International Journal of Nursing Research* [Internet]. 2010; 14 (3): 219 - 34.
 16. Pokpalagon P HS, McCorkle R, Tongprateep T, Patoomwan A, Viwatwongkasem C. Comparison of Care Strategies and Quality of Life of Advanced Cancer Patients from Four Different Palliative Care Setting. *Pacific Rim Int J Nurs Res*. 2012; 16 (4):3.
 17. Thienthong S PN, Limwattananon C, Maoleekoonpairaj S, Lertsanguansinchai P, Chavej L. Pain and quality of life of cancer patients: A multi-center study in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89(8): 1120-6.
 18. Winn PASD, A.N. Effective pain management in the long-term care setting. *J Am Med Dir Assoc*. 2004; 5(5): 342-52.
 19. Dong ST, Costa DS, Butow PN, Lovell MR, Agar M, Velikova G, et al. Symptom Clusters in Advanced Cancer Patients: An Empirical Comparison of Statistical Methods and the Impact on Quality of Life. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 51(1): 88-98.
 20. Donnelly S, Walsh D. The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol*. 1995; 22(2 Suppl 3): 67-72.
 21. Hopkinson JB CJ. Helping patients with advanced cancer live with concerns about eating: A challenge for palliative care professionals. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 31(4): 293-305.
 22. Stromgren AS SP, Goldschmidt D, Petersen MA, Pedersen L. Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 31(3):199 - 206.
 23. Taweeyanyongkul N CS, Sumdaengrit B. Symptom experience and symptom management in patients with advanced cancer receiving palliative care. *Ramathibodi Nursing Journal*. 2015; 21(1): 82 - 95.
 24. Schulmeister L, Gobel BH. Symptom management issues in oncology nursing. *Nurs Clin North Am*. 2008; 43(2): 205 - 20.

ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH TRỞ KHÁNG ĐIỆN SINH HỌC (BIA) TRONG ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ TẠI KHOA DINH DƯỠNG BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÊ THỊ THÙY TRANG¹, NGUYỄN THỊ PHƯƠNG TRÂM²,
NGUYỄN THỊ DUY KHANG², TRẦN THỊ ANH TƯỜNG³

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm bước đầu khảo sát thành phần cơ thể và góc pha ở các bệnh nhân ung thư tại Khoa Dinh Dưỡng bệnh viện Ung Bướu TP. HCM và so sánh hiệu quả của phương pháp phân tích trở kháng điện sinh học so với các phương pháp nhân trắc học đang được sử dụng.

Phương pháp: Hồi cứu mô tả loạt ca, trên 44 bệnh nhân đến khám - tư vấn dinh dưỡng tại Khoa Dinh Dưỡng bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo BMI, PG-SGA và Albumin lần lượt là 54,5%, 100% và 35,6%. Tỷ lệ chẩn đoán suy dinh dưỡng cũng khác nhau theo 3 tiêu chuẩn của ESPEN, với khả năng phát hiện suy dinh dưỡng cao nhất nếu áp dụng tiêu chí có dùng chỉ số khối không mỡ (FFMI), chiếm 66,6%. Cũng tương tự, suy mòn trong mẫu nghiên cứu khá cao với tỷ lệ dao động trong khoảng 75,8 - 90,1% tùy theo các tiêu chuẩn chẩn đoán suy mòn của tác giả Fearon, trong đó tiêu chuẩn có dùng chỉ số khối cơ xương (SMI) chiếm tỷ lệ cao nhất, 90,1%. Giá trị trung bình của khối mỡ (FM), khối không mỡ (FFM) và góc pha (PA) khá thấp, lần lượt là $7,4 \pm 3,9$ (kg), $38,6 \pm 6,9$ (kg) và $4,3^\circ \pm 0,9^\circ$. Việc đo lường nước ngoại bào giúp xác định phù một bên chi sớm hơn khám lâm sàng 5 trường hợp.

Kết luận: Phương pháp phân tích điện trở kháng sinh học (BIA) hữu ích trong việc phát hiện sớm suy dinh dưỡng, suy mòn và tình trạng ứ nước ngoại bào ở bệnh nhân ung thư.

Từ khóa: Phương pháp phân tích điện trở kháng sinh học, ung thư, dinh dưỡng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ABSTRACT

Aims: The study aims to initially assess body composition and phase angle in cancer patients at the Department of Nutrition and Dietetic in Ho Chi Minh city Oncology hospital and to compare the effectiveness of the bioelectrical impedance analysis method with the anthropometric measurements.

Methods: The retrospective case series, 44 patients were counseled nutrition at the Department of Nutrition of Ho Chi Minh city Oncology hospital.

Results: Prevalence of malnutrition according to BMI, PG-SGA and Albumin were 54.5%, 100% and 35.6%, respectively. According to the definition of ESPEN, prevalence of malnutrition is highest if FFMI is used. Similarly, basing on Fearon et al's definitions, the prevalence of cachexia is up to 90.1% with SMI. The mean value of the fat mass (FM), the fat-free mass (FFM) and the phase angle are low, accounting for 7.4 ± 3.9 (kg), 38.6 ± 6.9 (kg) and $4.3^\circ \pm 0.9^\circ$, respectively. The measurement of extracellular fluid by BIA predicted unilateral limb oedema more 5 patients. Conclusion: Bioelectrical impedance analysis (BIA) is useful for early detection of malnutrition, cachexia and extracellular fluid volume in cancer patients.

Key words: Bioelectrical impedance analysis, cancer, nutrition, Ho Chi Minh city Oncology hospital.

¹ BS. Khoa Dinh dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² CNDD. Khoa Dinh dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Dinh dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới, đang ngày càng gia tăng và trở thành gánh nặng bệnh tật cho toàn xã hội, trong đó bao gồm cả Việt Nam^[2]. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, năm 2018, ở Việt Nam có tổng số 164.671 ca ung thư mới phát hiện và 114.871 trường hợp tử vong do ung thư^[8]. Suy dinh dưỡng là tình trạng phổ biến ở bệnh nhân ung thư với tỉ lệ từ 50 đến 80% tùy thuộc vào loại ung thư và giai đoạn bệnh^[20]. Vì vậy việc đánh giá tình trạng dinh dưỡng và can thiệp dinh dưỡng có vai trò quan trọng góp phần tăng hiệu quả điều trị, thời gian sống và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư^[26]. Để đánh giá tình trạng dinh dưỡng có nhiều phương tiện, mỗi phương tiện có ưu, khuyết điểm và độ chính xác khác nhau^[25]. Hiện tại Bệnh viện Ung Bướu sử dụng chỉ số khối cơ thể (BMI) để đánh giá dinh dưỡng, nhưng đối với bệnh nhân ung thư công cụ đánh giá toàn diện chủ quan từ bệnh nhân (PG - SGA) được xem như là một công cụ chuẩn. Công cụ này đã được các nhóm thực hành dinh dưỡng ung thư của Hiệp hội Dinh dưỡng Hoa Kỳ và Hiệp hội Dinh dưỡng Úc chấp nhận làm tiêu chuẩn đánh giá dinh dưỡng cho bệnh nhân bị ung thư^[7]. Tuy PG-SGA khá toàn diện nhưng cũng có một số nhược điểm như người đánh giá công cụ này phải được đào tạo, bảng câu hỏi cần được phiên dịch chuẩn hóa theo ngôn ngữ từng quốc gia, việc đánh giá khá mất thời gian và dù sao cũng là công cụ đánh giá tình trạng dinh dưỡng một cách chủ quan. Với mong muốn có thể hỗ trợ đánh giá dinh dưỡng và tiên lượng cho bệnh nhân ung thư, có nhiều nghiên cứu về vai trò của thành phần cơ thể đã được thực hiện. Kết quả của các nghiên cứu quan sát gần đây cho thấy việc đánh giá thành phần cơ thể không chỉ giúp hỗ trợ chẩn đoán suy dinh dưỡng^[33], chẩn đoán suy mòn^[14] mà còn là là yếu tố tiên lượng đến các kết quả lâm sàng như biến chứng sau phẫu thuật^[19], độc tính hóa trị^[31] và tỷ lệ sống còn toàn bộ^[24] ở bệnh nhân ung thư. Hiện nay có nhiều công cụ để đo thành phần cơ thể, trong đó phương pháp phân tích trở kháng điện sinh học (BIA) ngày càng được sử dụng phổ biến vì tính tiện lợi, không đắt tiền và không xâm lấn. Phương pháp phân tích trở kháng điện sinh học sử dụng một dòng điện xoay chiều nhỏ truyền qua cơ thể, sau đó các tín hiệu sẽ được ghi nhận lại để đo đạc các chỉ số cơ thể như khối cơ - xương và khối mỡ, cũng như tình trạng phân phối nước giữa khoang nội và ngoài bào và góc pha (PA-Phase angle)^[18]. Góc pha là chỉ số được các nhà nghiên cứu quan tâm nhiều vì tính ứng dụng như một chỉ số cho tính toàn vẹn của màng tế bào và tính tương đối độc lập của nó với các yếu tố gây nhiễu như chỉ số khối cơ thể (BMI),

giới tính hoặc tuổi^[21]. Trong bối cảnh này, phương pháp phân tích trở kháng điện sinh học khá hữu ích trong thực hành lâm sàng để đánh giá thành phần cơ thể và góc pha, cũng như theo dõi sự thay đổi của các chỉ số đó trong quá trình điều trị cho bệnh nhân ung thư. Tuy vậy, các nghiên cứu ứng dụng phương pháp này ở bệnh nhân ung thư còn rất hiếm ở nước ta. Vì vậy chúng tôi muốn làm nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát thành phần cơ thể và góc pha ở các bệnh nhân ung thư tại Khoa Dinh Dưỡng bệnh viện Ung Bướu TP. HCM và so sánh hiệu quả của phương pháp phân tích trở kháng điện sinh học so với các phương pháp nhân trắc học đang được sử dụng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Khoa Dinh Dưỡng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Thời gian: 1/6/2019 đến 31/7/2019.

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân đến khám - tư vấn dinh dưỡng trong thời gian tiến hành nghiên cứu và không có các tiêu chuẩn loại trừ sau:

- Bệnh nhân có máy điều hòa nhịp tim bị loại trừ vì dòng điện từ thiết bị BIA có thể thay đổi hoạt động của máy điều hòa nhịp tim.
- Bệnh nhân không thể đứng vững trong khoảng 1 phút.
- Bệnh nhân mắc các bệnh tâm thần, rối loạn nhận thức, sa sút trí tuệ, mất trí nhớ.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca.

Phương pháp thu thập dữ liệu

Bệnh nhân được đo thành phần cơ thể và góc pha bằng máy Inbody 770 (Inbody Co., LTD, Seoul, Korea). Thiết bị có thang đo tích hợp và sử dụng bốn cặp điện cực bằng thép không gỉ được đặt ở mỗi tay và chân, qua đó dòng điện đi vào các chi. Thiết bị cho phép đo trở kháng phân đoạn của tay phải, tay trái, thân người, chân phải và chân trái. Dòng điện 100mA được áp dụng ở các tần số 1, 1.5, 2, 3, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 50, 75, 100, 200, 300, 500, 750 và 1000kHz. Trong nghiên cứu hiện tại, các phép đo ở 50kHz đã được sử dụng.

Các bước tiến hành đo

- Bệnh nhân mặc quần áo gọn nhẹ và loại bỏ các vật bằng kim loại (ví dụ: trang sức, chìa khóa) ra khỏi người.

- Bệnh nhân đứng chân trần lên nền máy, sao cho bàn chân khớp với phần điện cực.

- Nhập các thông tin như tên, tuổi, giới tính, chiều cao vào máy.

- Hai tay nắm vào các điện cực, sao cho ngón cái đặt lên đầu điện cực hình oval, nắm các ngón tay còn lại xung quanh.

- Duỗi thẳng tay xéo xuống dưới và cách xa thân.

- Đứng yên khoảng 1 phút để máy đo đặc các chỉ số.

Một số chỉ tiêu áp dụng trong nghiên cứu

Chẩn đoán suy dinh dưỡng dựa theo đồng thuận của ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)^[10]

Theo đồng thuận của ESPEN, suy dinh dưỡng được xác định khi:

- BMI < 18,5kg/m².

và/ hoặc

- Sụt cân (vô ý) >10% (bất kể thời gian) hay >5% (trong 3 tháng) và BMI <22kg/m² (≥70 tuổi) hay BMI < 20kg/m² (<70 tuổi).

và/ hoặc

- Sụt cân (vô ý) >10% (bất kể thời gian) hay >5% (trong 3 tháng) và FFMI < 15kg/m² (nữ) hay FFMI < 17kg/m² (nam), FFMI (Chỉ số khối không mỡ) = FFM (Khối không mỡ)/ Chiều cao².

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng dựa vào PG-SGA^[28]

PG - SGA dao động từ 0 đến 50 điểm, được chia thành các nhóm sau:

- PG - SGA ≤1 cho thấy được nuôi dưỡng tốt, tương đương PG - SGA - A.

- PG - SGA 2 - 8 cho thấy suy dinh dưỡng trung bình, tương đương PG - SGA - B.

- PG - SGA ≥9 cho thấy suy dinh dưỡng nặng, tương đương PG - SGA - C.

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng dựa vào định lượng Albumin huyết thanh^[22]

Lượng albumin <35gam/lít được coi là suy dinh dưỡng, trong đó:

- Albumin 30 - 35gam/ lít: SDD nhẹ.
- Albumin 24 - 29gam/ lít: SDD mức độ TB.
- Albumin < 24gam/ lít: SDD mức độ nặng.

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng dựa vào số lượng Lympho bào^[9]

Số lượng Lympho bào được chia thành các nhóm sau:

- Từ 1,2 - 2G/L SDD mức độ nhẹ.
- Từ 0,8 - 1,199G/L SDD mức độ vừa.
- < 0,8G/L SDD mức độ nặng.

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng dựa vào số lượng huyết sắc tố^[36]

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) (1968) chia số lượng huyết sắc tố thành các nhóm sau:

- Hemoglobin ≥120g/L (nữ) hay ≥130g/L (nam): không thiếu máu.
- Hemoglobin 110 - 119g/L (nữ) hay 110 - 129 g/L (nam): Thiếu máu nhẹ.
- Hemoglobin 80 - 109g/L: Thiếu máu trung bình.
- Hemoglobin < 80g/L: Thiếu máu nặng.

Đánh giá tình trạng suy mòn^[16]

Dựa vào tiêu chuẩn của tác giả Fearon và cộng sự, suy mòn được chẩn đoán khi:

- Sụt cân >5% trong 6 tháng khi kèm đói.

Và/ Hoặc

- Sụt cân >2% và BMI <20.

Và/ Hoặc

- Sụt cân > 2% và thiếu cơ (tức SMI<7.26 kg/m² (nam) hay SMI<5.45 kg/m² (nữ)).

- SMI (Chỉ số khối cơ xương) = SMM (Khối cơ xương) / Chiều cao².

Đánh giá tình trạng phù

Dựa vào phương pháp phân tích điện trở kháng sinh học: tính độ chênh lệch của tỉ lệ chỉ số phù giữa 2 chân hoặc 2 tay so với 1. Nếu độ chênh lệch ≥ 0,102 thì xác định có phù một bên chi^[11].

Chỉ số phù (Edema Index) = ECW (thể tích nước ngoại bào)/ TBW (tổng thể tích nước của cơ thể).

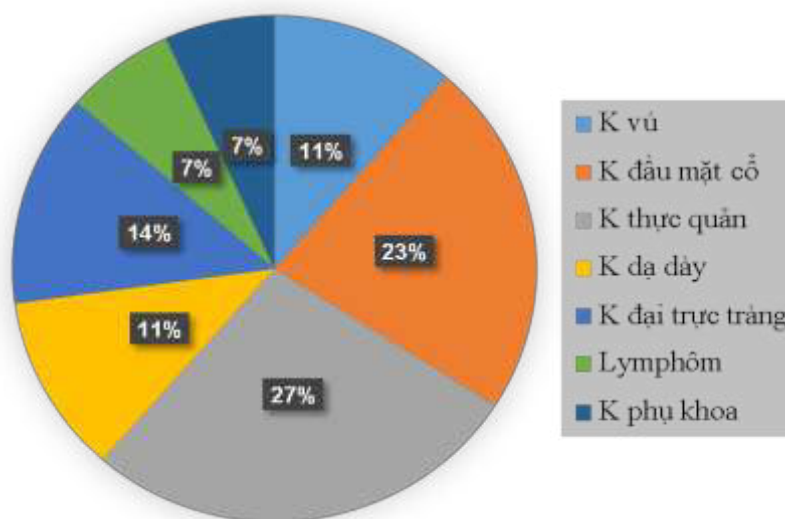
KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 44 bệnh nhân ung thư ở độ tuổi trung bình khoảng 55 tuổi, trong đó độ tuổi thấp nhất là 24 tuổi và độ tuổi cao nhất là 78 tuổi.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm	n	%
Giới tính	Nam	27	61,3
	Nữ	17	38,7
Nơi ở	Thành thị	11	25
	Nông thôn	33	75
Phương pháp điều trị ung thư	Phẫu - Hóa	12	27,3
	Xạ - Hóa	14	31,8
	Phẫu - Xạ	3	6,8
	Phẫu - Hóa - Xạ	5	11,4
	Hóa trị	6	13,6
	Xạ trị	4	9,1
Đường nuôi dưỡng	Đường miệng	28	63,6
	Qua sonde mũi - dạ dày	2	4,6
	Qua sonde mở dạ dày ra da	14	31,8

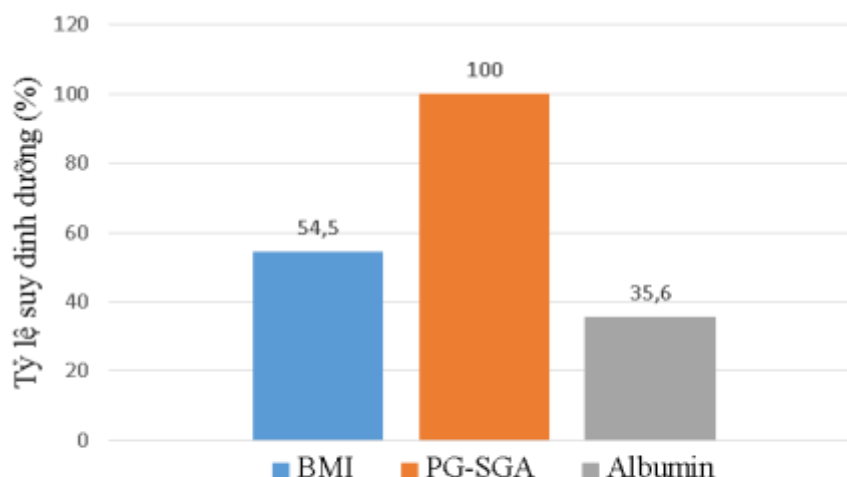


Hình 1. Tỷ lệ các loại ung thư trong mẫu nghiên cứu

Tình trạng dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Tình trạng dinh dưỡng của mẫu nghiên cứu

	Số ca (n)	Trung bình ± độ lệch chuẩn
BMI (kg/m ²)	44	18.1 ± 2.7
PG - SGA (điểm)	44	15.9 ± 5.4
Albumin (G/L)	13	36.0 ± 6.0
Lympho (G/L)	38	1.9 ± 1.6
Hemoglobin (G/dL)	38	10.5 ± 1.9



Hình 2: Tình hình suy dinh dưỡng qua các phương tiện đánh giá khác nhau

Bảng 3. Tình trạng suy dinh dưỡng của mẫu nghiên cứu theo các công cụ đánh giá khác nhau

Đặc điểm	Tiêu chuẩn đánh giá suy dinh dưỡng		n	%	
Theo ESPEN	Tiêu chuẩn 1: BMI < 18,5kg/m ²	Suy dinh dưỡng	24	54,5	
		Không suy dinh dưỡng	20	45,5	
	Tiêu chuẩn 2: Sụt cân > 10% (bất kể thời gian) hay > 5% (trong 3 tháng) Và BMI < 22 kg/m ² (≥ 70 tuổi) Hay BMI < 20kg/m ² (< 70 tuổi)	Suy dinh dưỡng	20	60,6	
		Không suy dinh dưỡng	13	39,4	
		Thiếu thông tin	11		
	Tiêu chuẩn 3: Sụt cân > 10% (bất kể thời gian) hay > 5% (trong 3 tháng) Và FFMI < 15kg/m ² (nữ) FFMI < 17kg/m ² (nam)	Suy dinh dưỡng	22	66,7	
		Không suy dinh dưỡng	11	33,3	
		Thiếu thông tin	11		
	PG - GA	A		0	0
		B		1	2.3
		C		43	97.7
Albumin	Bình thường		9	64.3	
	SDD nhẹ		1	7.1	
	SDD trung bình		3	21.4	
	SDD nặng		1	7.1	

Để đánh giá suy dinh dưỡng theo tiêu chuẩn 3 của ESPEN, ta cần đến chỉ số khối không mỡ. Nếu tính cả các trường hợp thiếu thông tin về phần trăm sụt cân, kết quả cho thấy mẫu nghiên cứu có chỉ số khối không mỡ thấp chiếm tỷ lệ khá cao, ở cả nam và nữ với tỷ lệ lần lượt là 59,3% và 76,5%.

Bảng 4. Chỉ số khối không mỡ (FFMI) của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Giới tính	Tiêu chuẩn đánh giá	n	%
FFMI (kg/m ²)	Nữ	< 17	13	76,5
		≥ 17	4	23,5
	Nam	< 15	16	59,3
		≥ 15	11	40,7

Bảng 5. Tình hình suy mòn, thiếu máu và giảm lympho bào của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		n	%	
Suy mòn	Tiêu chuẩn 1:	Suy mòn	25	75,8
	Sụt cân >5% trong 6 tháng	Không suy mòn	8	24,2
		Thiếu thông tin	11	
		Tiêu chuẩn 2:	Suy mòn	28
	Sụt cân > 2% và BMI < 20	Không suy mòn	5	15,2
		Thiếu thông tin	11	
		Tiêu chuẩn 3:	Suy mòn	30
	Sụt cân > 2% và SMI < 7.26kg/m ² (nam) hay SMI < 5.45kg/m ² (nữ)	Không suy mòn	3	9,9
		Thiếu thông tin	11	
Số lượng Lympho bào		Bình thường	14	36,8
	Thiếu hụt nhẹ	12	31,6	
	Thiếu hụt trung bình	6	15,8	
	Thiếu hụt nặng	6	15,8	
Hemoglobin	Không thiếu máu	5	13,5	
	Thiếu máu nhẹ	8	21,6	
	Thiếu máu trung bình	21	56,8	
	Thiếu máu nặng	3	8,1	

Đặc điểm thành phần cơ thể và góc pha của đối tượng nghiên cứu.

Bảng 6. Thành phần cơ thể và góc pha của mẫu nghiên cứu

	Số ca (n)	Trung bình ± độ lệch chuẩn
FFM (kg)	44	38.6 ± 6.9
FM (kg)	44	7.4 ± 3.9
ICW (L)	44	17.2 ± 3.2
ECW (L)	44	17.2 ± 2
TBW/BW (%)	44	61.8 ± 5.5
ECW/TBW (%)	44	39.3 ± 1.07
Góc pha (°)	44	4.3 ± 0.9

Bảng 7. Tình trạng phù của mẫu nghiên cứu

Phương pháp đánh giá	Đặc điểm	n
Qua khám lâm sàng	Phù một bên chân	2
	Phù một bên tay	0
Qua phương pháp phân tích điện trở kháng sinh học	Phù một bên chân	4
	Phù một bên tay	3

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 44 bệnh nhân đến khám - tư vấn dinh dưỡng trong thời gian từ 1/6/2019 đến 31/7/2019. Trong nghiên cứu này, 100% bệnh nhân suy dinh dưỡng theo đánh giá PG - SGA. Trong đó, bệnh nhân ung thư thực quản và ung thư đầu mặt cổ chiếm tỉ lệ cao nhất (chiếm

27,3% và 22,7%). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Kathryn Marshall và Jenelle Loeliger cho thấy các bệnh nhân ung thư tiêu hóa và ung thư đầu - mặt - cổ có tỷ lệ suy dinh dưỡng cao hơn các bệnh nhân mắc ung thư ở vị trí khác^[17] vì đây là những cơ quan ảnh hưởng nhiều đến việc ăn uống. Đa phần bệnh nhân được nuôi dưỡng qua đường miệng, chiếm đến 63,6%, kết đến là qua sonde mỡ dạ dày ra da chiếm 31,8% và qua sonde mũi dạ dày chiếm tỷ lệ thấp nhất 4,6%. Phần lớn bệnh nhân ung thư thực quản và ung thư đầu mặt cổ được nuôi dưỡng qua sonde. Còn các loại ung thư còn lại thường được nuôi dưỡng qua đường miệng.

Khi khảo sát và đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo các phương pháp khác nhau ta thấy tỷ lệ bệnh nhân ung thư được xác định là suy dinh dưỡng theo các phương pháp này có sự chênh lệch nhiều. Theo BMI có 54,5% bệnh nhân suy dinh dưỡng, theo albumin chỉ có 35,6% bệnh nhân suy dinh dưỡng trong khi đó theo PG - SGA có đến 100% bệnh nhân suy dinh dưỡng. Điều này được lý giải do BMI không thể đo được thành phần cơ thể nên ở các bệnh nhân tích mỡ do dùng corticosteroid lâu ngày hoặc ở các bệnh nhân phù, báng bụng hoặc tràn dịch màng phổi thì BMI không chính xác. Còn PG - SGA là một phương pháp đánh giá chủ quan tổng thể được thực hiện trên tất cả các mặt như giảm cân, tình trạng khẩu phần ăn, hoạt động, chức năng, nhu cầu trao đổi chất và khám lâm sàng^[28]. Vì vậy PG - SGA nhạy hơn BMI trong việc phát hiện bệnh nhân suy dinh dưỡng. Theo báo cáo của Bauer và cộng sự (2002) cho thấy PG - SGA có độ nhạy cao 98% và độ đặc hiệu 82% trong việc xác định suy dinh dưỡng ở bệnh nhân ung thư^[6]. Do vậy PG - SGA được coi là công cụ đánh giá dinh dưỡng hữu hiệu nhất, được các nhóm thực hành dinh dưỡng ung thư của Hiệp hội Dinh dưỡng Hoa Kỳ và Hiệp hội Dinh dưỡng Úc khuyến nghị là công cụ tiêu chuẩn để đánh giá dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư^[7].

Cũng tương tự như BMI, Albumin cũng có một số hạn chế khi sử dụng để đánh giá tình trạng dinh dưỡng. Albumin máu có thời gian bán hủy 21 ngày, không đủ nhạy để đánh giá thay đổi trong thời gian ngắn và nó có thể thay đổi theo tuổi, tình trạng nhiễm trùng và mất nước^[4]. Tuy albumin có những giới hạn trong đánh giá tình trạng dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư nhưng phối hợp albumin vào lâm sàng cũng có lợi ích. Một phân tích hệ thống cho thấy, albumin máu trước điều trị là yếu tố tiên lượng sống còn ở nhiều loại ung thư, albumin máu thấp có liên quan đến khả năng sống còn kém^[12]. Ngoài ra, albumin còn là công cụ dự đoán nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật ung thư. Chẳng hạn như nghiên cứu của Pengfei Li và cộng sự (2018) cho thấy giảm

albumin huyết thanh trên 14,97% liên quan đến tăng nguy cơ cao biến chứng phổi sau phẫu thuật lồng ngực trong điều trị ung thư phổi^[30]. Albumin có ích trong một số tình huống lâm sàng vì vậy trong mẫu nghiên cứu này, có 14 bệnh nhân trên 44 bệnh nhân khảo sát được thử albumin.

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 86,5% bệnh nhân có thiếu máu. Tỷ lệ thiếu máu ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu trước của Phạm Thị Thu Hương trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng điều trị hóa chất là 57,1%^[2] và Phan Thị Bích Hạnh trên bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa điều trị hóa chất là 52%^[1]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể được giải thích do sự khác nhau ở đối tượng nghiên cứu và phương pháp điều trị. Thiếu máu ở bệnh nhân ung do nhiều yếu tố gây ra như tế bào bursu giải phóng cytokine dẫn đến giảm sản xuất erythropoietin ở thận, hóa trị gây ức chế tủy và ăn uống kém làm giảm lượng sắt đưa vào cơ thể. Qua kết quả nghiên cứu, tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân ung thư khá cao, vì vậy việc tăng cường tư vấn dinh dưỡng cho các bệnh nhân ung thư ngoài chú trọng các thực phẩm cao năng lượng, giàu đạm thì cũng cần chú ý đến các nhóm thực phẩm giàu chất sắt và vitamin B12.

Đặc điểm thành phần cơ thể của đối tượng nghiên cứu và hiệu quả của phương pháp phân tích điện trở kháng sinh học

Theo định nghĩa suy dinh dưỡng của ESPEN, nếu dùng tiêu chí BMI thì phát hiện được 54,5% bệnh nhân suy dinh dưỡng, thêm tiêu chí phần trăm sụt cân phát hiện được 60,6 - 66,6% bệnh nhân suy dinh dưỡng. Tuy nhiên, phần trăm sụt cân khó đánh giá trong các trường hợp bệnh nhân không biết hoặc không nhớ cân nặng trước đây hay bệnh nhân khai thông tin cân nặng một cách chủ quan. Thực tế trong nghiên cứu này, có đến 11 trong 44 bệnh nhân không thể đánh giá được phần trăm cân nặng do thiếu thông tin từ bệnh nhân. Vì vậy trong thực tế lâm sàng sẽ khó áp dụng các tiêu chuẩn dựa trên phần trăm sụt cân, mặc dù chúng có thể xác định được nhiều trường hợp suy dinh dưỡng hơn. Ngoài ra, theo kết quả nghiên cứu có đến 76,5% bệnh nhân nữ và 59,3% bệnh nhân nam có chỉ số FFMI thấp hơn tiêu chuẩn suy dinh dưỡng của ESPEN. Do đó nếu đánh giá phần trăm sụt cân được đầy đủ và chính xác hơn thì tỉ lệ suy dinh dưỡng được phát hiện nhờ kết hợp yếu tố phần trăm sụt cân và suy giảm khối không mỡ sẽ cao hơn đáng kể, từ đó can thiệp dinh dưỡng trên các bệnh nhân này sẽ tích cực hơn. Từ năm 2016, ESPEN đưa chỉ số FFMI vào tiêu chuẩn chẩn đoán suy dinh dưỡng vì các tiêu chí có dùng chỉ số FFMI có khả năng dự đoán sống còn ba tháng và sống sót sau 1 năm tốt hơn các tiêu chí không sử dụng chỉ số này.

Do đó, ESPEN ủng hộ việc đo thành phần cơ thể trong đánh giá suy dinh dưỡng^[33].

Khảo sát tình trạng suy mòn trong mẫu nghiên cứu ta thấy tỷ lệ suy mòn theo 3 cách đánh giá suy mòn của tác giả Fearon và cộng sự lần lượt là 75,8%, 84,8%, 90,1%. Qua kết quả này cho thấy tiêu chuẩn có sử dụng chỉ số SMI có tỷ lệ suy mòn cao nhất. Hội chứng suy mòn ảnh hưởng đến hơn một nửa số bệnh nhân ung thư^[15]. Suy mòn là một thức thách lớn đối với các nhà thực hành ung thư, việc xác định và điều trị sớm hội chứng này sẽ giúp cải thiện tốt hơn. Ngoài ra với tiêu chuẩn có dùng chỉ số SMI cũng thể hiện tốt hơn sinh lý bệnh học của suy mòn là sự suy giảm giảm khối cơ chứ không chỉ đơn thuần là giảm cân.

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình của khối mỡ (FM) và khối không mỡ (FFM) ở các bệnh nhân ung thư đến khám-tư vấn dinh dưỡng lần lượt là $7,4 \pm 3,9$ (kg) và $38,6 \pm 6,9$ (kg). Kết quả này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Dong - xing Cao và cộng sự với FM là 15.54 ± 7.52 kg và FFM là 47.42 ± 7.46 kg. Sự khác biệt này có thể giải thích do nghiên cứu của tác giả Dong - xing Cao và cộng sự^[13] được tiến hành trên các bệnh nhân ung thư mới chẩn đoán và chưa điều trị đặc hiệu, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi được nghi nhận trên đa phần bệnh nhân đang điều trị như hóa trị, xạ trị hay hóa xạ trị đồng thời. Hơn nữa, trong mẫu nghiên cứu có hơn 50% bệnh nhân suy mòn, mà cơ chế suy mòn do các cytokine được tiết ra từ mối tương quan chủ yếu làm tăng dị hóa, teo cơ, teo mỡ, chán ăn... vì vậy mẫu nghiên cứu có sự suy giảm cả khối không mỡ và khối mỡ cũng là điều hợp lý. Hiện tại, người ta nhận ra rằng việc mất khối không mỡ (FFM) có liên quan đến kết quả bất lợi ở bệnh nhân ung thư. Mất dần cơ xương, thành phần chính của FFM, được chứng minh là một yếu tố dự báo độc lập về độc tính hóa trị^[19], biến chứng sau phẫu thuật^[31] và tử vong^[24] ở bệnh nhân ung thư. Sự suy giảm FFM có thể xảy ra khi có hoặc không mất khối mỡ, và do đó có thể bị che lấp bởi trọng lượng cơ thể ổn định^[32]. Vì vậy việc trang bị các thiết bị đo thành phần cơ thể để theo dõi sự thay đổi khối không mỡ và khối mỡ trong quá trình can thiệp dinh dưỡng là vô cùng cần thiết.

Mẫu nghiên cứu có cân nặng trung bình là $46 \pm 8,4$ kg, trong khi khối không mỡ (FFM) trung bình khá thấp chỉ có $38,6 \pm 6,9$ kg. Liều thuốc hóa chất thường được tính toán trên cơ sở cân nặng, không tính đến tình trạng mất cơ, tăng mỡ, hoặc giữ nước^[5]. Do đó, liều hóa chất mà bệnh nhân được nhận có thể không phù hợp với tình trạng thể chất hiện tại của bệnh nhân. Đây có thể là một trong các nguyên nhân cho thấy giảm khối không mỡ là một yếu tố dự báo độc tính ở nhiều loại ung thư đã được

chứng minh qua các nghiên cứu như ung thư vú^[31], phổi^[34], thực quản^[37] và ung thư đại tràng^[3]. Tuy nhiên, đây chỉ là giả thuyết, tương lai cần thêm các nghiên cứu đối đầu so sánh độc tính giữa nhóm dùng cân nặng và nhóm dùng khối không mỡ để tính liều hóa chất mới có thể chứng minh được.

Khảo sát tình trạng phân phối nước trong cơ thể của mẫu nghiên cứu, ta thấy tổng lượng nước trong cơ thể trung bình chiếm khoảng 61,8% tổng trọng lượng cơ thể, tỉ lệ ECW/TBW là 39,3%. Bình thường tổng lượng nước chiếm khoảng 55 - 60% ở người trưởng thành và tỉ lệ ECW/TBW là 33%. Qua kết quả cho thấy các bệnh nhân đến khám - tư vấn dinh dưỡng dư nước ngoại bào. Nguyên nhân dư nước ngoại bào trong ung thư có thể là kết quả của sự thay đổi áp lực keo do suy giảm albumin, tắc nghẽn hệ thống bạch huyết, sử dụng kháng viêm lâu ngày hay do tế bào bướu di căn ổ bụng, màng phổi. Ngoài ra, các phương pháp điều trị ung thư thường dẫn đến giảm hoạt động thể chất và tăng thời gian nằm tại giường của bệnh nhân, đó là các nguyên nhân dẫn đến thay đổi phân phối nước trong cơ thể. Qua kết quả đo lượng nước bằng phương pháp phân tích điện trở kháng sinh học sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng có cái nhìn về tình trạng phân bố nước trong cơ thể, từ đó có hướng can thiệp phù hợp.

Trong mẫu nghiên cứu có 2 trường hợp phát hiện phù một bên chân và không có trường hợp phù một bên tay qua khám lâm sàng, trong khi đó có 7 trường hợp (bao gồm 5 ca phù một bên chân và 2 ca phù một bên tay) phát hiện qua việc so sánh chỉ số phù (ECW/TBW) giữa 2 tay và 2 chân. Chỉ số phù rất quan trọng để xác định sự mất cân bằng chất lỏng cục bộ ở các chi, giúp phát hiện sớm các vấn đề về bạch huyết liên quan đến ung thư hoặc các vấn đề tắc nghẽn lưu thông. Phát hiện phù bạch huyết giai đoạn sớm khá khó khăn bằng các biện pháp đánh giá thông thường hiện nay đang được sử dụng như đo chu vi vòng cánh tay hoặc chu vi cẳng chân. Vì vậy qua kết quả nghiên cứu cho thấy phương pháp đo thể tích nước ngoại bào bằng phân tích điện trở kháng sinh học giúp phát hiện sớm hơn các trường hợp phù mà lâm sàng chưa phát hiện^[35]. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Cornish và cộng sự (2001) cho thấy phương pháp BIA dự đoán sự khởi đầu của phù bạch huyết đến 10 tháng trước khi các tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng có thể xác định và ước tính độ nhạy và độ đặc hiệu trong phát hiện phù bạch huyết ở các bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư vú xấp xỉ 100%^[11]. Ngoài ra, phương pháp BIA không xâm lấn, vì vậy có thể giúp các bác sĩ lâm sàng tái đánh giá và theo dõi trong quá trình điều trị.

Khảo sát về góc pha, kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình của góc pha là 4.3 ± 0.9 . Trong một đánh giá hệ thống của Luiza M. Garlini và cộng sự (2019) cho thấy đa phần các nghiên cứu về góc pha trên bệnh nhân ung thư lấy giá trị cắt là 4,4 - 4,5^[21]. Với giá trị cắt này, góc pha của mẫu nghiên cứu là khá thấp. Góc pha thấp cho thấy sự phá vỡ màng tế bào, do đó ảnh hưởng đến khả năng dự trữ năng lượng và đảm bảo các chức năng trao đổi chất^[27]. Người ta cho rằng suy dinh dưỡng trước tiên ảnh hưởng đến tế bào và hoạt động trao đổi chất^[4]. Do đó, góc pha có thể phát hiện suy dinh dưỡng ở giai đoạn đầu và có thể hữu ích trong việc đánh giá hiệu quả của liệu pháp dinh dưỡng trước khi các phương pháp đánh giá khác như SGA có thể phát hiện. Theo y văn, hiện tại đã có nhiều nghiên cứu cho thấy giá trị của góc pha trong nhiều lĩnh vực như tiên lượng sống còn, tiên lượng mức độ nặng của bệnh và đánh giá mức độ suy dinh dưỡng. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi chỉ là một nghiên cứu cắt ngang tại một thời điểm nên chưa thể khảo sát được các vai trò của góc pha trong ứng dụng lâm sàng theo y văn đã báo cáo. Hơn nữa, hiện tại chưa có sự thống nhất về giá trị cắt của góc pha. Nhiều nghiên cứu lấy điểm cắt của góc pha dựa vào tỷ lệ sống làm tiêu chuẩn tham chiếu^[23-29]. Do đó, độ tin cậy của các điểm cắt là không rõ. Hiện tại góc pha không thể dùng độc lập để xác định suy dinh dưỡng. Tuy nhiên, góc pha hứa hẹn nhiều tiềm năng trong việc áp dụng lâm sàng. Là một biện pháp khách quan, góc pha có thể phát hiện ra những thay đổi nhạy hơn về tình trạng dinh dưỡng so với các công cụ đánh giá dinh dưỡng khác, có thể hữu ích trong việc đánh giá hiệu quả của các can thiệp dinh dưỡng. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu thêm để khám phá mối quan hệ giữa tình trạng dinh dưỡng và góc pha trong tương lai.

Hạn chế của nghiên cứu của chúng tôi là chọn mẫu thuận tiện và số lượng mẫu cũng tương đối nhỏ, vì vậy số liệu cũng chưa đại diện cho toàn bộ bệnh nhân ung thư ở Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Hơn nữa, nghiên cứu chỉ mới cho thấy được cái nhìn tổng quát về hiệu quả của phương pháp phân tích điện trở kháng sinh học trong đánh giá tình trạng dinh dưỡng mà chưa thể chứng minh được ảnh hưởng của nó đến kết cục của bệnh nhân như độc tính hóa trị, biến chứng sau phẫu thuật hay tỉ lệ sống còn. Ngoài ra, do đa phần bệnh nhân đến khám - tư vấn dinh dưỡng đều thuộc nhóm suy dinh dưỡng theo PG - SGA, nên chúng tôi chưa thể so sánh sự khác biệt giữa các thành phần cơ thể và góc pha ở nhóm không suy dinh dưỡng và suy dinh dưỡng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy hầu hết bệnh nhân ung thư đến khám - tư vấn dinh dưỡng đều suy dinh dưỡng theo PG - SGA, với khối không mỡ (FFM), khối mỡ (FM) và góc pha đều thấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy phương pháp phân tích điện trở kháng sinh học (BIA) hữu ích trong việc phát hiện sớm suy dinh dưỡng, suy mòn và tình trạng úr nước ngoài bào ở bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên đây chỉ là một nghiên cứu mô tả cắt ngang nên chưa thể khẳng định được lợi ích của phương pháp này. Tương lai cần thêm các nghiên cứu sâu hơn để chứng minh được vai trò của việc đo thành phần cơ thể và góc pha đến kết cục của bệnh nhân ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Phan Thị Bích Hạnh (2017). Tình trạng dinh dưỡng và khẩu phần thực tế của bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa có điều trị hóa chất tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Luận văn Thạc sĩ Dinh dưỡng, Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.
2. Phạm Thị Thu Hương và cộng sự (2013). Thực trạng dinh dưỡng, kiến thức và thực hành dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư đại trực tràng điều trị hóa chất tại trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm, 9(4).

Tiếng Anh

1. Ali R et al (2016). Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. *Cancer Med*, 5, 607 - 616.
2. Barbosa-Silva M.C.G (2008). Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11(3), 248 - 54.
3. Barret M et al (2014). Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutr Cancer*, 66, 583-589.
4. Bauer J et al (2002). Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG - SGA) as a nutrition assessment tool in cancer patients. *Eur J Clin Nutr*, 56, 779 - 85.
5. Bauer J.D et al (2006). Evidence-based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia. *Nutr Diet*, 63, 3 - 32.
6. Bray F 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.
7. Calixto-Lima L et al (2012). Interpretação de Exames Laboratoriais Aplicados à Nutrição Clínica. Rio de Janeiro. Desnutrição energético-proteica, 91 – 112.
 8. Cederholm T et al (2015) Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. Clin Nutr, 34(3), 335-40.
 9. Cornish B.H et al (2001). Early diagnosis of lymphoedema using multiple frequency bioimpedance. Lymphology, 34, 2 – 11.
 10. Digant G & Christopher G.L (2010). Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. Nutrition Journal, 9, 69.
 11. Dong-xing C et al (2010). Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. Clinical Nutrition, 29, 72 - 77.
 12. Fearon & Preston (1990). Body Composition in Cancer Cachexia. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 17(3), 63 - 66.
 13. Fearon K et al (2011). Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. Lancet Oncol, 12, 489 - 495.
 14. Greetje V et al (2016). Cachexia in cancer: what is in the definition? BMJ Open Gastroenterol, 3(1), e000097.
 15. Kathryn M.M et al (2018). Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points. Clinical Nutrition, 1 - 8.
 16. Kyle U.G et al (2004). Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. Clin Nutr, 23(5), 1226 - 43.
 17. Lieffers J.R et al (2012). Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. Br J Cancer, 107, 931 - 6.
 18. Lis C.G et al (2012). Role of nutritional status i - a systematic review of the epidemiological literature. Nutr J, 11(27), 18.
 19. Luíza M.G et al (2019). Phase angle and mortality: a systematic review. European Journal of Clinical Nutrition, 73, 495 - 508.
 20. Maio R et al (2009). Estado nutricional e atividade inflamatória no pré-operatório em pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe. Rev Bras Cancerol, 04(55), 345 - 353.
 21. Mattar J et al (1996). Application of total body bioimpedance to the critically ill patient. N Horizons Sci Pract Acute Med, 4(4), 493 - 503.
 22. Martin L et al (2013). Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. J Clin Oncol, 31, 1539 - 47.
 23. Mendes N.P et al (2019). Nutritional Screening Tools Used and Validated for Cancer Patients: A Systematic Review. Nutrition and Cancer, 71(6), 898 – 907.
 24. Menon K.C (2014). Optimizing nutrition support in cancer care. Asian Pac J Cancer Prev, 15(6), 2933 - 2934.
 25. Norman K et al (2012). Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - clinical relevance and applicability of impedance parameters. Clin Nutr, 31(6), 854 - 61.
 26. Ottery F.D (2000). Patient-Generated Subjective Global Assessment. In: McCallum PD & Polisena CG, The Clinical Guide to Oncology Nutrition. American Dietetic Association; Chicago, IL.; 11 - 23.
 27. Paiva S.I et al (2010). Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. Support Care Cancer, 19(2), 187 - 92.
 28. Pengfei L et al (2018). Perioperative changes of serum albumin are a predictor of postoperative pulmonary complications in lung cancer patients: a retrospective cohort study.
 29. Prado CM et al (2009). Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res, 15, 2920 - 2926.
 30. Prado C.M et al (2014). A population-based approach to define body-composition phenotypes. Am J Clin Nutr, 99, 1369 – 77.
 31. Rondel A.L.M.A et al (2016). The new ESPEN diagnostic criteria for malnutrition predict overall survival in hospitalised patients. Clinical Nutrition, 1 – 6.
 32. Sjöblom B et al (2015). Low muscle mass is associated with chemotherapy-induced haematological toxicity in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 90, 85 - 91.

33. Stanley Rockson (2007). Bioimpedance analysis in the assessment of lymphoedema diagnosis and management. *Journal of Lymphoedema*, 2(1), 44 - 48.
34. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. Geneva, World Health Organization, 1968. (WHO Technical Report Series, No.405).
35. Yip C et al (2014). Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *Eur Radiol*, 24, 998 - 1005.

HOẠT ĐỘNG DINH DƯỠNG TIẾT CHẾ CHO NGƯỜI BỆNH NỘI TRÚ VÀ SỰ HÀI LÒNG CỦA NGƯỜI BỆNH VỀ DỊCH VỤ DINH DƯỠNG TIẾT CHẾ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH NĂM 2019

HOÀNG THỊ QUÝ¹, TRẦN THỊ THÙY TRANG², TRẦN THỊ ANH TƯỜNG³,
NGUYỄN THỊ DUY KHANG², TRƯƠNG XUÂN ĐIỂM ĐIỂM⁴

TÓM TẮT NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu nhằm mô tả các hoạt động dinh dưỡng tiết chế mà người bệnh nhận được và đánh giá sự hài lòng của người bệnh về hoạt động dinh dưỡng tiết chế tại bệnh viện năm 2019.

Phương pháp: Mô tả khảo sát cắt ngang, trên 8 cán bộ y tế và 203 bệnh nhân đang điều trị nội trú từ tháng 2 đến tháng 10 năm 2019.

Kết quả: Người bệnh được khám và kết luận tình trạng dinh dưỡng khi vào viện (72,4%); người bệnh được tư vấn, giáo dục về chăm sóc dinh dưỡng trong thời gian nằm viện (81,3%); người bệnh được lập kế hoạch theo dõi tình trạng dinh dưỡng khi vào viện (50,2%); người bệnh chưa được cung cấp suất ăn bệnh lý tại bệnh viện (36,9%). Người bệnh hài lòng về cơ sở vật chất phục vụ hoạt động dinh dưỡng tiết chế: (52,1%); người bệnh hài lòng về việc được khám, theo dõi tình trạng dinh dưỡng trong thời gian nằm viện (66,3%); người bệnh hài lòng về hướng dẫn, tư vấn chế độ ăn phù hợp với bệnh lý: (44,4%); người bệnh hài lòng với việc cung cấp chế độ dinh dưỡng phù hợp với bệnh lý trong thời gian nằm viện (46,7%).

Kết luận: Bệnh viện cần thực hiện lập kế hoạch theo dõi tình trạng dinh dưỡng khi vào viện theo quy định tại Thông tư 08/2011/TT-BYT; tổ chức tốt hoạt động theo dõi, đánh giá lại kết quả quá trình chăm sóc dinh dưỡng theo quy định; thực hiện cung cấp suất ăn bệnh lý tại bệnh viện cho tất cả người bệnh nội trú; chú ý thực hiện tốt việc hướng dẫn chăm sóc dinh dưỡng cho người bệnh khi ra viện và thực hiện lấy ý kiến sự hài lòng người bệnh cần thường xuyên về hoạt động chăm sóc dinh dưỡng của bệnh viện.

Từ khóa: Sự hài lòng người bệnh về hoạt động dinh dưỡng tiết chế (2019), ung thư, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

ABSTRACT

Abstinent nutrition activities for the inpatients and the patients' satisfaction with obstinence nutrition services at Ho Chi Minh City Oncology Hospital in 2019

A research was done to describe all activities of the Nutrition and Dietetic Department in a cancer hospital and to evaluate the patient's satisfaction on these activities during 2019.

The research is to describe activities abstinence. Nutrition which the patients have received and evaluated satisfaction of the patients. The activities of abstinence nutrition in 2019 in the Oncology hospital.

Methods: A cross-sectional survey including 8 Medical staff and 203 inpatients of HCMC oncology hospital was done from February to September 2019.

Nutrition assessment was done in 72.4% patients at the time of hospital administration. 81.3% patients were consulted and provided informations of nutrition during time in hospital. 50.2% patients who have nutrition problems were followed up. There were up to 36.9% patient who did not received dietary diet in hospital.

¹ CN. Nguyễn Điều dưỡng Trưởng Khoa Dinh dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

² CN. Khoa Dinh dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ ThS.BSCKII. Trưởng Khoa Dinh dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ KS. Khoa Dinh dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

There were 52.1% and 66.3% patients satisfied with the equipment and quality of nutrition care, respectively. They also enjoyed with diet consulting (44.4%) and diet supplying (46.7%).

Results: The prevalence of malnutrition were about 72.7% at the time of hospital administration. The malnourished patients were consulted, educated and 81.3% of them took nutrition care during the time in the hospital were about. The patients were given plans and followed up the nutrition status of them. There was about (50.2%) who were hospitalized. The patients who werenot provided with a pathological ration in the hospital were about (36.9%). The patients who satisfy with facilities for nutritional activities abstinence were (52,1%). The patients who satisfy about the evaluation and follows their nutritional status in that time in hospital were about (66,3%). The patients satisfaction about the guide nutrition consulting was reasonable and their pathologic was about (44,4%). The patients satisfaction about nutrition supply is reasonable with their pathologic, when they were hospitalized at about (46.7%).

Conclusions: Our hospital should carry out a detail plan to recognize and monitor the nutritional status of patients when they are admitted to the hospital according to the policy of Ministry of Health. Also, providing diets for inpatients were need to improve.

Patients should be received nutrition consulting from Dietitian when discharging and kept following up for a long time with higher satisfaction.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, đa số người bệnh ung thư chỉ tập trung vào điều trị mà chưa chú trọng đến chế độ dinh dưỡng để nâng cao thể trạng. Mỗi năm Việt Nam có khoảng 95.000 người bệnh chết vì ung thư, trong đó 80% bị sụt cân, 30% chết vì suy kiệt trước khi qua đời do khối u. Người bệnh ít quan tâm đến việc ăn uống thế nào cho hợp lý, nhiều người bệnh thiếu hiểu biết nên ăn kiêng quá mức dẫn đến sụt cân, suy dinh dưỡng, ảnh hưởng đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống.

Đối với người bệnh ung thư thì dinh dưỡng càng có vai trò quan trọng vì phác đồ điều trị tùy vào giai đoạn bệnh có thể trải qua một số phương thức hóa, xạ phẫu thuật nên cần chế độ chăm sóc dinh dưỡng phù hợp. Các phương thức điều trị ung thư có thể góp phần kéo dài tuổi thọ của người bệnh, tuy nhiên kéo theo một số tác dụng phụ như nôn ói, tiêu chảy, hậu quả là người bệnh có thể sụt cân trong quá trình điều trị, tuy nhiên, phần lớn cán bộ y tế và người bệnh tập trung vào điều trị mà chưa chú trọng đến vấn đề dinh dưỡng và nâng cao thể trạng.

Dinh dưỡng có vai trò hỗ trợ trong quá trình điều trị. Can thiệp dinh dưỡng, bao gồm can thiệp dinh dưỡng đường miệng đã chứng minh cải thiện kết quả điều trị: giảm nhiễm trùng, loét tì đè, giảm thời gian nằm viện và giảm tái nhập viện. Việc cung cấp dinh dưỡng đầy đủ cho người bệnh nằm viện làm giảm biến chứng, giảm thời gian nằm viện, giảm tử vong, tiết kiệm chi phí nằm viện.

Mặc dù bệnh viện luôn quan tâm đến việc đổi mới đề xuất cải tiến mô hình truyền thông, tư vấn dinh dưỡng điều trị và nâng cao chất lượng bữa ăn cho người bệnh song còn có những hạn chế nhất định. Những người bệnh điều trị xạ, hóa do chăm

sóc dinh dưỡng kém, sụt cân kéo dài không đáp ứng được phác đồ điều trị, khả năng nhiễm khuẩn cao, mất dần khối cơ làm cho cơ thể gầy yếu, rối loạn nội tiết tố và các chất, gây suy kiệt cơ thể và nhiều biến chứng làm ảnh hưởng đến hoạt động của đường tiêu hóa, hô hấp và tỉ lệ tử vong tăng, so với những người bệnh được chăm sóc dinh dưỡng tốt.

Để đáp ứng nhu cầu của người bệnh điều trị và nâng cao chất lượng phục vụ tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh cần có những biện pháp góp phần tăng cường sức khỏe cho người bệnh bằng các hoạt động chăm sóc dinh dưỡng tại bệnh viện. Với lý do như vậy, chúng tôi chọn đề tài: **“Hoạt động dinh dưỡng tiết chế cho NB nội trú và sự hài lòng của NB về dịch vụ dinh dưỡng tiết chế tại BV. Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh năm 2019”.**

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

8 cán bộ y tế và 203 bệnh nhân đang điều trị nội trú từ tháng 02 đến tháng 10 năm 2019.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả, khảo sát cắt ngang.

Phương pháp thu thập dữ liệu

Phòng vấn 8 cán bộ y tế, phỏng vấn người bệnh và người chăm sóc qua bảng câu hỏi.

Một số tiêu chí xây dựng bảng khảo sát

Thông tư số 08/2011/TT-BYT ngày 26 tháng 1 năm 2011 Hướng dẫn về công tác dinh dưỡng, tiết chế trong bệnh viện.

Căn cứ Quyết định Số 6858/QĐ-BYT ngày 18 tháng 11 năm 2016 của Bộ Y tế về ban hành Bộ tiêu chí chất lượng BV Việt Nam.

Phương pháp phân tích và thống kê

Thống kê mô tả, phân tích trên phần mềm SPSS 2.0.

KẾT QUẢ

Nhận định của người bệnh về hoạt động dinh dưỡng tiết chế trong bệnh viện

Bảng 1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Nghề nghiệp chính	Số lượng	
	Số lượng	Tỉ lệ
Học sinh, sinh viên	3	1.5
Nông dân	97	47.8
Lao động tự do	55	27.1
Công nhân	13	6.4

Cán bộ viên chức	12	5.9
Khác	23	11.3
Trình độ học vấn		
Không biết chữ	8	3.9
Tiểu học	65	32.0
THCS	62	30.5
THPT	50	24.6
Trung cấp và cao đẳng	5	2.5
Đại học và trên đại học	13	6.4
Mức sống		
Hộ nghèo	31	15.3
Cận nghèo	45	22.2
Trung bình	124	61.1
Khá	3	1.5

Bảng 2. Nhận định của NB về và kết luận khi vào viện

Nội dung	Hoạt động can đo, theo dõi TTDD	Tư vấn dinh dưỡng	Theo dõi đánh giá lại	Hướng dẫn dinh dưỡng khi xuất viện
	Số lượng	Số lượng	Số lượng	Số lượng
NB nằm viện				
Có	147 (72,4%)	165(81,3%)	116 (57,1%)	102 (50,2%)
Không	56 (27,6%)	38 (18,7%)	63 (30.1%)	101 (49,8%)
	(n = 147)	(n = 165)	(n = 116)	(n = 102)
NV phòng khám	17 (9,6%)	3 (2.1%)		
NV khoa điều trị	142 (69,9%)	109 (75.7%)	63 (54,3%)	46 (45,1%)
NV khoa dinh dưỡng	37 (20,8%)	49 (34%)	48 (41,4%)	52 (51,0%)
Không biết	7 (4%)	4 (2.8%)	5 (4.3%)	4 (3,9%)
Hình thức tư vấn, giáo dục dinh dưỡng (n=165)				
Tư vấn cá nhân		102 (71,3%)		
Tư vấn cho nhóm NB		31 (21,7%)		
Phát tờ rơi hướng dẫn về dinh dưỡng		26 (18,2%)		
Khác		9 (6,3%)		
Nội dung tư vấn, giáo dục dinh dưỡng				
Giải thích tình trạng dinh dưỡng hiện tại của bản thân		52 (36,1%)		
Tư vấn chế độ ăn phù hợp với bệnh trong, sau khi nằm viện		121 (84,0%)		
Hướng dẫn tự theo dõi tình trạng dinh dưỡng sau khi ra viện		45 (31,3%)		
Hướng dẫn xử lý dinh dưỡng trong quá trình điều trị		53 (36,8%)		

Tư vấn khác	8 (5,6%)
Nội dung hữu ích, phù hợp, dễ hiểu, dễ áp dụng	140 (97,2%)
Chưa phù hợp	3 (2,1%)
Khó hiểu, khó áp dụng	1 (0,7%)
Thời điểm tư vấn, giáo dục dinh dưỡng	
Khi vào viện	25 (17,4%)
Trong quá trình điều trị	116 (80,6%)
Khác	1 (2,1%)
Nội dung hướng dẫn CSDD khi xuất viện	
Hướng dẫn chế độ ăn uống	87 (87,0%)
Hướng dẫn lựa chọn thực phẩm	31 (31,0%)
Theo dõi tình trạng sụt cân	7 (7,0%)
Nội dung hướng dẫn khác	5 (5,0%)

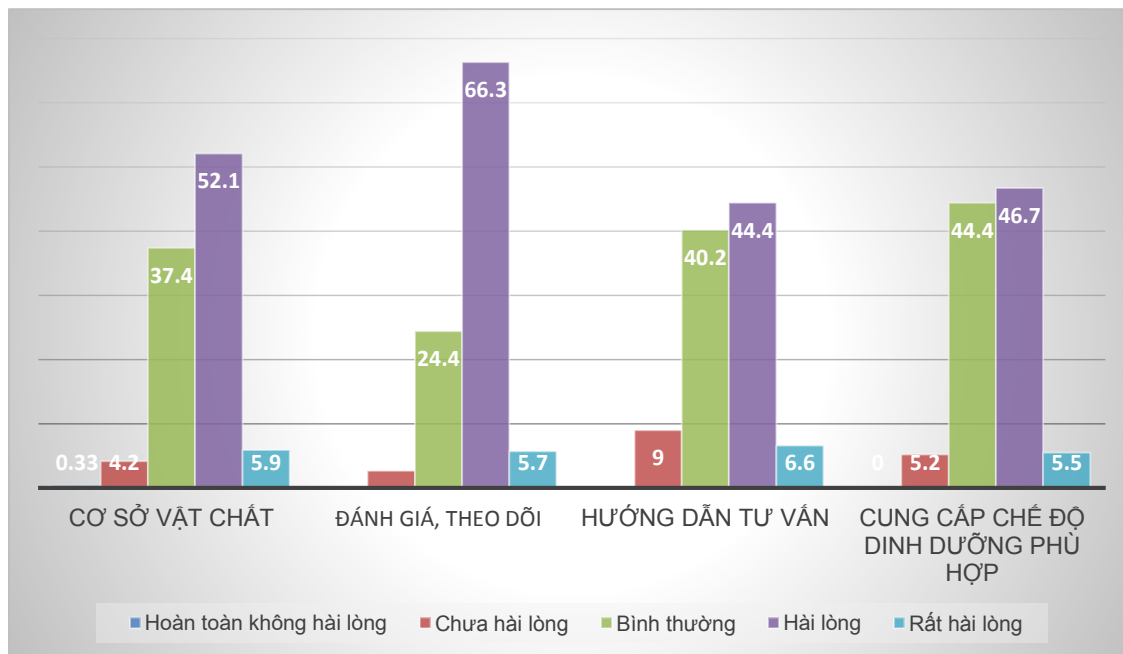
Bảng 3. Các chế phẩm của khoa dinh dưỡng BVUB TP. HCM

STT	TÊN	SỐ LƯỢNG
1	Sinh lý	2 tuần
2	Comboo	26 loại cháo
3	Súp	Súp thường, súp tiểu đường, suy thận, súp gan
4	Thực đơn phẫu thuật	7 ngày
5	Thực đơn rối loạn nuốt	Theo IDDIS
	Thực đơn cơm, cháo rò đường chấp	Cơm và cháo

Bảng 4. Tần suất, nơi cung cấp suất ăn bệnh lý theo chỉ định

STT	Nội dung	Số lượng	Tỷ lệ
1	NB được cung cấp suất ăn bệnh lý trong thời gian nằm viện(n = 203)		
	Có	128	63,1
	Không	75	36,9
2	Tần suất sử dụng cung cấp suất ăn do khoa dinh dưỡng cung cấp (n=128)		
	Thường xuyên hàng ngày	125	97,7
	Thỉnh thoảng	3	2,3
3	Nơi cung cấp suất ăn bệnh lý (n = 128)		
	Tại phòng bệnh	124	96,9
	Khác	4	3,2

Sự hài lòng của NB về hoạt động dinh dưỡng tiết chế ở BV. Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh



Biểu đồ 1. Sự hài lòng chung của NB về hoạt động dinh dưỡng tiết chế của BV. Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

BÀN LUẬN

Bàn luận về hoạt động dinh dưỡng tiết chế cho người bệnh nội trú của Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh

Khi vào viện, hầu hết người bệnh nội trú đều được kiểm tra cân nặng, chiều cao tại các khoa Lâm sàng và chủ yếu do nhân viên khoa điều trị, nhân viên dinh dưỡng thực hiện, một số ít được kiểm tra tại phòng khám của Bệnh viện.

Theo ý kiến của các NVYT được phỏng vấn thì, sự phối hợp giữa các khoa lâm sàng và khoa dinh dưỡng đảm bảo chặt chẽ, hiệu quả trong quá trình điều trị người bệnh nội trú. Khi cần thiết, Bác sĩ điều trị hội chẩn với Bác sĩ khoa Dinh dưỡng hoặc tư vấn dinh dưỡng cho Người bệnh; can thiệp dinh dưỡng cho người bệnh; thực hiện truyền thông giáo dục sức khỏe về dinh dưỡng. Có thể nói, hoạt động dinh dưỡng tiết chế cho người bệnh tại các khoa lâm sàng Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh thực hiện đúng quy định tại các Thông tư số 07, 08/2011/TT- BYT của BYT. Tuy nhiên, cần kiểm tra, giám sát, có hình thức chế tài, khen thưởng nhằm tránh các hoạt động mang tính hình thức.

Hoạt động tư vấn, giáo dục cho NB trong thời gian nằm viện đã được BV. Ung Bướu TP Hồ Chí Minh tổ chức thực hiện tốt, có ý nghĩa thiết thực với

NB; nội dung, hình thức tư vấn phù hợp với người bệnh. Một số hoạt động tư vấn, giáo dục dinh dưỡng được thực hiện có hiệu quả, nổi bật là hoạt động tư vấn cho cá nhân và cho nhóm NB hay tổ chức phát tờ rơi hướng dẫn về dinh dưỡng do khoa Dinh dưỡng phối hợp tổ chức cùng khoa Lâm sàng (2 tháng một lần tại hội trường và tại khoa Lâm sàng), ngoài ra khoa dinh dưỡng còn phối hợp với bệnh tổ chức câu lạc bộ truyền thông dinh dưỡng cho người bệnh (2 lần trong năm tại sân bệnh viện).

Việc cung cấp suất ăn bệnh lý cho NB nội trú theo chỉ định đã được thực hiện tốt, tuy nhiên còn một số khó khăn: điều kiện kinh tế của NB phần lớn còn khó khăn trong khi chế độ ăn bệnh lý đòi hỏi chi phí cao hơn nhiều so với chế độ ăn bình thường; Khoa Dinh dưỡng còn hạn chế về mặt cơ sở vật chất và chưa thể tổ chức cung cấp suất ăn cho toàn bộ người bệnh nằm viện. Nhưng vấn đề chính là chất lượng suất ăn và sự quan tâm của NVYT.

Nhìn chung, hoạt động dinh dưỡng tiết chế trong BV. Ung Bướu hiện nay có nhiều tiến bộ, hỗ trợ hiệu quả vấn đề dinh dưỡng cho NB qua các hoạt động như: Đánh giá tình trạng dinh dưỡng thường xuyên, hội chẩn dinh dưỡng khi có chỉ định, tư vấn dinh dưỡng và cung cấp các suất ăn bệnh lý. So với những bệnh viện lớn trong thành phố thì khoa Dinh dưỡng bệnh viện Ung Bướu là một mô hình

hoạt động mới vừa mang tính chất dinh dưỡng điều trị vừa mang tính nhân văn. Tuy nhiên, do số lượng y BS dinh dưỡng còn ít chưa đảm nhận được với hơn 1.000 NB nội trú mỗi ngày nên tỉ lệ người bệnh được CSDD còn thấp. Trong các hoạt động dinh dưỡng tiết chế của BV thì hoạt động sinh hoạt câu lạc bộ, tư vấn dinh dưỡng cho NB, cung cấp suất ăn miễn phí là những hoạt động nổi bật nhất (Bếp ăn dinh dưỡng với diện tích không tới 50m², cung cấp gần 1000 suất ăn mỗi ngày ngoài cơm cháo bình thường khoa còn có nhiều công thức dinh dưỡng nổi bật như: sữa ngũ cốc, GFO, suất ăn người bệnh đái tháo đường, dò đường tráp, người bệnh rối loạn ruột, phẫu thuật). Các hoạt động còn lại đều cần phải cải thiện: Việc đánh giá tình trạng dinh dưỡng cần thực hiện thường xuyên theo đúng quy định, việc cung cấp chế độ ăn bệnh lý cần đi sâu, đi sát đáp ứng với nhu cầu, thị hiếu của người bệnh.

Bàn luận về sự hài lòng của NB về hoạt động dinh dưỡng tiết chế ở BV. Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh

Theo kết quả nghiên cứu người bệnh được khám và kết luận tình trạng dinh dưỡng khi vào viện (72,4%); Người bệnh được tư vấn, giáo dục về chăm sóc dinh dưỡng trong thời gian nằm viện (81,3%); sự hài lòng của NB về cơ sở vật chất, trang thiết bị khu nhà ăn của bệnh viện chưa cao chỉ được đánh giá đạt được ở mức độ bình thường và chưa làm hài lòng một số lượng đáng kể NB nội trú. Người bệnh hài lòng với việc cung cấp chế độ dinh dưỡng phù hợp với bệnh lý trong thời gian nằm viện (46,7%). Như vậy việc tổ chức và cải thiện cơ sở vật chất cho vấn đề dinh dưỡng tiết chế là cần được chú trọng quan tâm để đảm bảo có chất lượng, đáp ứng yêu cầu của NB trong quá trình điều trị. Có thể nói, sự hài lòng của NB về hoạt động cung cấp chế độ dinh dưỡng phù hợp với bệnh lý trong thời gian nằm viện của BV. Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh tuy số NB chưa hài lòng không nhiều nhưng tỷ lệ NB cho rằng đạt ở mức bình thường cũng khá cao. Đây là vấn đề cần được nghiên cứu để đổi mới và cải thiện hơn.

So với nghiên cứu của Hung YC và Bauer (2014). Những bệnh nhân chăm sóc kéo dài nhận được ít nhất ba cuộc gọi điện thoại sau khi xuất viện thì hài lòng hơn những bệnh nhân ít can thiệp hơn (P = 0.56).

So với một nghiên cứu Saima Sadaf (2019) tại bệnh viện của Pakistan thì 71% bệnh nhân không hài lòng về thực phẩm của bệnh viện, vật dụng cung cấp thực phẩm, mùi của thực phẩm, tiếng ồn, phương pháp nấu ăn và kiến nghị cần được cải thiện. Vậy sự hài lòng của bệnh tại bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh có phần khả quan hơn.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu hoạt động dinh dưỡng tiết chế cho NB nội trú và sự hài lòng của NB nội trú tại BV có thể rút ra 1 số kết luận sau:

Về hoạt động dinh dưỡng tiết chế của BV

Nhìn chung hoạt động dinh dưỡng tiết chế của BV. Ung Bướu TP Hồ Chí Minh có những điểm nổi bật như sau: đa số người bệnh được đánh giá và theo dõi dinh dưỡng khi nhập viện, hoạt động truyền thông làm hài lòng phần lớn người bệnh. Hoạt động đánh giá, theo dõi cân nặng trong thời gian nằm viện được NB đánh giá là đạt được sự hài lòng cao nhất. Một số hoạt động dinh dưỡng tiết chế của BV còn hạn chế bao gồm: Tỷ lệ người bệnh được lập kế hoạch theo dõi tình trạng dinh dưỡng của khi vào viện còn thấp, NB chưa được theo dõi, đánh giá lại kết quả quá trình CSDD, chưa được cung cấp suất ăn bệnh lý tại BV và chỉ có 50,2% NB được hướng dẫn CSDD khi ra viện.

Các hoạt động hướng dẫn, tư vấn chế độ ăn phù hợp với bệnh lý được NB đánh giá đạt sự hài lòng thấp nhất, với điểm trung bình chỉ đạt 3,45 và có 44,4% NB hài lòng, 6,6% rất hài lòng.

KHUYẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi xin được đưa ra khuyến nghị như sau:

Đối với bệnh viện

Lập đầy đủ kế hoạch theo dõi tình trạng dinh dưỡng của tất cả NB khi vào viện; tổ chức theo dõi, đánh giá lại kết quả quá trình CSDD NB trong quá trình điều trị; thực hiện cung cấp suất ăn bệnh lý tại BV cho tất cả NB theo yêu cầu và tăng cường tư vấn, hướng dẫn CSDD cho NB và người nhà của họ khi ra viện.

BV cần xây dựng và phát triển nguồn nhân lực có chuyên môn về dinh dưỡng tiết chế. Cần tăng cường năng lực và hoạt động của khoa dinh dưỡng cũng như mạng lưới NV YT làm công tác CSDD tại các khoa lâm sàng.

Thực hiện lấy ý kiến sự hài lòng cần thường xuyên, với nhiều hình thức đa dạng, phong phú; câu hỏi dễ hiểu, đơn giản để NB dễ trả lời, để góp ý kiến tham gia với BV về mọi hoạt động CSDD của BV.

Đối với các khoa, phòng của bệnh viện

Thực hiện theo dõi, đánh giá lại kết quả quá trình CSDD theo đúng quy định. Tổ chức thực hiện cung cấp suất ăn bệnh lý tại BV cho tất cả NB nội trú.

Cần chú ý thực hiện tốt việc hướng dẫn CSDD cho NB khi ra viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2011), Thông tư số 08/2011/TT-BYT ban hành quy định công tác dinh dưỡng tiết chế trong BV.
2. Phạm Văn Sơn (2006), Khảo sát sự hài lòng của NB điều trị ngoại trú tại BV tâm thần tỉnh Bà Rịa - Vũng Tàu.
3. Dương Thị Yến (2016), Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân Ung thư tại BV đại học Y.
4. Dinh dưỡng điều trị (2016); Trường Đại học Y Dược Thái Bình.
5. Ahmad Ameryoun và cộng sự (2013). Outpatient and inpatient services satisfaction in Iranian Military Hospitals.
6. Claudia Campos Andrade, M.L.L., et al, (2013). Inpatients and outpatients satisfaction: the mediating role of perceived quality of physical and social environment.
7. Chen Hi, Li M và cộng sự. Factors influencing inpatients' satisfaction with hospitalization service in public hospitals in Shanghai, People Republic of China. Pubmed, 10, 469 – 477.
8. Tengilimoglu D, Kía A và cộng sự. Measurement of patient satisfaction in a public hospital in Ankara.
9. J.K Tonio Schoenfelder, (2001). Detrminants of patient satisfaction: a sudy among 39 hospitals in an-patient setting in Germany.
10. J.K Tonio Schoenfelder, (2001). Detrminants of patient satisfaction: a sudy among 39 hospitals in an-patient setting in Germany.
11. Van Campen C. (1995), "Quality of Care and Patient Satisfaction: A Review of Measuring Intruments", Medical Care Research and Review, 52(1), tr.109-133.
12. Grondahl V.A. (2012), "Exploring patient satisfaction predictions in relation to a theoretical model", International Journal far Quality in Health Care, 26(1), tr.5 – 5.
13. Suckhoedoisong.vn (2018), Vai trò của dinh dưỡng với NB ung thư.
14. Claudia Campos Andrade, M.L.L., et al, (2013). Inpatients and outpatients satisfaction: the mediating role of perceived quality of physical and social environment.

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 Hiến 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 Thuận
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