

19,6 BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN QUANG HƯNG

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN KHÔNG
MỒ ĐƯỢC BẰNG HÓA XẠ TRỊ
ĐỒNG THỜI PHÁC ĐỒ FOLFOX**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2023

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN QUANG HƯNG

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN KHÔNG
MỒ ĐƯỢC BẰNG HÓA XẠ TRỊ
ĐỒNG THỜI PHÁC ĐỒ FOLFOX**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS Nguyễn Tuyết Mai
2. TS Võ Văn Xuân

HÀ NỘI –2023

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ của các thầy cô, gia đình, bạn bè, đồng nghiệp.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện K, đặc biệt là GS. TS Lê Văn Quảng - người thầy đã truyền cho tôi cảm hứng, sự đam mê, dìu dắt tôi đến với chuyên ngành ung thư và giúp tôi có nhiều kiến thức quý báu cũng như động lực, quyết tâm hoàn thành công trình nghiên cứu khoa học này.

Tôi xin được bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới: PGS.TS Nguyễn Tuyết Mai và TS Võ Văn Xuân: Người thầy hướng dẫn đã tận tình chỉ bảo và hết lòng vì nghiên cứu sinh; cho tôi những lời khuyên, nhận xét, đánh giá tốt nhất để hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hoá cũng như đồng nghiệp nơi tôi nghiên cứu và làm việc, đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt thời gian qua. Bên cạnh đó tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới bệnh nhân, gia đình bệnh nhân đã tin tưởng hợp tác tham gia vào quá trình nghiên cứu; xin được chia sẻ với những nỗi đau, mất mát mà người bệnh và gia đình người bệnh không may đã trải qua.

Tôi vô cùng biết ơn bạn bè, người thân, đặc biệt là gia đình – nơi luôn là hậu phương vững chắc, là nguồn động viên, chia sẻ và luôn sát cánh ủng hộ tôi trong suốt chặng đường qua.

Hà Nội, ngày tháng năm 2023

Học viên

Nguyễn Quang Hưng

LỜI CAM ĐOAN

Tên tôi là Nguyễn Quang Hưng, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của cô PGS.TS Nguyễn Tuyết Mai và thầy TS Võ Văn Xuân.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày thángnăm 2023

Người viết cam đoan

Nguyễn Quang Hưng

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

AC:	Adenocarcinoma (Ung thư biểu mô tuyến)
AJCC:	American joint Committee on Cancer (Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ)
CF:	Cisplatin- Fluorouracin
CLVT:	Cắt lớp vi tính
CRT:	Concurrent Chemoradiation Therapy (Hoá xạ trị đồng thời)
CTCAE:	Common Terminology for Adverse Events Tiêu chuẩn đánh giá yếu tố độc tính
CS:	Cộng sự
EGFR:	Epidermal Growth Factor Geceptor Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô
Gy:	Gray (Đơn vị tính liều xạ)
HXTĐT:	Hóa xạ trị đồng thời
IGRT:	Image Guided Radiation Therapy Xạ trị dưới hướng dẫn của hình ảnh
IMRT:	Intensity Modulated Radiation Therapy Xạ trị điều biến liều
M:	Metastase (Di căn)
MRI:	Magnetic Resonance Imaging (Chụp cộng hưởng từ)
MSCT:	Multi-slice computer tomography Chụp cắt lớp vi tính đa lát cắt
N:	Node (Hạch)
NC:	Nghiên cứu
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network Mạng lưới ung thư quốc gia
OS:	Overall survival (Sống thêm toàn bộ)

PC:	Paclitaxel/Cisplatin
PET-CT:	Positron Emission Tomography - Computed Tomography Chụp cắt lớp phát bức xạ Positron
PFS:	Progression-free survival (Sống thêm không tiến triển)
PS:	Performance status (Tình trạng hoạt động)
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Tiêu chí đánh giá đáp ứng trên khối u đặc
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group Nhóm xạ trị ung thư
SCC:	Squamous carcinoma cell (Ung thư biểu mô tuyến)
T:	Tumor (Khối u)
UICC:	Union for International Cancer Control Hiệp hội Quốc tế phòng chống Ung thư
UT:	Ung thư
UTBM:	Ung thư biểu mô
UTTQ:	Ung thư thực quản
VMAT:	Volumetric Modulated Arc Therapy Xạ trị điều biến liều thể tích theo hình cung

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1. Yếu tố nguy cơ mắc ung thư thực quản.....	3
1.2. Sơ lược giải phẫu thực quản	3
1.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh	6
1.3.1. Vị trí khối u	6
1.3.2. Hình ảnh đại thể	6
1.3.3. Hình ảnh vi thể.....	6
1.4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư thực quản.....	7
1.4.1. Lâm sàng	7
1.4.2. Cận lâm sàng.....	8
1.5. Chẩn đoán ung thư thực quản	14
1.5.1. Chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt	14
1.5.2. Chẩn đoán giai đoạn.....	14
1.6. Điều trị ung thư thực quản	18
1.6.1. Nguyên tắc điều trị chung.....	18
1.6.2. Phẫu thuật ung thư thực quản	18
1.6.3. Điều trị ung thư thực quản không mổ được	19
1.6.4. Một số phương pháp điều trị hỗ trợ và giảm nhẹ khác	30
1.7. Phác đồ hoá trị sử dụng trong nghiên cứu	30
1.7.1. Một số độc tính và tác dụng không mong muốn	30
1.7.2. Phác đồ CF	31
1.7.3. Phác đồ FOFOX.....	32
1.8. Một số nghiên cứu về hóa xạ trị kết hợp	33
1.8.1. Các nghiên cứu ở nước ngoài	33

1.8.2. Các nghiên cứu trong nước về hoá xạ trị triệt căn UTTQ	35
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu	37
2.2. Phương pháp nghiên cứu	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	38
2.2.2. Các biến số nghiên cứu	39
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu và cách thức tiến hành.....	41
2.2.4. Thống kê và xử lý số liệu.....	50
2.3. Đạo đức nghiên cứu.....	50
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	52
3.1. Đặc điểm bệnh nhân	52
3.1.1. Tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, BMI và mô bệnh học.....	52
3.1.2. Tiền sử yếu tố nguy cơ và bệnh kèm theo	53
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng.....	54
3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng	55
3.1.5. Thực hiện phác đồ và điều trị hỗ trợ.....	58
3.2. Kết quả điều trị	60
3.2.1. Đáp ứng điều trị	60
3.2.2. Sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng	64
3.2.3. Nguyên nhân tử vong.....	75
3.2.4. Tái phát và di căn sau điều trị	75
3.3. Độc tính và tác dụng không mong muốn của phác đồ	77
3.3.1. Trên huyết học, gan, thận.....	77
3.3.2. Trên các cơ quan khác	78
3.3.3. Biến chứng muộn do xạ trị	79
Chương 4. BÀN LUẬN	80
4.1. Đặc điểm bệnh nhân	80

4.1.1. Tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, BMI và mô bệnh học.....	80
4.1.2. Tiền sử yếu tố nguy cơ và bệnh kèm theo	81
4.1.3. Đặc điểm lâm sàng.....	82
4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng	83
4.1.5. Thực hiện phác đồ và điều trị hỗ trợ.....	87
4.2. Kết quả điều trị.....	88
4.2.1. Đáp ứng điều trị	88
4.2.2. Sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng	96
4.2.3. Nguyên nhân tử vong.....	107
4.2.4. Tái phát và di căn sau điều trị	108
4.3. Độc tính và tác dụng không mong muốn của phác đồ	109
4.3.1. Trên huyết học, gan, thận.....	109
4.3.2. Trên các cơ quan khác	114
4.3.3. Biến chứng muộn do xạ trị	120
KẾT LUẬN.....	121
KIẾN NGHỊ.....	123
DANH MỤC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ VỀ ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Giai đoạn ung thư thực quản theo AJCC 2010.....	16
Bảng 3.1.	Tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, BMI và mô bệnh học	52
Bảng 3.2.	Các yếu tố nguy cơ và bệnh kèm theo.....	53
Bảng 3.3.	Thời gian mắc bệnh	54
Bảng 3.4.	Triệu chứng lâm sàng thường gặp.....	54
Bảng 3.5.	Vị trí u qua nội soi và CLVT	55
Bảng 3.6.	Hình thái u qua nội soi.....	55
Bảng 3.7.	Xâm lấn u qua nội soi và CLVT	56
Bảng 3.8.	Giai đoạn khối u qua CLVT.....	56
Bảng 3.9.	Hạch vùng qua CLVT.....	57
Bảng 3.10.	Giai đoạn bệnh.....	57
Bảng 3.11.	Tuân thủ kế hoạch hoá xạ trị.....	59
Bảng 3.12.	Đáp ứng sau điều trị 4 tuần	60
Bảng 3.13.	Đáp ứng sau điều trị 4 tuần liên quan giai đoạn khối u.....	61
Bảng 3.14.	Đáp ứng sau điều trị 4 tuần liên quan giai đoạn hạch	62
Bảng 3.15.	Đáp ứng sau điều trị 4 tuần liên quan giai đoạn bệnh.....	62
Bảng 3.16.	Đáp ứng sau điều trị 4 tuần liên quan tuân thủ kế hoạch hoá xạ trị	63
Bảng 3.17.	Chỉ số toàn trạng trong và sau điều trị 4 tuần	64
Bảng 3.18.	Sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển.....	65
Bảng 3.19.	Sống thêm toàn bộ liên quan kích thước u	66
Bảng 3.20.	Sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn bệnh.....	68
Bảng 3.21.	Sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn điều trị	70
Bảng 3.22.	Sống thêm liên quan đáp ứng.....	72

Bảng 3.23.	Kết quả phân tích đa biến một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ	74
Bảng 3.24.	Nguyên nhân tử vong.....	75
Bảng 3.25.	Tái phát tại tại chỗ và di căn xa	76
Bảng 3.26.	Độc tính trên huyết học, gan, thận	77
Bảng 3.27.	Tác dụng không mong muốn ngoài huyết học, gan, thận	78
Bảng 3.28.	Biến chứng muộn do xạ trị.....	79
Bảng 4.1.	Đáp ứng cơ năng trong một số NC về HXTĐT	89
Bảng 4.2.	Đáp ứng thực thể trong một số NC về HXTĐT	90
Bảng 4.3.	Sống thêm toàn bộ trong một số NC	97
Bảng 4.4.	Sống thêm không tiến triển trong một số NC	99
Bảng 4.5.	Độc tính trên huyết học, gan, thận trong một số NC	113
Bảng 4.6.	Độc tính trên huyết học, gan, thận trong một số NC (tiếp)	114
Bảng 4.7.	Tác dụng không mong muốn ngoài huyết học, gan, thận trong một số NC	119
Bảng 4.8.	Tác dụng không mong muốn ngoài huyết học, gan, thận trong một số NC (tiếp)	120

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Phân đoạn thực quản theo giải phẫu.....	4
Hình 1.2.	Hệ thống hạch bạch huyết của thực quản.....	5
Hình 1.3.	Hình ảnh siêu âm nội soi 5 lớp TQ bình thường (A), UTTQ thể sùi trên nội soi (B) và siêu âm nội soi tương ứng (C)	10
Hình 1.4.	Hình ảnh CLVT.....	11
Hình 1.5.	Hình ảnh UTTQ T2N0M0 trên nội soi (A), siêu âm nội soi (B) và MRI (C, D, E, F)	12
Hình 1.6.	Khối u nguyên phát và di căn tâm thất trái trên PET – CT.....	13
Hình 1.7.	Sơ đồ giai đoạn ung thư thực quản.....	16
Hình 1.8.	Sơ đồ các thể tích xạ trị theo ICRU 62.....	21
Hình 2.1.	Lập kế hoạch xạ trị với các thể tích, đường đồng liều, trường chiếu xạ (A) và biểu đồ liều lượng thể tích DVH (B).....	44

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1.	Quy trình HXTĐT phác đồ FOLFOX4 (a) và phác đồ CF (b)...	46
Sơ đồ 2.2.	Sơ đồ nghiên cứu	49

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Giai đoạn bệnh và vị trí u theo giai đoạn.....	58
Biểu đồ 3.2.	Một số điều trị hỗ trợ	59
Biểu đồ 3.3.	Sống thêm toàn bộ	65
Biểu đồ 3.4.	Sống thêm không tiến triển	66
Biểu đồ 3.5.	Sống thêm toàn bộ liên quan kích thước $u \leq 5\text{cm}$	67
Biểu đồ 3.6.	Sống thêm toàn bộ liên quan kích thước $u > 5\text{cm}$	68
Biểu đồ 3.7.	Sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn II.....	69
Biểu đồ 3.8.	Sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn III.....	69
Biểu đồ 3.9.	Sống thêm toàn bộ liên quan gián đoạn điều trị < 1 tuần.....	70
Biểu đồ 3.10.	Sống thêm toàn bộ liên quan gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần.....	71
Biểu đồ 3.11.	Sống thêm toàn bộ liên quan đáp ứng hoàn toàn.....	72
Biểu đồ 3.12.	Sống thêm toàn bộ liên quan đáp ứng một phần.....	73
Biểu đồ 3.13.	Sống thêm toàn bộ liên quan bệnh không đáp ứng-tiến triển.	73

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là bệnh khá phổ biến trên thế giới và Việt Nam. Bệnh thường gặp ở giai đoạn muộn và là một trong những ung thư có tiên lượng rất xấu, lứa tuổi mắc bệnh phổ biến là 50 đến 60 tuổi. Mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô vảy sau đó là ung thư biểu mô tuyến. Người bệnh thường đến khám khi có các biểu hiện lâm sàng như: nuốt vướng, nuốt nghẹn, đau ngực và gây sút cân^{1,2}.

Theo Globocan 2020, trên toàn thế giới, ung thư thực quản đứng hàng thứ 7 về tỷ lệ mắc mới với khoảng 604.000 ca và thứ 6 về tỷ lệ tử vong nói chung với khoảng 544.000 ca tử vong. Khu vực Đông Á có tỷ lệ mắc cao nhất cho cả nam và nữ, với tỷ lệ mắc lớn ở Trung Quốc, tiếp theo là miền Nam Châu Phi, Đông Phi, Bắc Âu và Nam - Trung Á³. Tại Việt Nam, cũng theo Globocan 2020: ung thư thực quản xếp hàng thứ 14 về tỷ lệ mắc mới và thứ 9 về tỷ lệ tử vong do ung thư với 3.281 ca mắc mới và 3.080 ca tử vong³.

Nội soi kết hợp với sinh thiết được coi là phương pháp chính trong chẩn đoán mô bệnh học, chụp cắt lớp vi tính được sử dụng để chẩn đoán giai đoạn bệnh cũng như đánh giá tái phát, di căn^{1,2}.

Điều trị ung thư thực quản chủ yếu dựa vào giai đoạn bệnh, mô bệnh học, vị trí u và thể trạng bệnh nhân. Khi không còn chỉ định phẫu thuật, hoá xạ trị đồng thời được coi là điều trị chuẩn^{1,4}.

Có nhiều phác đồ hoá xạ trị đồng thời trong điều trị ung thư thực quản như phác đồ Cisplatin/Fluorouracil (CF), phác đồ Paclitaxel-Carboplatin (PC)... trong đó phác đồ CF kết hợp đồng thời xạ trị được sử dụng nhiều từ những năm 90, đã chứng minh hiệu quả nổi trội qua nhiều nghiên cứu và đến nay vẫn là phác đồ kinh điển⁵. Tuy nhiên nó có những hạn chế nhất định như: có nhiều độc tính và tác dụng không mong muốn (gây buồn nôn, nôn, viêm niêm mạc đường tiêu hoá, ức chế tủy xương, rụng tóc và độc tính trên thận

cao); phác đồ thực hiện với số lượng dịch truyền lớn, liên tục trong 24 giờ và nhiều ngày liên tiếp nên ảnh hưởng rất nhiều đến sinh hoạt của người bệnh, không phù hợp cho những bệnh nhân có tăng huyết áp, suy tim hoặc suy thận.

Năm 2014, kết quả nghiên cứu PRODIGE 5-ACCORD 17 đã mang đến một sự lựa chọn mới về hoá chất trong hoá xạ trị đồng thời ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn không mổ được. Nghiên cứu này so sánh hiệu quả và khả năng dung nạp của phác đồ Oxaliplatin/Fluorouracil/Leucovorin (FOLFOX) với phác đồ CF. Kết quả cho thấy hoá xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX có hiệu quả tương đương với phác đồ CF về tỷ lệ sống thêm, tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ hoàn thành phác đồ; với ưu điểm được đánh giá là sử dụng thuận tiện hơn, số ngày sử dụng hóa chất ít hơn, khả năng dung nạp tốt hơn⁶. Theo NCCN 2020, hoá xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX vẫn đang là lựa chọn hàng đầu đối với ung thư thực quản không có chỉ định phẫu thuật⁴.

Ở Việt Nam, một số trung tâm điều trị ung thư (trong đó có Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hoá) trong những năm gần đây đã áp dụng phác đồ này điều trị cho ung thư thực quản không phẫu thuật được nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả lâu dài của phác đồ này cũng như ưu nhược điểm so với các phác đồ lâu nay đang sử dụng. Do đó chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu điều trị ung thư thực quản giai đoạn không mổ được bằng hóa xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX”** với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị ung thư thực quản giai đoạn không mổ được bằng hóa xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX và CF.

2. Nhận xét độc tính và tác dụng không mong muốn của hai phác đồ.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Yếu tố nguy cơ mắc ung thư thực quản

Uống nhiều rượu bia, hút thuốc và tác dụng cộng hưởng của chúng là nguy cơ chính đối với ung thư (UT) biểu mô vảy thực quản (TQ) ở các nước phương Tây⁷. Tuy nhiên, ở các quốc gia có thu nhập thấp hơn, bao gồm các khu vực của châu Á và cận Sahara Châu Phi, các yếu tố nguy cơ chính của ung thư biểu mô (UTBM) vảy TQ được cho là chế độ ăn uống như thiếu hụt dinh dưỡng, sử dụng thực phẩm chứa nitrosamine⁸. Các yếu tố nguy cơ khác đối với UTBM vảy TQ bao gồm thói quen ăn trầu, tiêu thụ rau muối chua và ăn uống nóng⁷.

UTBM tuyến TQ đại diện cho khoảng 2/3 trường hợp ung thư thực quản (UTTQ) ở các nước thu nhập cao lại có liên quan đến béo phì, bệnh trào ngược dạ dày - TQ và Barrett TQ⁷. Béo phì được dự báo là có khả năng ngày càng đóng góp quan trọng vào gánh nặng UTTQ trong tương lai⁹.

Các yếu tố nguy cơ khác làm gia tăng tỷ lệ UTTQ được đề cập đến bao gồm: Vệ sinh răng miệng kém, nhiễm xạ trong không khí, nhiễm Asbestos; tiền sử ung thư UT vùng tai mũi họng và UT phổi; bệnh xơ cứng bì, co thắt tâm vị (Achalasia), sẹo TQ do acid hoặc kiềm (thường do uống nhầm), vách ngăn TQ, túi thừa TQ, bệnh nhân sau UT vòm mũi họng...^{2,10,11}.

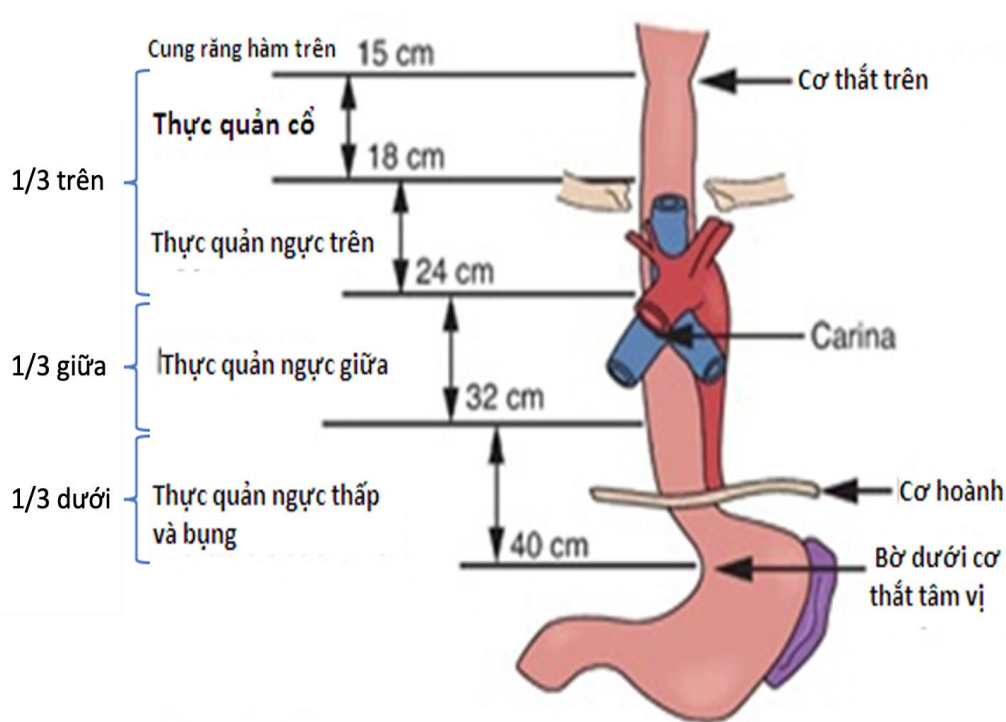
1.2. Sơ lược giải phẫu thực quản

Thực quản là một ống cơ - niêm mạc nối hạ họng ở phía trên với dạ dày ở phía dưới. Giới hạn trên là miệng TQ tương ứng với bờ dưới sụn nhẫn, ngang tầm đốt sống cổ thứ 6 (C6). Giới hạn dưới tương ứng với tâm vị dạ dày, ngang mức sườn trái của đốt sống lưng D10 – D11. Ở đoạn trên, TQ đi ngang sau khí quản và hơi chệch về bên trái rồi đi chéo qua mặt sau của phế

quản gốc trái, xuống phía sau tim, đi trước động mạch chủ trước khi vào lỗ cơ hoành¹².

Chiều dài của TQ thay đổi theo tầm vóc người, tuổi và giới. Ở người lớn dài trung bình khoảng 25cm, thường được chia làm 3 đoạn ^{2,12}:

- ✓ *Thực quản 1/3 trên*: Gồm đoạn cổ và ngực trên, cách cung răng trên 15 - 24cm.
- ✓ *Thực quản 1/3 giữa*: Đoạn ngực giữa, cách cung răng trên 25 - 32cm.
- ✓ *Thực quản 1/3 dưới*: Đoạn ngực dưới và bụng, cách cung răng trên 33 - 40cm, tương ứng với cơ thắt tâm vị.



Hình 1.1. Phân đoạn thực quản theo giải phẫu

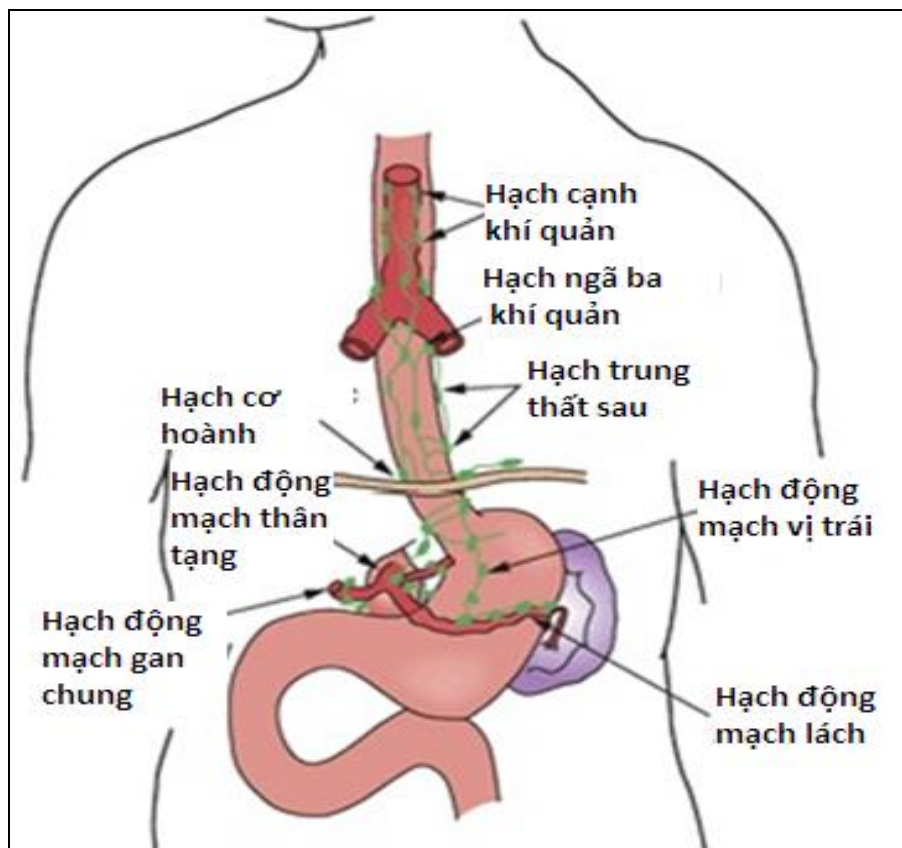
(Nguồn trích dẫn: DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology*, 10th Edition) ²

Thực quản là một ống dẹt, nửa trên dẹt rõ theo chiều trước - sau, nửa dưới tròn. Đường kính trong thay đổi theo từng đoạn, trung bình khoảng 2 - 3cm theo chiều ngang và 2cm theo chiều trước sau. Ở trạng thái nghỉ nó là

một khoang ảo, hai thành ép vào nhau. Trong thì thở vào, lồng TQ ngực mở ra do áp suất của lồng ngực nhưng TQ cổ và bụng thì không thay đổi. Có 4 chỗ hẹp tương ứng với các vị trí: sụn nhĩ, phế quản gốc trái, cơ hoành và tâm vị.

Hệ thống bạch huyết của TQ:

- ✓ Ở trên: Đổ vào chuỗi hạch cảnh trong.
- ✓ Ở giữa: Phía sau đổ vào các hạch trung thất sau, hạch liên sườn, hạch cơ hoành, ống ngực. Phía trước đổ vào các hạch khí quản, hạch khí phế quản, hạch sau tim và dưới tim.
- ✓ Ở dưới: Đổ vào các hạch vị trái và các hạch thân tạng.



Hình 1.2. Hệ thống hạch bạch huyết của thực quản

(Nguồn trích dẫn: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology, 10th Edition) ²

1.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh

1.3.1. Vị trí khối u

Vị trí UTTQ 1/3 giữa và 1/3 dưới gặp nhiều nhất. Tuy nhiên tỷ lệ thay đổi theo từng nghiên cứu và tùy từng loại mô bệnh học, nói chung UTBM vảy hay gặp nhiều nhất ở 1/3 giữa và UTBM tuyến lại thường gặp ở 1/3 dưới TQ^{1,2}.

1.3.2. Hình ảnh đại thể

Hình thái kinh điển của UTTQ gồm 3 thể sau:

- ✓ Thể sùi: chiếm khoảng 60%
- ✓ Thể loét: chiếm 20 - 30%
- ✓ Thể thâm nhiễm: ít gặp khoảng 10%

Tuy nhiên trên thực tế các hình thái tổn thương thường phối hợp với nhau rất khó phân loại rõ ràng.

1.3.3. Hình ảnh vi thể

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2000: UTTQ chia làm hai nhóm chính là UT tế bào biểu mô và UT tế bào không phải biểu mô.

- Ung thư biểu mô

+ *Ung thư biểu mô tế bào vảy*: Chiếm 90%. Chia 3 độ biệt hoá.

✓ Độ biệt hoá cao: Có chứa keratin, giữa các tế bào có cầu nối, ít tế bào đa hình.

✓ Độ biệt hoá thấp: Không chứa keratin, không có các cầu nối giữa các tế bào; có nhiều nhân và các tế bào đa hình.

✓ Độ biệt hoá vừa: Trung gian của hai loại biệt hoá cao và thấp

+ *Ung thư biểu mô tuyến*: Chiếm 9%

✓ Ung thư biểu mô dạng nang tuyến

✓ Ung thư biểu mô tuyến biểu bì nhày

✓ Ung thư biểu mô tuyến vảy

✓ Ung thư biểu mô tế bào nhỏ

- Ung thư không phải biểu mô: Chiếm khoảng 1%

+ *U cơ trơn ác tính*

+ *U cơ vân ác tính*

+ *U hắc tố ác tính*

+ *U cơ nguyên bào*

+ *Carcinome đệm nuôi*

1.4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư thực quản

1.4.1. Lâm sàng

Ở giai đoạn sớm triệu chứng của UTTQ thường không đặc hiệu, thỉnh thoảng có nuốt vướng. Tại thời điểm được chẩn đoán, phần lớn UTTQ đã ở giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn xa. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm^{1,2,11}:

+ Nuốt nghẹn: Gặp trong 90% trường hợp, nuốt nghẹn tăng dần, lúc đầu là cảm giác khó chịu khi nuốt, nuốt vướng sau đó nuốt nghẹn thức ăn đặc, tiếp đó là thức ăn lỏng, rồi nghẹn hoàn toàn, tiến triển từ từ trong khoảng 3-4 tháng. Tổ chức Y tế thế giới chia nuốt nghẹn làm 5 độ:

Độ 0: Không nghẹn

Độ 1: Nghẹn thức ăn rắn

Độ 2: Nghẹn thức ăn nửa rắn

Độ 3: Nghẹn lỏng

Độ 4: Nghẹn hoàn toàn

+ Gầy sút cân: gặp khoảng 90% ở bệnh nhân UTBM vảy. Gầy sút cân xuất hiện khá sớm do liên quan đến nuốt nghẹn nên bệnh nhân sợ ăn, không ăn được đồng thời với quá trình tăng chuyển hóa của UT; những tháng đầu có thể mất từ 3 - 5kg/tháng.

+ Đau khi nuốt: gặp ở một nửa số bệnh nhân, thường đau sau xương ức. Nếu khối u ở TQ thấp thì có thể gặp đau bụng. Đau có thể lan ra sau lưng

giữa hai vai, lên cằm, ra sau tai hay ra vùng trước tim. Khi đau lan ra sau lưng thì nhiều khả năng u đã xâm lấn cột sống.

+ Sặc: UTTQ cổ (miệng TQ, ngay sát dưới ngã ba hạ hầu), sặc là triệu chứng thường gặp và khá sớm. Ở một số bệnh nhân sặc khi UTTQ dò vào khí phế quản.

+ Các biểu hiện UTTQ tiến triển, xâm lấn gồm:

✓ Chảy máu TQ: biểu hiện nôn máu, đi ngoài phân đen. Chảy máu dữ dội do UTTQ ăn mòn vào động mạch chủ, thường đe dọa tính mạng.

✓ Viêm phổi: có thể là triệu chứng, song cũng có khi là biến chứng.

✓ Ho dai dẳng: do dò TQ – khí, phế quản.

✓ Khàn tiếng, nói khó: xâm lấn dây thần kinh thanh quản quặt ngược.

✓ Hội chứng Horner.

+ Các dấu hiệu di căn: tràn dịch màng phổi, màng tim; gan to, hạch cổ, đau xương...

+ Triệu chứng toàn thân khác: có thể gặp da xạm, khô do thiếu dinh dưỡng lâu ngày, thiếu máu, mệt mỏi...

+ Khám thực thể: có thể phát hiện UT thứ hai phối hợp. Tỷ lệ UT phối hợp với UTTQ 5 - 12%. Các UT hay gặp nhất là UT khoang miệng, hầu, thanh quản, phổi. Do đó trong bilan chẩn đoán cần khám tai mũi họng, nội soi thanh khí phế quản để tránh bỏ sót tổn thương.

1.4.2. Cận lâm sàng

1.4.2.1. Nội soi thực quản ống mềm

Phương pháp quan sát trực tiếp tổn thương TQ bằng mắt thường, giúp đánh giá chính xác tổn thương, vị trí u so với cung răng trên. Nội soi cho phép kết hợp chải rửa làm tế bào học, nhuộm màu và sinh thiết tổn thương^{1,13-16}.

Nội soi dải tần ánh sáng hẹp (NBI): giúp tăng cường khả năng quan sát hệ vi mạch máu nông ngay trong lớp niêm mạc, giúp đánh giá mức độ tăng sinh mạch, làm tăng khả năng phát hiện loạn sản và UT sớm^{13,16-18}. Tuy nhiên những tổn thương UTTQ sớm rất hiếm khi được phát hiện trên lâm sàng do đa số các trường hợp khi có nuốt vướng hay nuốt nghẹn bệnh nhân mới đi khám, bệnh đã ở giai đoạn tiến triển.

Ở giai đoạn tiến triển: Hình ảnh tổn thương qua nội soi của UTTQ có các dạng loét, sùi, thâm nhiễm cứng hoặc phôi hợp. Bác sĩ nội soi có kinh nghiệm, sinh thiết tốt, UTTQ được chẩn đoán chính xác tới 100%. Những trường hợp khó có thể qua nội soi nhuộm màu rồi sinh thiết (nhuộm màu bằng xanh Methylen, xanh Toluidine 1%, Indigocarmine hay đơn giản hơn bằng Lugol 2%).

1.4.2.2. Siêu âm nội soi

Siêu âm nội soi rất có giá trị trong chẩn đoán các tổn thương dưới niêm mạc và chẩn đoán giai đoạn của UTBM đường tiêu hóa nhất là với UTBM đường TQ¹⁹⁻²¹. Kỹ thuật là sự kết hợp giữa nội soi và siêu âm, giúp đầu dò siêu âm có thể áp sát tổn thương cần thăm dò. Hình ảnh thành TQ bình thường thể hiện gồm 5 lớp như sau:

- ✓ Lớp thứ nhất: Là một đường tăng âm mảnh tương ứng lớp biểu mô phủ.
- ✓ Lớp thứ hai: Là một dải thưa siêu âm tương ứng với lớp cơ niêm.
- ✓ Lớp thứ ba: Là một đường tăng âm tương ứng với lớp dưới niêm mạc.
- ✓ Lớp thứ tư: Là một đường giảm âm rộng tương ứng với lớp cơ.
- ✓ Lớp thứ năm: Là một đường tăng âm tương ứng với lớp áo ngoài.

Tổn thương UTTQ trên siêu âm nội soi là tổn thương thay đổi cấu trúc âm xuất phát từ lớp biểu mô và đặc biệt là xâm lấn và phá vỡ cấu trúc giải phẫu bình thường của thành TQ (tổn thương lành tính không có sự xâm lấn phá vỡ ấy).

Nhờ có khả năng phân tích các lớp cấu trúc của thành TQ nên tất cả những hình ảnh tổn thương bất thường của các lớp được phản ánh dưới hình ảnh siêu âm nội soi khá rõ ràng.



Hình 1.3. Hình ảnh siêu âm nội soi 5 lớp TQ bình thường (A), UTTQ thể sùi trên nội soi (B) và siêu âm nội soi tương ứng (C) ²².

Ngoài ra siêu âm nội soi cho phép chẩn đoán hạch di căn xung quanh TQ khi hạch to $\geq 1\text{cm}$ đường kính. Tuy nhiên siêu âm nội soi hạn chế trong đánh giá xâm lấn đối với UTTQ giai đoạn muộn cũng như những hạch ở khoảng cách xa đầu dò trên 5cm.

Gần đây siêu âm nội soi với tần số cao cho phép chẩn đoán UTTQ sớm nên việc phẫu thuật tại chỗ qua nội soi đã được ứng dụng thường xuyên ở Nhật Bản cũng như các nước phát triển.

1.4.2.3. Tế bào và mô bệnh học

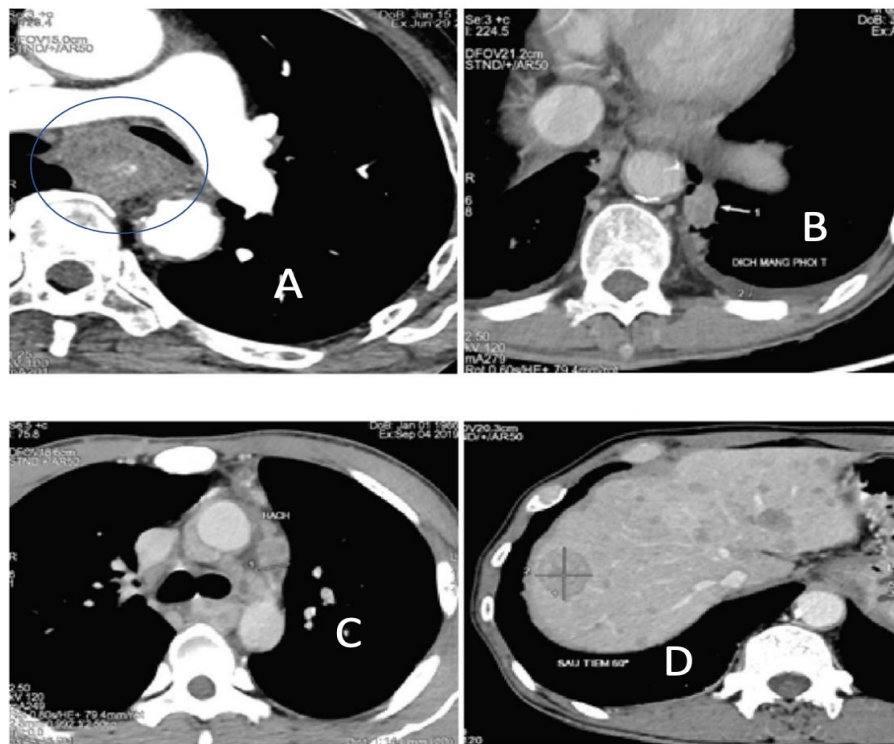
Tế bào học qua chải rửa TQ là kỹ thuật khá đơn giản, có thể phát hiện sớm tổn thương, tuy nhiên giá trị chẩn đoán thấp.

Sinh thiết qua nội soi chẩn đoán xác định mô bệnh học cho giá trị chẩn đoán xác định lên 70% - 80%. Ưu điểm của phương pháp là lấy bệnh phẩm đúng vùng tổn thương. Để tránh âm tính giả cần sinh thiết nhiều mảnh, nên lấy ít nhất là 5 vị trí ở tổn thương và rìa tổn thương.

Nội soi kết hợp nhuộm màu và sinh thiết giúp xác định vị trí tổn thương chính xác hơn, có giá trị chẩn đoán 90% - 95%.

1.4.2.4. Chụp cắt lớp vi tính thực quản

Chụp CLVT cho phép đánh giá tình trạng xâm lấn của u vào thành TQ và tổ chức quanh u (khí phế quản, màng tim, mạch máu...), giúp đánh giá di căn xa, di căn hạch của UTTQ, từ đó đánh giá giai đoạn bệnh, góp phần quyết định chọn lựa phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh cũng như đóng vai trò quan trọng trong việc lập kế hoạch xạ trị và đánh giá đáp ứng sau điều trị. Chụp CLVT phát hiện di căn phổi tới 100% và hạch trung thất. Tuy nhiên khả năng phát hiện hạch với máy CT.Scanner thường chỉ đạt 60%. Những máy chụp CLVT đa dãy (Multi Slice Computer Tomography – MSCT) cho phép chẩn đoán hạch di căn chính xác hơn do thực hiện nhiều lát cắt nhỏ đồng thời trong khoảng thời gian cực ngắn^{1,11,23-27}.



Hình 1.4. Hình ảnh CLVT

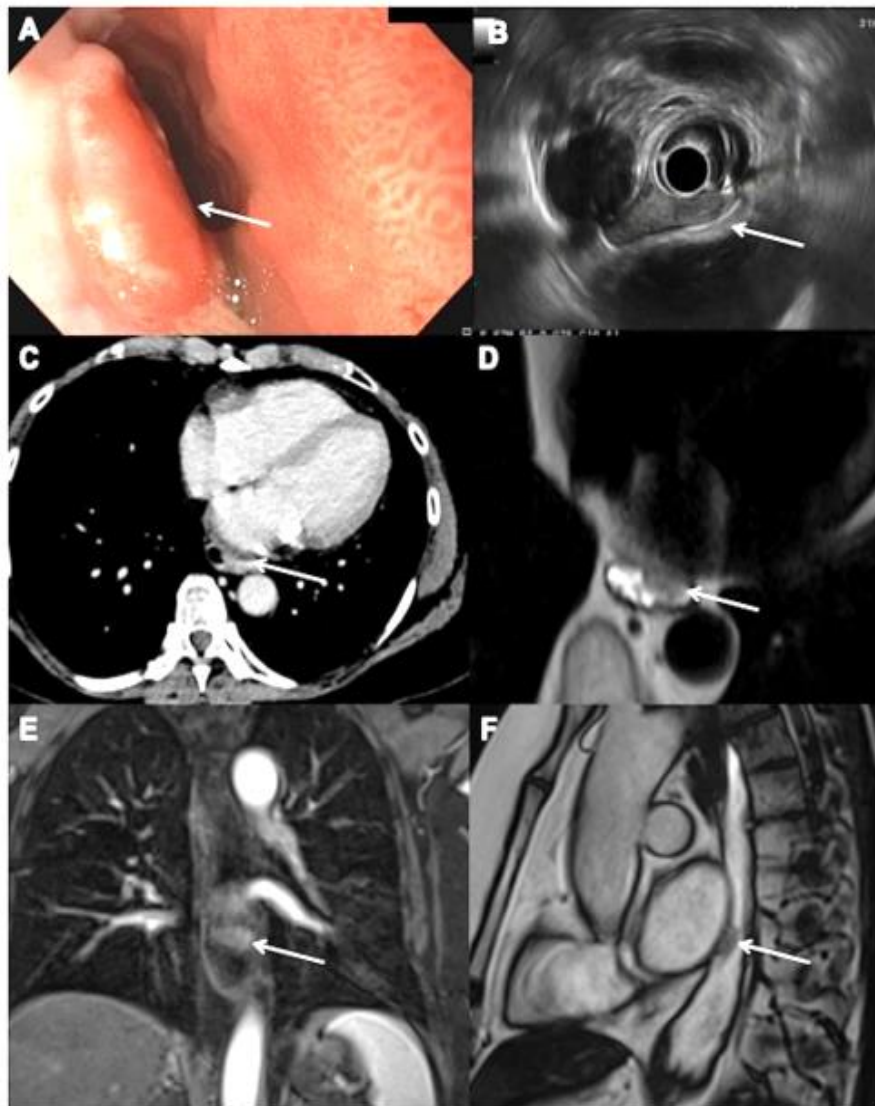
A: Khối UTTQ xâm lấn mỡ xung quanh.

B: Khối UTTQ xâm lấn phổi, gây tràn dịch màng phổi.

C: Nhiều hạch trung thất. D: UTTQ di căn gan²³.

1.4.2.5. Chụp cộng hưởng từ thực quản

Do có thể chụp ở nhiều bình diện khác nhau, MRI cho phép phân biệt rất tốt về cấu trúc, liên quan giải phẫu của TQ và các tổ chức lân cận qua đó xác định rất tốt xâm lấn của UTTQ cũng như di căn hạch khu vực... Tuy vậy nó cũng có chung hạn chế tương tự CLVT là không phân biệt được bản chất u lành hay ác tính và cũng không thể phát hiện sớm được tổn thương khi đang khu trú ở niêm mạc²⁸⁻³⁰.



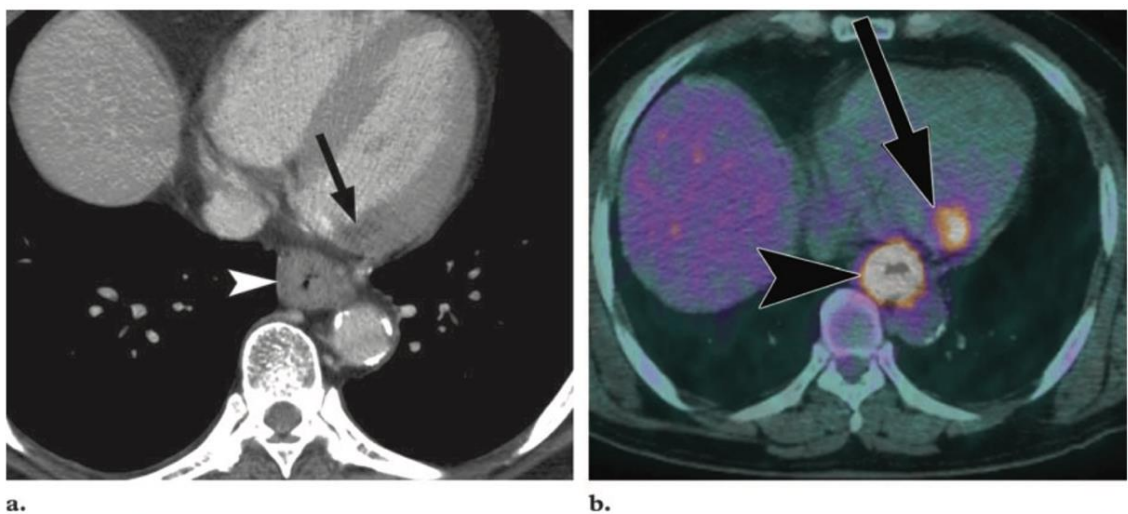
Hình 1.5. Hình ảnh UTTQ T2N0M0 trên nội soi (A), siêu âm nội soi (B) và MRI (C, D, E, F) ³¹.

1.4.2.6. Chụp PET – CT (Positron Emission Tomography - CT)

Trong những năm gần đây với sự ra đời của PET-CT đã giúp đánh giá chính xác hơn giai đoạn của nhiều bệnh UT nói chung và UTTQ nói riêng nhờ có thể xác định chính xác vị trí giải phẫu và các tổn thương chức năng³²⁻⁴⁰:

- PET-CT không chỉ giúp đánh giá giai đoạn bệnh trước điều trị từ đó đưa ra quyết định điều trị phù hợp nhất cho bệnh nhân mà còn giúp theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát, di căn xa với độ nhạy đạt đến 90% và độ đặc hiệu trên 70%. Tuy nhiên hạn chế lớn nhất đối với PET-CT đó chính là dương tính giả do tình trạng viêm liên quan tới điều trị. Do đó, để hạn chế khắc phục, PET-CT nên tiến hành ở thời điểm tối thiểu trên 4 tuần sau điều trị.

- Một điểm nổi trội nữa của PET-CT là nhờ có thể xác định chính xác vị trí giải phẫu và các tổn thương chức năng mà việc xác định các thể tích lập kế hoạch xạ trị được chính xác hơn, giúp hạn chế tối đa vùng chiếu xạ không cần thiết.



Hình 1.6. Khối u nguyên phát và di căn tâm thất trái trên PET – CT ⁴⁰.

1.4.2.7. Nội soi tai mũi họng và khí phế quản

Các phương pháp này giúp đánh giá xâm lấn của UTTQ ngang mức hoặc trên carina vào đường hô hấp, ngoài ra còn có mục đích tìm UT thứ hai phối hợp. Trong một NC thực hiện trên 116 bệnh nhân UTTQ có khả năng PT, nội soi khí phế quản đã giúp tránh phẫu thuật không cần thiết ở 10% số bệnh nhân khi phát hiện u đã xâm lấn đường thở⁴¹. Tuy nhiên trong thực tế hiện nay, việc nội soi khí quản chưa thực sự trở thành thường quy tại nhiều cơ sở y tế do hạn chế về nhân lực và trang thiết bị.

1.4.2.8. Các xét nghiệm đánh giá toàn thân và di căn xa

Công thức máu; sinh hoá máu; chụp X quang phổi; siêu âm ổ bụng; chụp xạ hình xương đánh giá di căn xương; tế bào, mô bệnh học hạch ngoại vi chẩn đoán di căn hạch...

Nội soi màng bụng và nội soi lồng ngực: được chỉ định để phát hiện những ổ di căn phúc mạc, xâm lấn các tạng lân cận và hạch trung thất...¹¹

1.5. Chẩn đoán ung thư thực quản

1.5.1. Chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt

Để chẩn đoán UTTQ cần phải kết hợp nhiều phương pháp như hỏi kỹ bệnh sử, thăm khám lâm sàng, phối hợp với các phương pháp cận lâm sàng đã trình bày ở trên, đặc biệt là nội soi sinh thiết để làm chẩn đoán mô bệnh học (tiêu chuẩn chẩn đoán quyết định). Tuy nhiên, UTTQ cũng cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh như: co thắt tâm vị (Achalasia); bệnh Barrett TQ; những dị vật (hóc xương, dị vật khi ăn nuốt phải gây phản xạ co thắt và được lưu giữ ở vùng tâm vị...)

1.5.2. Chẩn đoán giai đoạn

Theo hệ thống TNM của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ UICC/AJCC 2010⁴², giai đoạn UTTQ được xác định như sau:

T: khối u nguyên phát

Tx: Không xác định được u nguyên phát.

T0: Không có bằng chứng của khối u nguyên phát.

Tis: Ung thư tại chỗ hoặc loạn sản nặng.

T1: Khối u xâm lấn lớp niêm mạc, lớp cơ niêm và/hoặc dưới niêm mạc.

T1a: Khối u xâm lấn lớp niêm mạc hoặc cơ niêm.

T1b: Khối u xâm lấn dưới niêm mạc.

T2: Khối u xâm lấn lớp cơ.

T3: Khối u xâm lấn lớp áo cơ ngoài.

T4: Khối u xâm lấn vào các cấu trúc lân cận.

T4a: Khối u xâm lấn màng phổi, màng tim và mạch máu, cơ hoành, hoặc phúc mạc có khả năng cắt bỏ.

T4b: Khối u xâm lấn cấu trúc khác: động mạch chủ, cột sống, khí quản

...

N: hạch vùng

Nx: Không xác định được hạch khu vực.

N0: Không có di căn hạch khu vực.

N1: Di căn 1-2 hạch khu vực.

N2: Di căn 3-6 hạch khu vực.

N3: Di căn từ 7 hạch khu vực trở lên.

M: Di căn xa

M0: Không có di căn xa.

M1: Di căn xa.

Mx: Không xác định được di căn xa.

G: Độ mô học

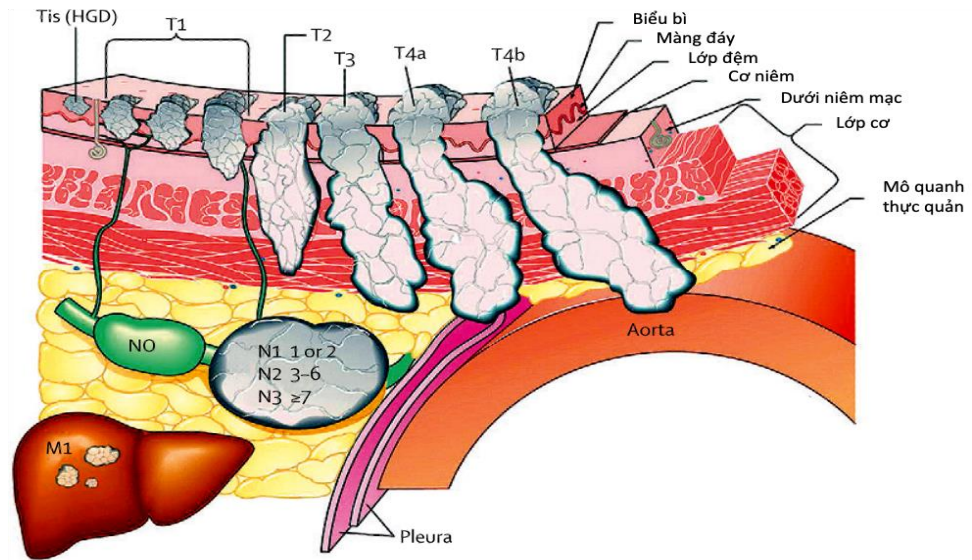
GX: Không thể được đánh giá - giai đoạn nhóm như G1

G1: Rất biệt hóa

G2: Biệt hóa vừa

G3: Kém biệt hóa.

G4: Không biệt hoá - giai đoạn nhóm như G3 dạng vảy



Hình 1.7. Sơ đồ giai đoạn ung thư thực quản

(Nguồn: Dr.Thomas W. Rice, khoa phẫu thuật lồng ngực và tim mạch, Cleveland Clinic⁴³)

Bảng 1.1. Giai đoạn ung thư thực quản theo AJCC 2010

Giai đoạn	Ung thư biểu mô vảy					Ung thư biểu mô tuyến			
	T	N	M	G	Vị trí u	T	N	M	G
0	Tis	N0	M0	1, X	Bất kỳ	Tis	N0	M0	1, X
IA	T1	N0	M0	1, X	Bất kỳ	T1	N0	M0	1-2, X
IB	T1	N0	M0	2-3	Bất kỳ	T1	N0	M0	3
	T2-3	N0	M0	1, X	1/3 dưới	T2	N0	M0	1-2, X
IIA	T2-3	N0	M0	1, X	1/3 trên và giữa	T2	N0	M0	3
	T2-3	N0	M0	2-3	1/3 dưới				

Giai đoạn	Ung thư biểu mô vảy					Ung thư biểu mô tuyến			
	T	N	M	G	Vị trí u	T	N	M	G
IIB	T2-3	N0	M0	2-3	1/3 trên và giữa	T3	N0	M0	Bất kỳ
	T1-2	N1	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	T1-2	N1	M0	Bất kỳ
IIIA	T1-2	N2	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	T1-2	N2	M0	Bất kỳ
	T3	N1	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	T3	N1	M0	Bất kỳ
	T4a	N0	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	T4a	N0	M0	Bất kỳ
IIIB	T3	N2	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	T3	N2	M0	Bất kỳ
IIIC	T4a	N1-2	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	T4a	N1-2	M0	Bất kỳ
	T4b	Bất kỳ	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	T4b	Bất kỳ	M0	Bất kỳ
	Bất kỳ	N3	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	Bất kỳ	N3	M0	Bất kỳ
IV	Bất kỳ	Bất kỳ	M1	Bất kỳ	Bất kỳ	Bất kỳ	Bất kỳ	M1	Bất kỳ

Theo AJCC 2017⁴⁴ phiên bản 8 thì giai đoạn UTTQ có một số thay đổi so với AJCC 2010 phiên bản 7. Cụ thể đối với UTBM vảy như sau (phụ lục 3):

IA: Chỉ bao gồm T1aN0M0, G1; không bao gồm T1bN0M0, G1 (chuyển sang IB).

IB: Bao gồm T2N0M0, G1, 1/3 trên và giữa (trước là IIA); không bao gồm T3N0M0, G1, 1/3 dưới.

IIA: Bao gồm T2N0M0, G2,3,X, 1/3 trên và giữa (trước là IIB); T3N0M0, G1, 1/3 dưới (trước là IB).

IIB: Không bao gồm T2N1M0 (chuyển sang IIIA).

IIIA: Không bao gồm T2N2M0 (chuyển sang IIIB); T3N1M0 và T4aN0M0 (chuyển sang IIIB);

IIIB bổ sung thêm T4aN1M0 (trước là IIIC).

IVA: Tương đương IIIC không bao gồm T4aN1M0 (IIIB).

IVB: Gồm M1, tương đương giai đoạn IV.

1.6. Điều trị ung thư thực quản

1.6.1. Nguyên tắc điều trị chung

Điều trị UTTQ sử dụng ba phương pháp chủ yếu là phẫu thuật, xạ trị và hóa trị. Tùy theo từng giai đoạn bệnh, vị trí u, loại mô bệnh học, thể trạng bệnh nhân, khả năng về kỹ thuật và quyết định của bệnh nhân mà lựa chọn các phương pháp điều trị khác nhau^{1,2,4,11}:

- Đối với UTTQ giai đoạn tại chỗ (Tis hoặc T1a-b/N0/M0): Phẫu thuật cắt hót niêm mạc (Tis, T1aN0M0) hoặc cắt đoạn TQ (T1bN0M0); khi diện cắt (đối với cắt hót niêm mạc phải bao gồm diện cắt chu vi và diện cắt đáy) âm tính trên vi thể và hạch âm tính, thì không cần điều trị bổ trợ.

- Đối với các UTTQ giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng khác (từ giai đoạn IB không phải T1 trở lên): Điều trị bao gồm hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật, hoặc hóa xạ trị triệt căn.

1.6.2. Phẫu thuật ung thư thực quản

- Phẫu thuật UTTQ về lý thuyết là phương pháp điều trị triệt căn nhất. Tuy nhiên nó là một phẫu thuật nặng nề, chỉ thực hiện được ở các trung tâm lớn, việc lựa chọn bệnh nhân để phẫu thuật cũng phải hết sức thận trọng để tránh nguy cơ tử vong cao. Mục đích của phẫu thuật là lấy toàn bộ u và hạch di căn, nếu cần có thể cắt các cơ quan lân cận bị xâm lấn nên nó chỉ được áp dụng khi bệnh còn khu trú tại chỗ.

- Chỉ định phẫu thuật: Đối với UTTQ 1/3 giữa, 1/3 dưới; u ở giai đoạn còn mổ được (T1 - T4a) và trên bệnh nhân có đủ điều kiện phẫu thuật. Cụ thể như sau:

- + Giai đoạn Tis, T1a N0M0:

Cắt hót niêm mạc TQ: Kỹ thuật bao gồm cắt bỏ lớp niêm mạc qua nội soi (EMR - Endoscopic Mucosal Resection) hoặc cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi (ESD - Endoscopic Submucosal Dissection), được chỉ định điều trị

triệt căn cho UT bề mặt: Tổn thương khu trú ở niêm mạc (m1) và hoặc hạ niêm mạc (m2) (theo phân loại của Nhật Bản được đánh giá bằng siêu âm nội soi đầu dò nhỏ với tần số cao 20 - 30HZ, kích thước tổn thương không quá 2cm^{16,45,46}.

+ Giai đoạn T1b-T2N0M0 với u<2cm, độ mô học cao, 1/3 giữa – dưới (giai đoạn I): Phẫu thuật cắt TQ tạo hình.

+ Giai đoạn T1b-T4aN(1,2)M0: Phẫu thuật sau HXTĐT.

- Các phương pháp phẫu thuật cơ bản bao gồm:

+ Phương pháp Lewis-Santy: Tạo hình dạ dày thành hình ống kéo lên thay thế đoạn thực quản đã cắt bằng đường mở ngực và mở bụng bên trái.

+ Phương pháp Akiyama: Đường mở bụng, ngực phải và đường mở cổ.

+ Phương pháp Oringer: Mở bụng và cổ không kèm mở ngực.

- Gần đây, phẫu thuật nội soi cắt TQ được coi là kỹ thuật ít xâm hại, phẫu tích an toàn hơn, định vị tốt hơn các tổn thương và khả năng nạo vét hạch kỹ hơn đã mang lại nhiều kết quả khả quan⁴⁷.

- Phẫu thuật Robotic: Lần đầu tiên được sử dụng vào năm 1985, nó cho phép phẫu thuật được thực hiện với độ chính xác cao hơn so với bác sĩ phẫu thuật không được hỗ trợ, hoặc cho phép bác sĩ thực hiện phẫu thuật từ xa trên người bệnh⁴⁸.

1.6.3. Điều trị ung thư thực quản không mổ được

UTTQ giai đoạn không mổ được từ đầu (phân loại theo AJCC 2010, phiên bản 7), bao gồm:

- Các UTTQ giai đoạn IIB trở lên.

- Các UTTQ giai đoạn dưới IIB không phẫu thuật được do có bệnh lý kèm theo và hoặc thể trạng chung không cho phép, hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

1.6.3.1. Nguyên tắc điều trị ung thư thực quản không mổ được

Các phương điều trị thường dùng là xạ trị, hóa trị, điều trị đích và miễn dịch trong đó hoá xạ trị đồng thời (HXTĐT) là điều trị chuẩn cho giai đoạn này.

Bệnh nhân trong quá trình điều trị nếu gặp các độc tính và tác dụng không mong muốn phải được chăm sóc và điều trị tích cực, có thể phải tạm ngừng hoá xạ trị (gián đoạn điều trị) để chăm sóc.

1.6.3.2. Xạ trị

* Xạ ngoài

- Xạ trị là phương pháp điều trị cơ bản cho UTTQ giai đoạn tiến triển tại chỗ. Khi phối hợp với hóa trị theo các phương thức, xạ trị đóng vai trò quan trọng trong kế hoạch điều trị đa mô thức cho UTTQ mọi giai đoạn. Xạ trị triệt căn đối với giai đoạn I, II không thể phẫu thuật được hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật. Liều xạ 50,4Gy đối với UTTQ 1/3 giữa – dưới, 64,8Gy đối với UTTQ 1/3 trên tùy từng phác đồ^{1,2,4,5,11,49,50}.

- Các thể tích xạ trị bao gồm:

+ *Thể tích khối u thô (GTV)*: Bao gồm toàn bộ khối u nguyên phát và hạch vùng được xác định bằng lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước điều trị.

+ *Thể tích bia lâm sàng (CTV)*: Bao gồm những vùng nguy cơ di căn ở mức độ vi thể được xác định như sau:

○ CTV u được xác định bằng cách mở từ u nguyên phát ra 3 – 5cm theo chiều trên – dưới và 0,5 - 1cm theo chiều xung quanh.

○ CTV hạch được xác định bằng mở rộng GTV hạch từ 0,5 – 1,5cm theo các hướng, đối với u TQ 1/3 dưới cần lấy dự phòng đến hạch cạnh động mạch thân tạng

+ *Thể tích lập kế hoạch (PTV)*: Mở từ CTV ra 0,5 – 1cm.

+ *Cơ quan nguy cấp (OAR):* Tim, phổi, tủy sống... là các tổ chức cần được ưu tiên bảo vệ tối đa. Liều xạ giới hạn tại các cơ quan nguy cấp (theo RTOG 0436) như sau:

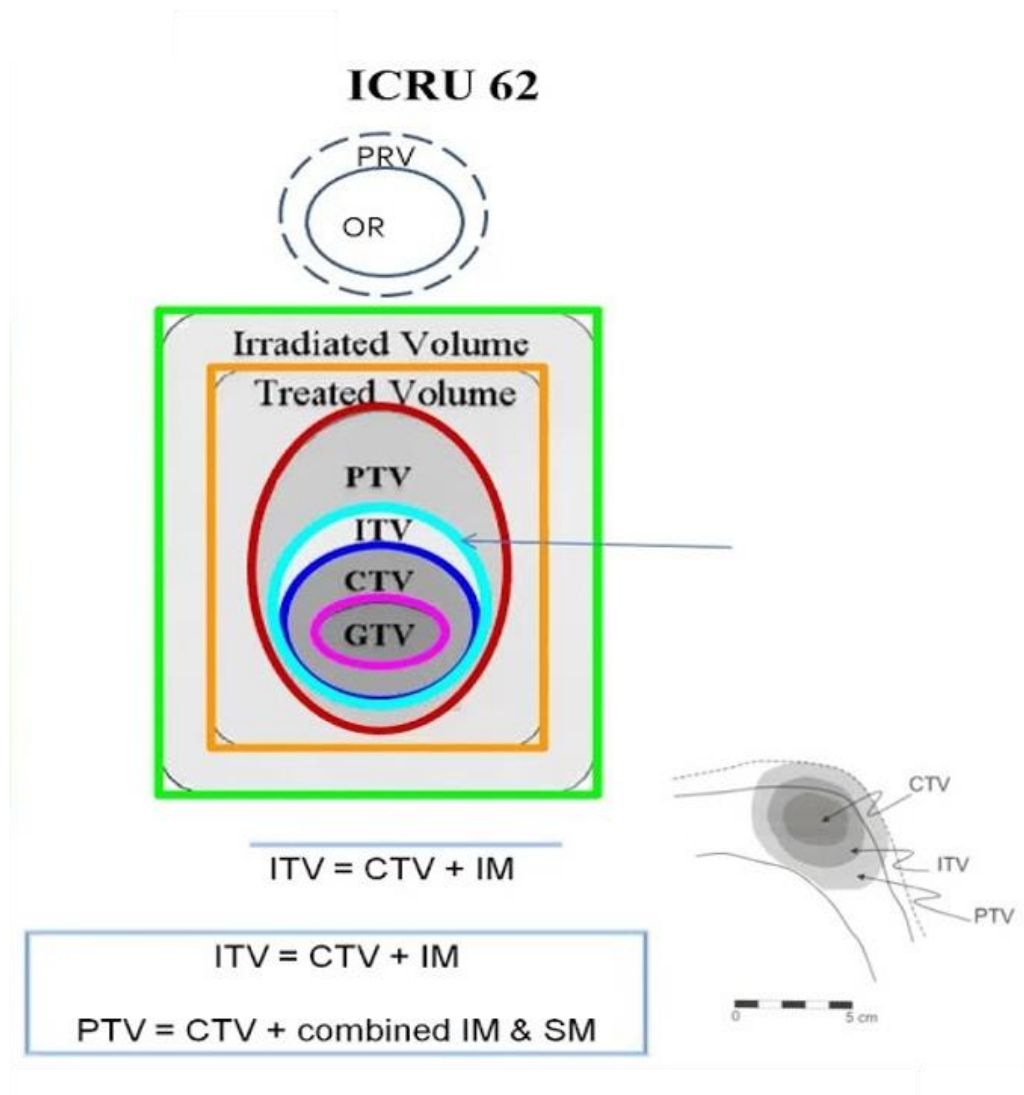
Tủy sống: $D_{\max} < 45\text{Gy}$.

Phổi: $V_{20} < 35\%$; $V_{10} < 45\%$; $V_5 < 65\%$.

Tim: $V_{40} < 50\%$.

Thận: $V_{20} < 32\%$ của từng thận.

Gan: $V_{30} < 40\%$.



Hình 1.8. Sơ đồ các thể tích xạ trị theo ICRU 62

- Biểu chứng của xạ ngoài^{51 52 53 54}:

+ *Cấp tính*:

- Viêm TQ do xạ trị: Viêm TQ cấp tính là một độc tính phổ biến của xạ trị sau khi điều trị UTTQ hay UT phổi và đôi khi sau xạ trị giảm nhẹ di căn xương đốt sống ngực trên. Giảm biểu mô và viêm dẫn đến các triệu chứng bắt đầu sau vài tuần điều trị, với mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào tổng liều bức xạ và chiều dài TQ nhận liều cao. Các triệu chứng viêm cấp tính có thể cải thiện sau 2 đến 3 sau khi ngừng xạ trị.

- Viêm phổi sau xạ trị: Tổn thương phổi thường biểu hiện dưới dạng viêm phổi bán cấp do bức xạ hoặc tiến triển, xơ hóa muện và mức độ nghiêm trọng lâm sàng tương quan với thể tích của phổi được chiếu xạ. Các chỉ số xạ trị khác nhau đã được sử dụng để dự đoán nguy cơ tổn thương phổi, bao gồm liều phổi trung bình và tỷ lệ phổi nhận >20 Gy. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm vị trí khối u, tiền sử bệnh phổi trước đó, tuổi bệnh nhân, điều trị hóa xạ trị kết hợp. Phân độ viêm phổi sau xạ trị chi tiết tại phụ lục. Xử lý viêm phổi sau xạ trị: Corticoid được chỉ định tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh, có thể kết hợp thuốc giãn phế quản, cân nhắc sử dụng oxy khi cần thiết.

- Viêm da do xạ trị: Viêm da do bức xạ (tương tự như cháy nắng tạm thời) là phổ biến, nhất là trong điều trị UTTQ đoạn cổ. Các hiệu ứng được gây ra bởi sự suy giảm biểu mô da, với các triệu chứng từ ban đỏ đến bong vảy ẩm gây đau. Viêm da cấp tính do xạ xảy ra trong vòng 90 ngày sau khi tiếp xúc với bức xạ ion hóa. Mức độ nghiêm trọng có thể từ nhẹ như đỏ da hoặc nặng loét da (phụ lục). Mức độ viêm da do bức xạ phụ thuộc nhiều yếu tố:

- Các yếu tố liên quan đến điều trị: Tổng liều xạ và phân liều; kích thước và vị trí vùng điều trị tia xạ; kỹ thuật xạ trị.

- Các yếu tố liên quan đến bệnh nhân: Các bệnh đồng mắc (đái tháo đường, bệnh mô liên kết, thiếu máu, suy giảm miễn dịch...); tình trạng dinh

đường kém; hút thuốc lá; chỉ số cơ thể ($BMI > 25$); nếp gấp da tại vùng điều trị; tiền sử đã xạ trị trước đó tại vùng da điều trị.

- Chảy máu TQ.

- + *Muộn:*

- Hẹp TQ: Mặc dù các triệu chứng cấp tính cải thiện từ 7 đến 10 ngày sau xạ trị, nhưng viêm TQ nặng có thể gây ra sẹo và chít hẹp TQ muộn.

- Xơ phổi do xạ trị: Tổn thương phổi do xạ trị bao gồm hai giai đoạn: giai đoạn đầu được gọi là viêm phổi do bức xạ, đặc trưng bởi viêm mô phổi cấp tính do tiếp xúc với bức xạ; và một giai đoạn muộn được gọi là xơ phổi do xạ, một hội chứng lâm sàng do tổn thương mô phổi mãn tính. Tổng liều xạ trị vào phổi là yếu tố chính dẫn đến xơ phổi do xạ. Các liều bức xạ phân phối đến phần trăm mô phổi khỏe mạnh, nhận được ít nhất 20 Gy (V20), liên quan đến sự phát triển của độc tính phổi. Ngoài ra, các thông số liều thấp ở phổi cùng bên như V5, V10 và V13 cũng liên quan đến sự phát triển của xơ phổi do xạ trị. Liều phổi trung bình (MLD), hoặc liều trung bình tương ứng với tổng thể tích phổi, đã được báo cáo là yếu tố dự đoán tốt nhất về mức độ xơ phổi do xạ $> \text{độ } 3$ (OR, 1,002; 95% IC, 1,000–1,003; $p = 0,03$). Ngoài ra: kỹ thuật xạ, phân liều, kết hợp các phác đồ hóa chất với xạ trị cũng là yếu tố liên quan.

- Viêm xơ tủy sống: Viêm tủy do xạ trị là một biến chứng hiếm gặp nhưng nguy hiểm của xạ trị đối với tủy sống. Biến chứng này thường giới hạn thể tích, liều với mỗi phân liều và phạm vi xạ trị. Hầu hết các trung tâm giới hạn tổng liều cho tủy sống là < 45 Gy trong các phân liều từ 1,8 đến 2 Gy để giảm thiểu rủi ro này. Chẩn đoán viêm xơ tủy do xạ khó và thường là chẩn đoán loại trừ. Các nguyên nhân phổ biến hơn của viêm tủy ngang (một phần và/hoặc lan rộng theo chiều dọc), bao gồm các bệnh thoái hóa myelin (đa xơ cứng, viêm tủy thần kinh thị giác), bệnh thấp khớp (lupus, hội chứng Sjögren) và nguyên nhân nhiễm trùng (virus, vi khuẩn), cũng như nguyên phát và di căn khối u, nên được xem xét. Đôi khi, các hội chứng cận ung thư cũng có thể

xuất hiện cùng với viêm tủy. Mặc dù rất hiếm gặp, nhưng việc loại trừ các khối u tái phát hoặc di căn là mối quan tâm chính trong bối cảnh có tiền sử bệnh ác tính. Rất khó chẩn đoán viêm xơ tủy do xạ trị kịp thời vì các triệu chứng có thể khác nhau và khởi phát (thời kỳ tiềm ẩn) có thể kéo dài từ vài tháng đến vài năm sau khi tiếp xúc với bức xạ. Các triệu chứng gợi ý: Dị cảm chi dưới, đau (lưng và chân), yếu vận động chi dưới, tiểu không tự chủ, đại tiện không tự chủ.

- Nguy cơ UT thứ hai: Sarcome, Leucemie...

- Rò TQ: Thường hiếm xảy ra.

- Một số kỹ thuật xạ trị:

- + *Xạ trị 3D-CRT:*

Kỹ thuật xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u (*3D-CRT: three-dimensional conformal radiation therapy*) được khuyến cáo như kỹ thuật kinh điển giúp tập trung tia vào thể tích bia (target volum) trong khi bảo vệ các tổ chức xung quanh tránh khỏi liều xạ trị không cần thiết.

Kỹ thuật thường sử dụng 3-6 trường chiếu xạ để hướng liều chiếu xạ vào thể tích khối u thô và thể tích bia lập kế hoạch với độ rộng tối đa có thể, trong khi đó những tổ chức bình thường xung quanh sẽ được che chắn để tránh liều xạ không cần thiết. Nó cung cấp biểu đồ liều lượng thể tích (DVH: Dose Volume Histogram) cho thể tích khối u thô và thể tích bia lập kế hoạch (PTV) cũng như đối với những cơ quan bình thường có nguy cơ biến chứng do chiếu xạ. Do vậy, hoàn toàn có thể thiết lập một kế hoạch phân liều xạ trị vừa có thể đáp ứng yêu cầu kiểm soát khối u, vừa đảm bảo độc tính nằm trong giới hạn có thể chấp nhận được.

- + *Xạ trị điều biến liều – IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)*

IMRT là phương pháp tiên tiến để lập kế hoạch xạ trị 3 chiều, nó cho phép tối ưu hóa việc cung cấp liều chiếu xạ với hình dạng bất kỳ của khối u nhờ tăng số lượng các trường chiếu và điều biến liều xạ, đảm bảo tối ưu hóa

thể tích đích và liều tối thiểu đến mô lành. IMRT được thực hiện bằng máy gia tốc tuyến tính với collimators đa lá (MLC), máy tomotherapy hoặc theo kỹ thuật hình cung.

+ *Xạ trị điều biến liều thể tích theo hình cung – VMAT (Volumetric Modulated Arc Radiotherapy)*

Kỹ thuật sử dụng lần đầu vào năm 2007, các trường chiếu xạ quay 360° với một hoặc nhiều vòng cung, cùng với đó là sự thay đổi của cường độ và hình dạng chùm tia bằng hệ thống MLC giúp tối ưu hóa liều lượng chiếu xạ trong thời gian ngắn đồng thời hạn chế tối đa liều xạ không cần thiết lên tổ chức lành và nguy cấp.

+ *Xạ trị cắt lớp (Tomotherapy):*

Đây là một dạng xạ trị điều biến liều mới, tích hợp máy xạ trị gia tốc với một máy chụp CLVT xoắn ốc, do đó bệnh nhân được xạ trị và chụp hình cắt lớp ở cùng một thời điểm. Xạ trị điều biến liều được thực hiện theo hình xoắn ốc tương tự như chụp CLVT. Mô phỏng và xạ trị điều biến liều được thực hiện trên cùng một máy.

+ *Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh – IGRT (Image Guided Radiation Therapy)*

IGRT là kỹ thuật xạ trị có sự tích hợp của các kỹ thuật ghi hình chức năng và giải phẫu để xạ trị đạt được độ chính xác cao nhờ đó giảm thiểu thể tích lập kế hoạch do các yếu tố kỹ thuật và thích ứng với sự thay đổi của thể tích bia trong quá trình xạ trị, như là sự thay đổi của thể tích u hoặc giảm trọng lượng cơ thể. Đây là loại hình xạ trị gồm nhiều kỹ thuật xạ trị khác nhau, bao gồm IMRT.

+ *Xạ trị định vị thân – SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy)*

Xạ trị định vị thân (SBRT) có thể được thực hiện với hệ thống gia tốc tuyến tính hoặc Cyberknife. Kỹ thuật được chỉ định điều trị triệt căn nhiều loại UT trong đó có UTTQ.

⁺ *Liệu pháp hạt-Particle therapy*

Diễn hình là xạ trị proton: Các hạt tích điện như proton, tích tụ năng lượng thấp cho đến khi chúng đạt đến cuối giới hạn (tùy thuộc vào năng lượng), tại thời điểm hầu hết năng lượng tích tụ trong một khu vực nhỏ gọi là đỉnh Bragg. Xạ trị proton điều biến liều (IMPT) cho phép điều biến các ảnh hưởng và vị trí các đỉnh Bragg, cho phép liều phân phối ba chiều. Hiện chưa có thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh IMPT với IMRT.

*** Xạ trị áp sát**

Xạ trị áp sát là kỹ thuật đưa nguồn phóng xạ áp sát vào khối u với một khoảng cách ngắn và nguồn có độ suy giảm liều nhanh. Kỹ thuật này đặc biệt cần thiết khi điều trị các khối u có mô bệnh học thuộc loại kém nhạy cảm với xạ ngoài (cần phải có liều xạ lớn mới đảm bảo tiêu diệt hết tế bào UT).

Kỹ thuật xạ trị áp sát được thực hiện lần đầu vào năm 1920 tại Viện Curie (Pháp) bởi Richard và Pierquin bằng việc dùng các nguồn cứng Radium. Ngày nay, các thế hệ máy xạ trị liều cao hiện đại chỉ sử dụng duy nhất một nguồn xạ đó là nguồn Ir-192. Nguồn xạ được nối với dây dẫn kim loại, di chuyển từ nơi chứa nguồn vào người bệnh, tại vị trí cần điều trị, dừng tại từng vị trí phát tia điều trị theo sự điều khiển của chương trình được lập kế hoạch qua máy tính. Với sự phát triển của kỹ thuật nạp nguồn sau (*afterloading*) đã cải thiện căn bản vấn đề an toàn bức xạ và tối ưu hoá sự phân bố liều lượng.

Tại Việt Nam, từ những năm đầu thế kỷ XX, xạ trị áp sát bằng các kim, tube Radium đã được áp dụng trong điều trị UT da, đầu cổ, phụ khoa... Hiện nay các trung tâm điều trị UT lớn tại Việt Nam đã sử dụng xạ trị áp sát liều cao trong điều trị một số bệnh UT như UT vùng đầu cổ, UT tiền liệt tuyến, UT cổ tử cung... bằng các máy nạp nguồn sau suất liều cao – HDR (High Dose Rate) tuy nhiên ít áp dụng trong UTTQ.

1.6.3.3. Điều trị nội khoa

* **Hóa trị**

- Hóa trị được chỉ định phối hợp với xạ trị trong UTTQ không có khả năng phẫu thuật. Những trường hợp bệnh lan rộng tại vùng, HXTĐT có hiệu quả cao hơn xạ trị đơn thuần. Đối với giai đoạn tái phát, di căn, hóa trị cho phép kéo dài thời gian sống thêm, cải thiện triệu chứng, tăng chất lượng cuộc sống. Những hóa chất có hiệu quả đối với UTTQ là Cisplatin, Oxaliplatin, 5FU, Capecitabin, Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan. Các phác đồ phối hợp hai thuốc cho hiệu quả cao tuy nhiên cũng có nhiều độc tính và tác dụng không mong muốn^{1,2,4,11}.

- Độc tính và tác dụng không mong muốn thường gặp (*phân độ chi tiết tại phụ lục 5*):

+ *Độc tính trên huyết học và gan, thận:*

○ Hạ bạch cầu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, giảm hemoglobin: Do các thuốc hoá chất ức chế tủy xương làm giảm sinh các dòng tế bào máu dẫn đến giảm khả năng miễn dịch của cơ thể, gây thiếu máu, xuất huyết; ở mức độ nặng có thể đe dọa tính mạng.

○ Tăng men gan, tăng ure, tăng creatinin: Các thuốc hoá chất ngoài ức chế trực tiếp lên tế bào, khi chuyển hoá qua gan và đào thải qua thận sẽ gây độc cho gan và thận.

+ *Các tác dụng không mong muốn ngoài huyết học và gan, thận:*

○ Buồn nôn – nôn: Buồn nôn và nôn liên quan đến điều trị UT trước nay luôn là một trong những tác dụng phụ đáng lo ngại nhất của bệnh nhân trong quá trình điều trị. Nó không chỉ ảnh hưởng đến tâm lý mà còn ảnh hưởng xấu đến dinh dưỡng bệnh nhân.

○ Viêm niêm mạc miệng: Là độc tính khá thường gặp. Các biểu hiện về độc tính trên khoang miệng bao gồm: Nổi ban, phù nề hoặc loét, đau; có

thể dẫn đến nhiễm trùng, chảy máu, ăn uống kém thậm chí không ăn uống được, phải nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.

- Tiêu chảy: Ở mức độ nặng có thể gây rối loạn nước và điện giải, nguy cơ nhiễm trùng từ đường tiêu hoá.

- Viêm thần kinh ngoại biên: Liên quan đến nhiều thuốc (nhóm platinum, nhóm taxane và nhóm vinca alkaloid), thường liên quan đến liều tích lũy, không có biện pháp dự phòng hiệu quả trừ giảm liều và giãn khoảng cách giữa các liều (cần cân nhắc khi giảm liều trong điều trị triệt căn). Các rối loạn cảm giác thường đối xứng 2 bên. Rối loạn vận động biểu hiện ở yếu các chi.

- Rụng tóc gây ảnh hưởng đến thẩm mỹ và tâm lý bệnh nhân.

- Xử trí một số tác tình huống gặp trong quá trình điều trị

- + Trong quá trình điều trị, mọi tác dụng không mong muốn trong và sau điều trị đều phải được ghi nhận.

- + Sau mỗi 4 tuần bệnh nhân cần được xét nghiệm công thức máu và sinh hoá máu; đánh giá độc tính trên hệ tạo huyết, chức năng gan thận. Độ 1 không cần chỉnh liều; độ 2, 3 dừng điều trị cho đến khi về độ 1 hoặc bình thường, điều trị nội khoa nếu cần thiết, sau đó dùng lại liều bình thường.

- + Trong quá trình điều trị cần sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng phụ như thuốc chống nôn, chống tiêu chảy, các yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt, máu và các chế phẩm từ máu nếu cần thiết.

- Một số phác đồ hoá chất thường dùng trong UTTQ như sau:

+ Phác đồ CF

- ✓ Cisplatin: 75 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch ngày 1;

- ✓ 5FU: 1000mg/m² diện tích cơ thể, truyền TM ngày 2-5.

Chu kỳ 28 ngày.

+ **Phác đồ Paclitaxel kết hợp Cisplatin**

- ✓ Paclitaxel 175 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1;
 - ✓ Cisplatin 75 -100mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
- Chu kỳ 3-4 tuần.

+ **Phác đồ có Irinotecan**

- ✓ Irinotecan 70mg/m², TM, ngày 1+ 15;
 - ✓ Cisplatin 80mg/m², TM, ngày 1.
- Chu kỳ 28 ngày.

+ **Phác đồ EOX**

- ✓ Epirubicin 50 m² truyền tĩnh mạch ngày 1;
 - ✓ Oxaliplatin 130m² truyền tĩnh mạch ngày 1;
 - ✓ Capecitabine 500mg-625mg uống liên tục 21 ngày.
- Chu kỳ 21 ngày.

+ **Phác đồ FOLFOX4**

- ✓ Oxaliplatin: 85mg/m², tĩnh mạch, ngày 1;
 - ✓ Leucovorin: 200mg/m², tĩnh mạch, ngày 1, 2;
 - ✓ 5-FU: 400mg/m², tiêm tĩnh mạch, ngày 1, 2;
- 600mg/m², truyền tĩnh mạch liên tục trong 22h, ngày 1, 2.
- Chu kỳ 14 ngày.

* **Điều trị đích và miễn dịch**

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) biểu lộ quá mức là kết quả cho thấy bất lợi trong UTTQ, phổi, đầu cổ. Hiện nay, chưa có thuốc điều trị đích và miễn dịch nào có hiệu quả rõ rệt trong UTTQ.

Một số báo cáo thử nghiệm ngẫu nhiên của cetuximab, một kháng thể đơn dòng chống lại EGFR, kết hợp với hóa xạ trị cơ bản cho thấy cải thiện đáng kể sống thêm không tiến triển, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ/tại vùng tuy nhiên còn có những kết quả trái ngược và độc tính cao⁵⁵⁻⁵⁷.

Peter Thuss-Patience và CS⁵⁸ NC đánh giá vai trò của liệu pháp miễn dịch đối với UTTQ có bộc lộ PD-L1 bước đầu đã cho thấy vai trò của các thuốc ức chế PD-L1 kết hợp với hoá trị cải thiện đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển, có thể là một hướng mới đầy hứa hẹn trong điều trị UTTQ.

1.6.4. Một số phương pháp điều trị hỗ trợ và giảm nhẹ khác

- Đốt u bằng laser, điện đông 1 cực hoặc 2 cực, xạ trị áp sát suất liều cao, tiêm hoá chất trực tiếp vào khối u nhằm cải thiện triệu chứng nuốt khó.

- Nong TQ.

- Đặt stent TQ để nong hoặc bít dò khí quản - TQ.

- Điều trị hỗ trợ:

+ Giảm đau, chống viêm.

+ Nuôi dưỡng hỗ trợ: đường miệng, qua mở thông dạ dày hoặc hồng tràng, nuôi dưỡng tĩnh mạch.

+ Liệu pháp hô hấp: thở oxy khi cần.

1.7. Phác đồ hoá trị sử dụng trong nghiên cứu

1.7.1. Một số độc tính và tác dụng không mong muốn⁵⁹

**** Liên quan đến cisplatin***

- Độc tính trên thận có liên quan với liều, nếu suy thận thì thuốc sẽ bị tích lũy và cần phải giảm liều.

- Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

- Các phản ứng quá mẫn: phù mắt, khó thở, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp. Có thể thấy rối loạn nhịp tim, chán ăn và tăng transaminase.

- Thường gặp: Viêm miệng, viêm màng nhầy, tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đoạn tĩnh mạch tiêm thuốc chuyển sang màu nâu.

- Ít gặp: Rụng tóc, viêm da.

*** *Liên quan đến fluorouracil***

- Thường gặp là: Viêm miệng, viêm màng nhầy, tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đoạn tĩnh mạch tiêm thuốc chuyển sang màu nâu nhạt.

- Ít gặp: Rụng tóc, viêm da.

*** *Liên quan đến oxaliplatin***

- Thuốc có thể gây mệt mỏi, sốt, đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, buồn nôn và nôn, tiêu chảy, đau bụng, táo bón, chán ăn, viêm miệng, khó tiêu, rối loạn vị giác...

- Trên hệ tạo máu có thể gây thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính.

- Thuốc có thể làm tăng SGOT và SGPT, tăng bilirubin toàn phần, creatinin huyết thanh, mất nước, giảm kali huyết...

- Bệnh lý thần kinh ngoại biên (phụ thuộc liều: 76%, cấp: 64%, dai dẳng: 43%), đau lưng (11%), chuột rút (9%), đau khớp (7%). Các triệu chứng này xuất hiện trong vòng vài giờ cho đến 1 – 2 ngày khi dùng thuốc, có thể phục hồi được (trong vòng 14 ngày) và có thể tái phát ở những liều kế tiếp. Truyền tĩnh mạch calci gluconat và maginesi sulfat có thể làm giảm độc tính thần kinh.

*** *Liên quan đến leucovorin (calcium folinate)***

- Thấp trên người, ngay cả khi dùng dài ngày:

+ Ít gặp: Phản ứng quá mẫn, kể cả phản vệ.

+ Hiếm gặp: Sốt, mất ngủ, tình trạng kích động, trầm cảm, rối loạn tiêu hóa.

- Chưa thấy trường hợp quá liều nào, kể cả khi dùng liều cao (chỉ có liều cần dùng cho cơ thể là được sử dụng, còn lại được thải trừ).

1.7.2. Phác đồ CF

- Ưu điểm: Đã được nghiên cứu chứng minh có hiệu quả và được sử dụng thời gian dài^{5,50,60,61}.

- Nhược điểm:

+ Bệnh nhân phải truyền hóa chất liên tục 5 ngày

+ Cisplatin gây độc tính lên thận: Là độc tính dẫn tới phải giảm liều, gây suy thận có thể hồi phục, nhưng đôi khi không hồi phục dẫn đến cần phải lọc máu. Nồng độ Platinum ở thận cao hơn ở huyết tương và các cơ quan bộ phận khác. Do đó, để phòng ngừa độc tính trên thận phải truyền nhiều dịch trước và sau truyền Cisplatin.

+ Tác dụng phụ buồn nôn – nôn nhiều ảnh hưởng đến toàn trạng: Cisplatin là thuốc thuộc nhóm nguy cơ gây nôn – buồn nôn cao (>90%) khi dùng liều trên 50mg/m², có thể gây nôn sớm hoặc muộn, có thể gây nôn nghiêm trọng nếu không điều trị kịp thời. Trong trường hợp không điều trị chống nôn, hơn 90% các bệnh nhân dùng cisplatin sẽ có buồn nôn/nôn muộn. Triệu chứng nặng nhất từ 24-72 giờ sau khi dùng cisplatin và giảm dần trong những ngày tiếp theo.

1.7.3. Phác đồ FOFOX

- Ưu điểm:

+ Hiệu quả điều trị qua một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy tương đương với phác đồ CF⁶.

+ Phác đồ chỉ phải truyền trong 2 ngày

+ Oxaliplatin không gây độc tính lên thận do đó không cần truyền nhiều dịch, thuốc cũng an toàn với bệnh nhân viêm gan/suy gan. Với độ thanh thải Creatinin (CrCl): ≥ 30 mL/phút không cần chỉnh liều, với CrCl < 30 mL/phút, giảm liều từ 85mg/m² xuống 65mg/m² trong khi đó với Cisplatin nếu CrCl trong khoảng 46 – 60 mL/phút cần giảm liều xuống 75%, với CrCl trong khoảng 31 – 45 mL/phút cần giảm liều 50%, CrCl < 30 mL/phút thì cân nhắc không sử dụng.

+ Tác dụng phụ ít ảnh hưởng đến toàn trạng bệnh nhân: Tiềm năng gây nôn trung bình, tiêu chảy (mức độ nhẹ), độc tính thần kinh của oxaliplatin có thể phục hồi được trong phần lớn trường hợp, trong khi đó độc tính này của Cisplatin thì không⁶⁰.

- Nhược điểm: Số chu kỳ nhiều hơn, thời gian lặp lại ngắn hơn và giá thành hoá chất cao hơn so với phác đồ CF.

1.8. Một số nghiên cứu về hóa xạ trị kết hợp

1.8.1. Các nghiên cứu ở nước ngoài

1.8.1.1. Nghiên cứu đánh giá hóa xạ trị triệt căn so với phẫu thuật

Nghiên cứu của Wang và CS (2019)⁶² so sánh khả năng sống thêm giữa hóa HXTĐT triệt căn và phẫu thuật cắt TQ đơn thuần trên các bệnh nhân UTTQ tại vùng. Dữ liệu được thu thập từ Cơ quan Đăng ký Ung thư Đài Loan (từ năm 2008 đến năm 2014) bao gồm 5.487 bệnh nhân mắc UTBM vảy giai đoạn I, II hoặc III. Điều trị bằng HXTĐT triệt căn ở 4.251 bệnh nhân (77,50%) và cắt TQ đơn thuần ở 1.236 bệnh nhân (22,50%). Ghép cặp đôi chiều so sánh ở 1.020 bệnh nhân. Kết quả phẫu thuật cắt TQ đơn thuần có liên quan đến OS tốt hơn đáng kể so với HXTĐT triệt căn ở những bệnh nhân giai đoạn I, II nhưng không có sự khác biệt ở giai đoạn III.

1.8.1.2. Nghiên cứu so sánh HXTĐT với xạ trị

- Thử nghiệm RTOG 85-01⁵ so sánh HXTĐT (phác đồ CF + xạ trị 50Gy) với xạ trị đơn thuần (64Gy) trên các bệnh nhân UTTQ giai đoạn T1-3N0-1M0. Kết quả cho thấy cải thiện có ý nghĩa cả thời gian sống trung bình, OS 2 và năm 5 năm ở nhóm HXTĐT so với nhóm xạ đơn thuần: 14 tháng so với 9 tháng, 36% so với 10% và 26% so với 0%.

1.8.1.3. Nghiên cứu đánh giá hóa xạ trị triệt căn

- Thử nghiệm RTOG 94-05⁶³ so sánh giữa 2 liều xạ trị sử dụng đồng thời với hóa trị (phác đồ CF) trên các bệnh nhân UTTQ giai đoạn T1-4N0-

1M0, với liều xạ 64,8Gy và 50,4Gy nhằm so sánh hiệu quả giữa 2 liều xạ. Kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống trung bình, sống thêm 2 năm giữa hai liều xạ. HXTĐT phác đồ CF với liều xạ 50,4Gy, phân liều 1,8Gy/ngày, 5 ngày/tuần được coi là phác đồ tiêu chuẩn.

- Thử nghiệm PRODIGE 5-ACCORD 17⁶ trên 267 bệnh nhân tại 24 trung tâm UT tại Pháp, được tiến hành từ 2004-2011, với trung vị thời gian theo dõi 25,3 tháng, so sánh hiệu quả và khả năng dung nạp giữa phác đồ CF và FOLFOX ở bệnh nhân UTTQ không mổ được đã mang lại một sự lựa chọn mới về hóa trị trong HXTĐT đối với UTTQ. Kết quả của thử nghiệm PRODIGE/ACCORD được công bố năm 2014 với các kết luận: HXTĐT với CF và FOLFOX cho hiệu quả tương đương nhau về sống thêm, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn. Phác đồ FOLFOX được đánh giá là sử dụng thuận tiện hơn (không phải truyền nhiều dịch), số ngày sử dụng hóa chất ít hơn, tỷ lệ hoàn thành điều trị cao hơn. Do đó, phác đồ FOLFOX là sự lựa chọn thay thế hợp lý cho phác đồ CF, nhất là ở những bệnh nhân không phù hợp với cisplatin (suy thận, tăng huyết áp).

- Nghiên cứu của Peng Zhang và CS (2014)⁶⁴ hồi cứu trên 212 bệnh nhân UTBM vảy TQ mới được chẩn đoán từ tháng 10 năm 2006 đến tháng 12 năm 2011, điều trị HXTĐT. Kết quả phân tích đa biến cho thấy giai đoạn T, M là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến cả OS và PFS ở bệnh nhân UTBM vảy TQ.

- Nghiên cứu của Sergio L. Favareto và CS (2021)⁶⁵ trên 60 bệnh nhân UTTQ được coi là không thể cắt bỏ và/hoặc không có điều kiện để phẫu thuật được điều trị từ tháng 4 năm 2011 đến tháng 12 năm 2019 bằng HXTĐT triệt căn hóa chất phác đồ gốc platin. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị bằng 3D-CRT (76,7%) hoặc IMRT (23,3%), tổng liều trung bình là 50,4Gy (41,4-50,4Gy). Với thời gian theo dõi trung bình là 19 tháng, PFS và OS trung bình

lần lượt là 10 và 20 tháng. Trong phân tích đa biến, sự hiện diện của giai đoạn di căn hạch liên quan đến cải thiện PFS.

- Nghiên cứu của Alexandra D. Dreyfuss và CS (2021)⁶⁶ đánh giá kết quả và độc tính của 130 bệnh nhân UTTQ không phẫu thuật (UTBM tuyến chiếm 62% và UTBM tế bào vảy chiếm 38%; giai đoạn II-III: 92%). Bệnh nhân được HXTĐT triệt căn phác đồ carboplatin/paclitaxel (75%) hoặc fluorouracil (25%). Tổng liều xạ trung bình là 50,4Gy (dao động 44,7-71,4Gy). Qua phân tích hồi quy, giai đoạn khối u, mở thông dạ dày nuôi dưỡng và sự thay đổi SUVmax trong PET/CT của khối u nguyên phát có liên quan đáng kể với OS và DFS.

1.8.2. Các nghiên cứu trong nước về hoá xạ trị triệt căn UTTQ

Tại Việt Nam, gần đây các NC đánh giá vai trò của HXTĐT triệt căn trong UTTQ bắt đầu được quan tâm. Một số NC về HXTĐT:

- Tác giả Nguyễn Đức Lợi (2015)⁶¹: HXTĐT phác đồ CF với tổng liều xạ 60Gy, sử dụng kỹ thuật 3D-CRT trên 132 bệnh nhân UTBM vảy TQ giai đoạn III, IV (phân loại theo UICC 1997) cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 31,1%; đáp ứng 1 phần 53,8%; thời gian sống trung bình là 23,9 tháng; thời gian sống thêm toàn bộ sau 2 năm là 48,2%, sau 3 năm là 30%. Trong NC này có tới 25,8% bệnh nhân nhận liều hoá chất dưới 80% so với liều chuẩn.

- Tác giả Bùi Quang Huy (2020)⁶⁷ NC về kết quả HXTĐT cho UTTQ 1/3 giữa, dưới với kỹ thuật xạ trị VMAT liều xạ 50,4Gy kết hợp hóa chất phác đồ CF, thời gian sống thêm trung bình là $19,65 \pm 0,99$ tháng, thời gian sống thêm toàn bộ đến 12 tháng là 76,6%. Các độc tính và tác dụng không mong muốn tỷ lệ khá cao.

- Nguyễn Đình Châu và CS (2020)⁶⁸ NC điều trị UTBM vảy TQ giai đoạn cT2-4aN0-3M0 bằng HXTĐT triệt căn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, sử dụng phác đồ CF hoặc Paclitaxel/Carboplatin kết hợp với xạ trị

50,4-66Gy kỹ thuật 3D-CRT hoặc IMRT hoặc VMAT. Kết quả đáp ứng hoàn toàn là 46,0%, tỷ lệ OS 2, 3 và 5 năm lần lượt là 41,6%, 35,4% và 26,0%; các độc tính sớm chủ yếu ở độ 1-2; độc tính sớm độ 3,4 là 26%; độc tính muộn có 2% viêm phổi độ 5. Di căn thường xảy ra trong 2 năm đầu. Tuy nhiên trong NC này không có sự đánh giá riêng cho từng phác đồ hoá trị cũng như sự khác biệt giữa tổng liều xạ trị.

- Tác giả Vũ Văn Thạch (2020)⁶⁹: HXTĐT phác đồ FOLFOX cho 53 bệnh nhân UTTQ giai đoạn II-IVA tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội tổng liều 50,4-64,4Gy, kỹ thuật 3D-CRT cho thấy kết quả khả quan, độc tính và tác dụng không mong muốn hầu hết chỉ ở độ 1. Kết quả sống thêm cũng như biến chứng muộn của xạ trị chưa được đề cập trong NC này.

- Tác giả Phan Hữu Kiệm (2021)⁷⁰ nghiên cứu HXTĐT phác đồ FOLFOX cho UTTQ không có chỉ định phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 9 năm 2020 đến tháng 6 năm 2021 cùng với xạ trị tổng liều 50-60Gy theo kỹ thuật 3D-CRT, VMAT hoặc IMRT cũng chỉ mới đề cập đến kết quả bước đầu và chất lượng sống của bệnh nhân, chưa đánh giá kết quả lâu dài.

- Tác giả Trịnh Lê Huy và CS (2021)⁷¹ NC hồi cứu trên 36 bệnh nhân UTTQ giai đoạn II-III được điều trị HXTĐT phác đồ CF kết hợp xạ trị 50,4Gy tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 6/2018-12/2019 có tới 90,9% bệnh nhân có cải thiện tình trạng nuốt nghẹn sau điều trị, tỷ lệ đáp ứng chung là 88,9%, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $18,1 \pm 1,1$ tháng; các độc tính ở độ 1,2 lên đến 47,2%.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

Gồm 102 bệnh nhân UTTQ được điều trị từ tháng 01/2016 đến 12/2019 tại Bệnh viện K (54 bệnh nhân) và Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hoá (48 bệnh nhân) chia làm 2 nhóm không ngẫu nhiên thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ như sau:

➤ *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

+ Bệnh nhân UTTQ có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UTBM vảy.

+ Bệnh nhân điều trị lần đầu.

+ Bệnh nhân thuộc giai đoạn IIB-IIIC, hoặc giai đoạn dưới IIB không có chỉ định phẫu thuật từ đầu (bệnh nhân có khối u ở 1/3 trên; và/hoặc UT nhiều hơn 1 vị trí; và/hoặc tuổi trên 70; và/hoặc mắc bệnh kèm theo không cho phép phẫu thuật; và/hoặc sụt cân trên 15% trọng lượng cơ thể; và/hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật). Áp dụng phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC 2010, phiên bản 7.

+ Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng (PS) ≤ 2 theo thang điểm của ECOG (phụ lục 1).

+ Bệnh nhân không có chống chỉ định với hóa trị của phác đồ FOLFOX hoặc CF (phần chống chỉ định của hoá chất tại phụ lục 7).

+ Chức năng tuỷ xương và gan thận trong giới hạn cho phép: Hemoglobin $\geq 9,0\text{g/dL}$; số lượng bạch cầu trung tính $\geq 1,5\text{G/L}$; số lượng tiểu cầu $\geq 100\text{G/L}$; Billirubin toàn phần huyết thanh $\leq 1,5$ lần giới hạn cao bình thường; SGOT/SGPT $\leq 2,5$ lần giới hạn cao bình thường; mức lọc cầu thận $> 40\text{mL/phút}$.

+ Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

➤ *Tiêu chuẩn loại trừ:*

+ Bệnh nhân mắc các bệnh nặng phối hợp đe dọa tính mạng như: Bệnh lý tim mạch đang tiến triển, suy hô hấp, nhiễm trùng cấp tính...

+ Bệnh nhân mắc UT khác trong vòng 5 năm.

+ Phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú; tuổi ≤ 18 tuổi.

+ Bệnh nhân tự bỏ dở phác đồ, đổi sang phác đồ khác không do chuyên môn.

+ Bệnh nhân ung thư từ 2 vị trí TQ trở lên.

+ Bệnh nhân sụt cân $> 20\%$ trọng lượng cơ thể trong 3 tháng.

+ Bệnh nhân có các bệnh lý thần kinh ngoại vi.

+ Bệnh nhân không có đầy đủ hồ sơ theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, có nhóm chứng.

- Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính mẫu dưới đây:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó: $p = \frac{p_1 + p_2}{2}$

power $> 80\%$: có $Z_{1-\alpha} = 1,282$, $Z_{1-\beta} = 0,842$.

p_1 : Tỷ lệ sống thêm 2 năm ở nhóm chứng; lấy $p_1 = 36\%^5$.

p_2 : Tỷ lệ sống thêm 2 năm ở nhóm nghiên cứu; lấy $p_2 = 54\%^{72}$.

Kết quả tính được $n = 46$. Như vậy cỡ mẫu của nghiên cứu này lấy thêm 10% theo ước tính sẽ là 51 bệnh nhân mỗi nhóm.

Cách chọn mẫu: Phân thành 2 nhóm dựa trên yếu tố tương đồng về giai đoạn bệnh, mô bệnh học, toàn trạng (PS chênh lệch nhau không quá 1) và tuổi (chênh lệch nhau không quá 5 tuổi).

2.2.2. Các biến số nghiên cứu

2.2.2.1. Đối với mục tiêu 1

- Tuổi: Nhóm tuổi (< 40 tuổi, 40 – 49 tuổi, 50 – 59 tuổi, 60 – 69 tuổi, ≥ 70 tuổi); tuổi trung bình.

- Giới: Nam/Nữ.

- Tiền sử bản thân, gia đình và các yếu tố liên quan: Tiền sử thường xuyên sử dụng rượu và thuốc lá; tiền sử sử dụng đơn thuần rượu hoặc thuốc lá; tiền sử trào ngược dạ dày – TQ; tiền sử mắc bệnh ung thư; tiền sử gia đình có người mắc ung thư; bệnh kèm theo.

- Toàn trạng: Chỉ số PS theo các độ 0, 1, 2, 3 và 4.

- BMI: < 18,5 (gầy); 18,5 – < 25 (trung bình); ≥ 25 (béo phì).

- Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện: < 1 tháng; 1 – 3 tháng; trên 3 tháng.

Triệu chứng cơ năng:

+ Nuốt nghẹn;

+ Mức độ nghẹn (theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới):

- Độ 0: Không nghẹn
- Độ 1: Nghẹn thức ăn rắn
- Độ 2: Nghẹn thức ăn nửa rắn
- Độ 3: Nghẹn lỏng
- Độ 4: Nghẹn hoàn toàn

+ Sụt cân; mức độ sụt cân (< 5% trọng lượng cơ thể, 5-10% trọng lượng cơ thể và > 10% trọng lượng cơ thể); đau ngực; khàn tiếng; ho khan; sặc...

- Triệu chứng thực thể: Có hạch trên lâm sàng và triệu chứng liên quan nếu có.

- Vị trí u qua nội soi: 1/3 trên; 1/3 giữa; 1/3 dưới.

- Hình thái tổn thương u qua nội soi: Sùi; loét; thâm nhiễm; sùi + loét; sùi + thâm nhiễm; loét + thâm nhiễm.

- Mức độ xâm lấn chu vi TQ của u qua nội soi: $< \frac{1}{2}$ chu vi; $\geq \frac{1}{2}$ chu vi.

- Mô bệnh học u từ bệnh phẩm sinh thiết qua nội soi TQ: độ biệt hoá (GX; G1; G2; G3; G4).

- Vị trí u qua chụp MSCT: 1/3 trên; 1/3 giữa; 1/3 dưới.

- Kích thước u lớn nhất qua chụp MSCT: $\leq 5\text{cm}$; $> 5\text{cm}$.

- Xâm lấn khối u qua MSCT: $< \frac{1}{2}$ chu vi; $\geq \frac{1}{2}$ chu vi.

- Hạch vùng qua chụp MSCT: Có hạch/không có hạch.

- Giai đoạn khối u, giai đoạn hạch, giai đoạn bệnh (theo AJCC 2010)⁴².

- Giảm đoạn điều trị: < 7 ngày; ≥ 7 ngày.

- Điều trị hỗ trợ: Mở thông dạ dày hoặc đặt stent TQ; sử dụng Filgrastim; truyền máu; sử dụng Erythropoietin.

- Đáp ứng cơ năng (hoàn toàn; một phần; không đáp ứng- tiến triển): Mức độ cải thiện các dấu hiệu nuốt nghẹn, đau ngực, khàn tiếng, ăn ngon miệng, tăng cân; toàn trạng; hạch trên lâm sàng.

- Đáp ứng cận lâm sàng (hoàn toàn; một phần; không đáp ứng- tiến triển): Đáp ứng u qua nội soi TQ; đáp ứng u, hạch qua chụp MSCT.

- Đáp ứng tổng thể (đáp ứng đồng thời về lâm sàng và cận lâm sàng) và một số yếu tố liên quan.

- Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 12, 18 và 24 tháng; thời gian sống thêm toàn bộ trung bình; tỷ lệ thời gian sống thêm không tiến triển 12, 18 và 24 tháng; thời gian sống thêm không tiến triển trung bình; sống thêm toàn bộ liên quan giảm đoạn điều trị, liên quan kích thước u, liên quan giai đoạn bệnh, liên quan đáp ứng điều trị.

- Thời điểm, nguyên nhân tử vong nếu có trong thời gian NC.

- Tái phát, di căn: vị trí, thời điểm tái phát, di căn.

2.2.2.2. Đối với mục tiêu 2

- Độc tính và tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết trong và sau kết thúc điều trị 4 tuần qua xét nghiệm công thức máu (độ 1-4): Giảm Hemoglobin; giảm bạch cầu; giảm bạch cầu hạt; giảm tiểu cầu.

- Tác dụng không mong muốn trên gan, thận trong và sau kết thúc điều trị 4 tuần qua xét nghiệm sinh hóa máu (độ 1-4): Tăng SGOT; tăng SGPT; tăng ure; tăng; tăng creatinine.

- Tác dụng không mong muốn trên các cơ quan ngoài hệ tạo huyết và gan, thận (độ 1-4): Buồn nôn; nôn; viêm miệng; viêm TQ; viêm khí phế quản; viêm tủy; viêm da do xạ trị; ỉa chảy; tổn thương thần kinh; hội chứng bàn tay bàn chân; rụng tóc...

- Biến chứng muộn do xạ trị (độ 1-4): Hẹp TQ; xơ phổi; viêm tủy...

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu và cách thức tiến hành

2.2.3.1. Phương tiện nghiên cứu

➤ **Hệ thống nội soi tiêu hoá, hệ thống chụp MSCT**

➤ **Hệ thống máy xạ trị gia tốc**

Bao gồm hệ thống chụp mô phỏng (CTsim), máy gia tốc tuyến tính, phần mềm lập kế hoạch xạ trị theo 3D-CRT.

➤ **Các thuốc hoá chất sử dụng điều trị trong nghiên cứu**

Gồm Cisplatin, Oxaliplatin, Fluorouracil, Leucovorin (Calcium folinate).

Chi tiết tại phụ lục 7⁵⁹.

➤ **Bệnh án nghiên cứu**

Mỗi bệnh nhân được lập một hồ sơ NC riêng (theo mẫu tại phụ lục 6). Thông tin được mã hoá và có thể đối chiếu với hồ sơ gốc của bệnh nhân khi cần.

2.2.3.2. Các bước tiến hành

Gồm 4 bước, được tập huấn thuần thục cho tất cả các đối tượng tham gia nhóm NC; thực hiện và thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu

thống nhất giữa Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hoá, có sự hội chẩn chuyên môn bắt buộc với các chuyên gia Bệnh viện K để tránh các sai sót trong quá trình đánh giá chẩn đoán và điều trị.

*** *Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân.***

- Bệnh nhân vào viện được chẩn đoán xác định là UTBM vảy TQ:

+ 100% bệnh nhân được khám đánh giá lâm sàng; đánh giá khối u qua nội soi TQ; chụp MSCT đánh giá giai đoạn bệnh theo AJCC 2010 phiên bản 7; các xét nghiệm khác đánh giá tình trạng chung: xét nghiệm công thức máu đánh giá chức năng tủy xương; sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận; XQ tim phổi đánh giá di căn phổi; siêu âm ổ bụng đánh giá di căn gan, ổ bụng; nội soi tai mũi họng loại trừ ung thư phối hợp.

+ Các xét nghiệm siêu âm nội soi, chụp PET-CT, MRI, nội soi khí phế quản, chụp xạ hình xương... được khuyến cáo thực hiện trong những trường hợp đặc biệt nhằm tăng thêm giá trị chẩn đoán.

- Bệnh nhân sau khi được chẩn đoán UTTQ một vị trí, chưa có di căn xa, không có chỉ định phẫu thuật sẽ được giải thích kỹ về tình trạng bệnh và kế hoạch điều trị cho gia đình và/hoặc bệnh nhân.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, có đủ tiêu chuẩn sẽ được lựa chọn vào nghiên cứu, chia vào 2 nhóm do bệnh nhân quyết định sau khi được giải thích đầy đủ.

- Thu thập thông tin trước điều trị bao gồm các chỉ số về lâm sàng và cận lâm sàng (phụ lục 4).

*** *Bước 2: Tiến hành điều trị và theo dõi điều trị.***

❖ *Quy trình điều trị:*

➤ *Xạ trị:*

✓ Tổng liều 50Gy/5 tuần tại u và hạch, phân liều 2Gy/ngày, 5 ngày/tuần, mức năng lượng photon 6MV.

✓ Quy trình xạ trị gồm các bước sau:

- *Chuẩn bị bệnh nhân:*

Bệnh nhân được giải thích kỹ về phương pháp điều trị và yêu cầu bệnh nhân tuân thủ tuyệt đối phác đồ điều trị.

- *Chụp CT mô phỏng:* Trên hệ thống máy CTsim, bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, đầu và ngực được cố định bằng mặt nạ ngực; hai tay đưa lên đầu (đối với u TQ 1/3 giữa và dưới) hoặc để dọc thân mình (đối với u TQ 1/3 trên); hai chân duỗi thẳng đảm bảo sự thoải mái nhất trong điều trị. Các dấu chỉ được đánh dấu tại ba điểm thẳng hàng trên thành ngực trước và dọc 2 bên hông mình được gọi là tâm chụp mô phỏng, tâm chỉ này được cố định bằng xăm để tránh mất dấu. Bệnh nhân được tiêm thuốc cản quang trong quá trình chụp để xác định và phân biệt rõ mạch máu cũng như hạch trên hình ảnh CT, khoảng cách mỗi lát cắt từ 3-5mm. Các dữ liệu về hình ảnh mô phỏng sẽ được chuyển sang máy lập kế hoạch xạ trị.

- *Vẽ xác định các thể tích xạ trị:* Dựa trên hình ảnh CTsim, bằng hệ thống phần mềm lập kế hoạch, bác sĩ xạ trị vẽ xác định các thể tích cần tia và các cơ quan nguy cấp bao gồm: GTV, CTV, PTV, tủy sống, tim, mạch máu lớn, thể tích phổi, thanh quản và tuyến giáp... Cụ thể như sau:

+ GTV (thể tích khối u thô): bao gồm khối u nguyên phát và hạch di căn được xác định trên hình ảnh CTsim phối hợp với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác.

+ CTV (Thể tích bia lâm sàng): GTV + 3 - 5cm theo chiều dọc và 0,5 - 1cm theo chiều chu vi TQ. GTV hạch di căn được mở ra 0,5 - 1cm theo tất cả các chiều.

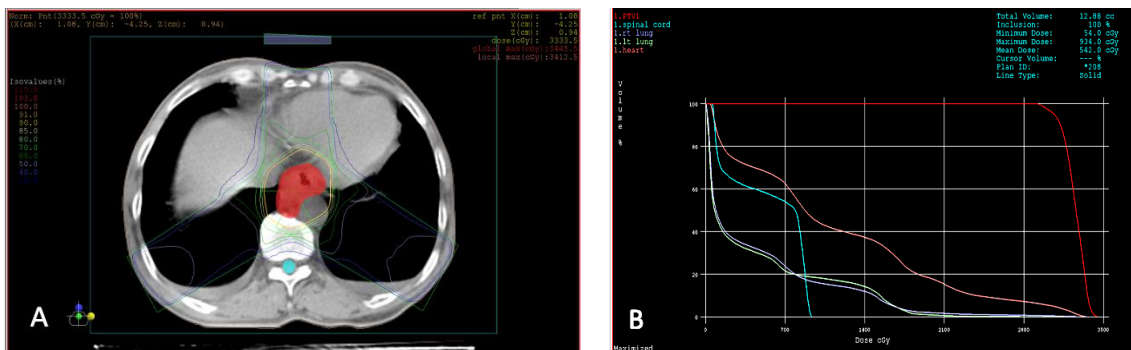
+ PTV (Thể tích lập kế hoạch): CTV + 0,5 - 1cm

+ OR (cơ quan nguy cấp): Các thể tích của phổi, tim, mạch máu lớn, tủy sống, thanh quản và tuyến giáp đều được xác định rõ để làm căn cứ xác định liều không mong muốn căn cứ vào liều giới hạn theo ICRU 62.

- *Lập kế hoạch xạ trị:*

+ Kỹ sư vật lý sẽ phối hợp cùng bác sỹ xạ trị sử dụng hệ thống phần mềm lập kế hoạch thiết lập góc quay thân máy, kích thước và số lượng trường chiếu, loại bức xạ (photon) và mức năng lượng dựa vào độ sâu thể tích bia. Chọn điểm đồng tâm isocenter (thường chọn trùng với tâm PTV) để tính toán và đưa ra kế hoạch xạ trị dựa trên nguyên tắc liều tại thể tích u là tối đa, liều tại cơ quan nguy cấp là tối thiểu.

+ Bác sỹ đánh giá lại kế hoạch lần cuối, đảm bảo PTV nhận tối thiểu 95% liều chỉ định, các thể tích OR nhận liều dưới liều giới hạn; nếu đạt yêu cầu thì coi là kế hoạch tối ưu và chấp nhận cho triển khai điều trị trên bệnh nhân. Những thông tin về tọa độ tâm isocenter trên hệ tọa độ tham chiếu của bệnh nhân, các thông số đầu vào của trường chiếu (mức năng lượng, các góc đầu máy, độ mở X-Y của collimator, lọc nôm, che chắn, số MU của mỗi trường chiếu) là những thông số quan trọng cần có của kế hoạch để nhập vào bộ điều khiển máy gia tốc khi triển khai điều trị.



Hình 2.1. Lập kế hoạch xạ trị với các thể tích, đường đồng liều, trường chiếu xạ (A) và biểu đồ liều lượng thể tích DVH (B)

(Ảnh từ NC; Bệnh nhân Lê Hải H. Mã số 170309)

- *Xác định lại tâm điều trị.*

Khi kế hoạch được chấp nhận, phải định vị tâm điều trị cho bệnh nhân đúng vào tâm isocenter của kế hoạch này. Cụ thể như sau:

+ Tái tạo lại tư thế chụp mô phỏng của bệnh nhân trên bàn điều trị, dịch chuyển bàn điều trị theo các hướng X, Y, Z để đưa isocenter của máy gia tốc về gốc 0 của hệ tọa độ 3 chiều tham chiếu đánh dấu trên da bệnh nhân.

+ Dịch chuyển bàn để isocenter của máy gia tốc từ gốc 0 này đến tâm isocenter của kế hoạch.

+ Đánh dấu vị trí tâm isocenter trên da bệnh nhân để kỹ thuật viên tái tạo được tâm điều trị hàng ngày.

- *Điều trị cho bệnh nhân bằng máy xạ trị gia tốc theo kế hoạch.*

➤ **Hóa trị:**

• *Nhóm nghiên cứu:* gồm 6 chu kỳ FOLFOX4, 14 ngày 1 chu kỳ, 3 chu kỳ đầu tiên thực hiện đồng thời với xạ trị bắt đầu vào các ngày 1, 15 và 29. Tiếp theo là 3 chu kỳ bắt đầu vào các ngày 43, 57, 71. Mỗi chu kỳ hóa trị FOLFOX4 thực hiện cụ thể như sau:

✓ Oxaliplatin: $85\text{mg}/\text{m}^2$, tĩnh mạch, ngày 1

✓ Leucovorin: $200\text{mg}/\text{m}^2$, tĩnh mạch, ngày 1, 2

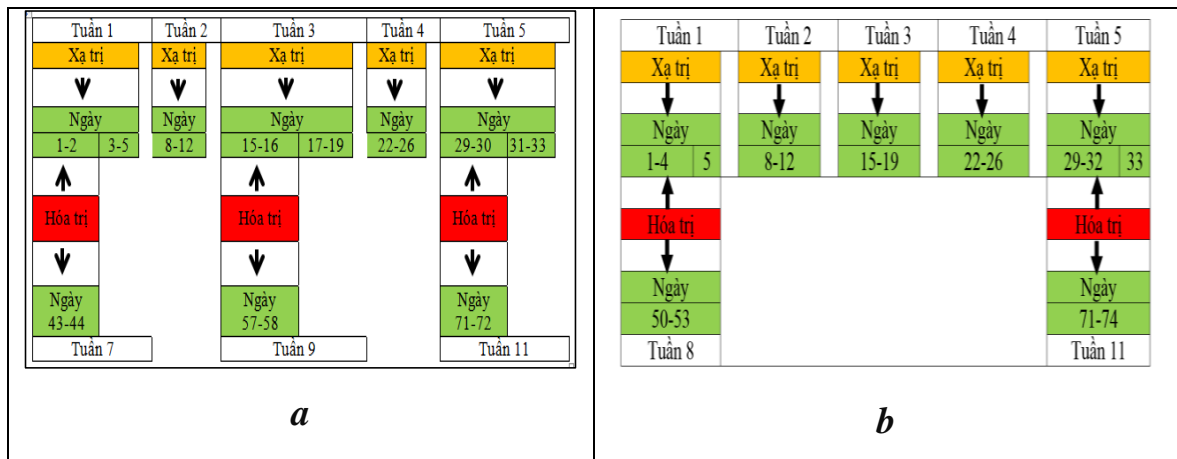
✓ 5-FU: $400\text{mg}/\text{m}^2$, tiêm tĩnh mạch, ngày 1, 2

$600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch liên tục trong 22h, ngày 1, 2.

• *Nhóm chứng:* gồm 4 chu kỳ Cisplatin/5FU, 2 chu kỳ đầu thực hiện đồng thời với xạ trị bắt đầu vào các ngày 1, 29; tiếp theo là 2 chu kỳ bắt đầu vào các ngày 50, 71. Mỗi chu kỳ hóa trị CF thực hiện như sau:

✓ Cisplatin: $75\text{mg}/\text{m}^2$, tĩnh mạch, ngày 1

✓ 5-FU: $1000\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch liên tục trong 24h, ngày 1 đến 4



Sơ đồ 2.1. Quy trình HXTĐT phác đồ FOLFOX4 (a) và phác đồ CF (b)

➤ **Điều trị hỗ trợ:**

- Mở thông dạ dày hoặc đặt stent TQ trong trường hợp u gây chít hẹp TQ hoặc sụt cân $\geq 10\%$ trọng lượng cơ thể.

- Dinh dưỡng tĩnh mạch, kháng sinh, giảm đau, chống viêm, Filgrastim, Erythropoietin, truyền máu và các chế phẩm của máu, điều trị suy giảm chức năng gan, thận, thuốc chống nôn, chống tiêu chảy... tùy thuộc diễn biến lâm sàng.

❖ **Theo dõi, ghi nhận các chỉ số trong quá trình điều trị (phụ lục 4):**

Tất cả các độc tính và tác dụng không mong muốn đều được ghi nhận đánh giá theo CTCAE (Common Terminology for Adverse Events) phiên bản 5.0 năm 2015 (phụ lục 5). Nếu xuất hiện độc tính nặng đe dọa tính mạng bệnh nhân sẽ dừng phác đồ, điều trị tích cực đến khi bệnh nhân hồi phục lại mới tiến hành thực hiện tiếp. Việc theo dõi tác dụng không mong muốn trong thời gian bệnh nhân ở viện và ở nhà thực hiện bằng thăm khám trực tiếp của nhóm nghiên cứu và thu thập thông tin bằng phỏng vấn theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

Mọi can thiệp và khoảng thời gian chậm trễ thực hiện phác đồ (gián đoạn điều trị) đều được ghi nhận.

Trường hợp bệnh nhân bỏ dở phác đồ hoặc lựa chọn phác đồ khác thay thế không do chuyên môn sẽ loại khỏi NC; nếu do chuyên môn sẽ được đưa vào phân tích đánh giá độc tính và tác dụng không mong muốn tại bước 3, kết thúc NC (không đánh giá đáp ứng cũng như sống thêm, độc tính muộn, tái phát, di căn).

*** *Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị, độc tính và tác dụng không mong muốn.***

- Thời điểm đánh giá vào tuần thứ 4 sau kết thúc điều trị, ghi nhận các chỉ số về lâm sàng và cận lâm sàng (phụ lục 4).

- Đánh giá kết quả điều trị:

+ Đáp ứng chủ quan: Đánh giá về lâm sàng bao gồm mức độ đáp ứng cơ năng và thực thể: nuốt nghẹn, đau ngực, ăn ngon miệng, kích thước hạch di căn...

+ Đáp ứng khách quan: Theo RECIST 1.1⁷³ dựa vào nội soi TQ, chụp MSCT (phụ lục 2).

+ Đánh giá độc tính và tác dụng không mong muốn: Đối với mỗi loại, tất cả các lần xuất hiện đều được ghi nhận cụ thể về mức độ và thời điểm. Độ độc tính cao nhất đối với mỗi loại trên từng bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị được đưa vào phân tích số liệu.

*** *Bước 4: Theo dõi sau điều trị.***

Thời gian theo dõi tính từ ngày vào viện đến khi kết thúc NC, tối đa là 24 tháng theo dương lịch. Trừ trường hợp bệnh nhân chuyển phẫu thuật hoặc chuyển phác đồ khác, các bệnh nhân theo dõi đều được phân tích đánh giá sống thêm, độc tính muộn, tái phát, di căn bao gồm:

- Đánh giá biến chứng muộn của xạ trị.

- Đánh giá tình trạng tái phát u, hạch, di căn: Thời điểm đánh giá là sau 6 tháng đến khi kết thúc NC.

- Tử vong (nếu có) và nguyên nhân.

- Đánh giá sống thêm toàn bộ. Thời gian sống thêm được tính theo dương lịch từ thời điểm bắt đầu được chẩn đoán (thống nhất lấy ngày vào viện) đến khi kết thúc NC. Tính tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng; thời gian sống thêm trung bình.

- Đánh giá sống thêm không tiến triển. Thời gian sống thêm không tiến triển được tính theo dương lịch từ thời điểm bắt đầu được chẩn đoán (thống nhất lấy ngày vào viện) đến thời điểm tái phát, di căn hoặc đến khi kết thúc NC. Tính tỷ lệ thời gian sống thêm không tiến triển 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng.

- Phân tích thời gian sống thêm toàn bộ với một số yếu tố tiên lượng:

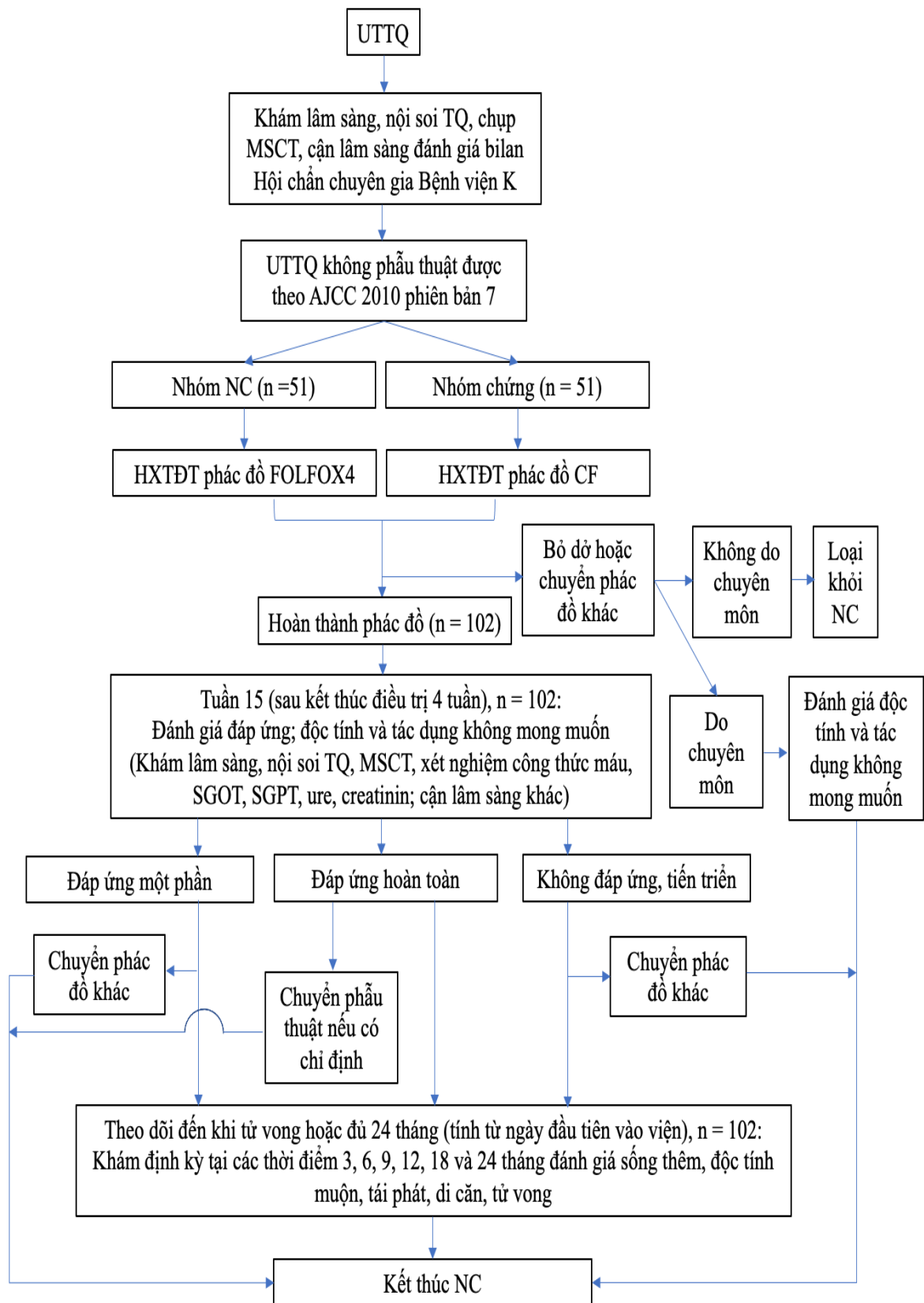
- + Sống thêm liên quan kích thước u.

- + Sống thêm liên quan giai đoạn bệnh.

- + Sống thêm liên quan đáp ứng điều trị.

- + Sống thêm liên quan gián đoạn điều trị.

- + Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng tới sống thêm nêu trên.



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.4. Thống kê và xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 18.0.

Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học. So sánh các đại lượng bằng Test χ^2 , hiệu chỉnh Fisher's exact test trong các trường hợp giá trị tuyệt đối nhỏ hơn 5.

Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không tiến triển 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng theo Kaplan – Meier.

Phân tích một số yếu tố tiên lượng: sử dụng phân tích đơn biến, đa biến và hồi qui logistic.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác.

Tất cả bệnh nhân đều được thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm lâm sàng, hội chẩn với chuyên gia Bệnh viện K theo một quy trình thống nhất, thực hiện trực tiếp bởi chủ đề tài và nhóm nghiên cứu. Những bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn đều phải được giải thích chi tiết về lợi ích cũng như bất lợi có thể gặp trong NC và chỉ khi họ đồng ý tham gia (có cam kết theo mẫu ở phụ lục 8, 9) mới được áp dụng quy trình điều trị.

Mỗi người bệnh được lập một hồ sơ NC riêng theo mẫu tại phụ lục 6.

Bệnh nhân được theo dõi kỹ, cẩn thận nhằm phát hiện sớm các rủi ro có thể xảy ra, có quyền lợi được chăm sóc, điều trị khi xảy ra các rủi ro.

Đối tượng NC nhận được các thông tin về: người tiến hành NC, bác sĩ điều trị, các thông tin về chẩn đoán và điều trị bệnh, các lợi ích cũng như các rủi ro về phác đồ điều trị, quyền lợi và trách nhiệm khi tham gia NC. Các thông tin về diễn tiến bệnh tật trong quá trình theo dõi sau điều trị.

Các hồ sơ được quản lý chặt chẽ, riêng biệt bằng mã số hồ sơ NC và số bệnh án của Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hoá, Bệnh viện K và được lưu giữ theo quy định.

Các thông tin về cá nhân và tình trạng bệnh được giữ bí mật bởi nhóm nghiên cứu.

Người bệnh không bị phân biệt đối xử nếu từ chối tham gia NC và người bệnh tham gia NC có thể dừng không tiếp tục tham gia vào bất kỳ thời điểm nào mà không bị mất quyền lợi.

Bệnh nhân kết thúc phác đồ với bất kỳ lý do nào, có chỉ định phẫu thuật, phải giải thích kỹ về tình trạng bệnh cho gia đình và/hoặc bệnh nhân để họ lựa chọn.

Trong trường hợp phát hiện tái phát, di căn hoặc bệnh không đáp ứng-tiến triển: Bệnh nhân có quyền lựa chọn các phác đồ điều trị phù hợp tiếp theo.

Việc mã hoá và xử lý số liệu được thực hiện trên phần mềm, trung thực và khách quan bởi nhóm nghiên cứu, 100% có kiểm tra chéo.

Nghiên cứu được sự chấp nhận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

3.1.1. Tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, BMI và mô bệnh học

Bảng 3.1. Tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, BMI và mô bệnh học

Chỉ số		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Tuổi	< 40	0	0,0	1	2,0	0,32
	40-49	6	11,8	5	9,8	0,75
	50 - 59	20	39,2	30	58,8	0,05
	60 - 69	19	37,3	13	25,5	0,20
	≥ 70	6	11,8	2	3,9	0,14
Giới	Nam	51	100	51	100	1,0
PS	0	3	5,9	7	13,7	0,18
	1	48	94,1	44	86,3	0,18
BMI	< 18,5	7	13,7	5	9,8	0,54
	18,5 - < 25	44	86,3	46	90,2	0,54
Độ mô bệnh học	GX	25	49,0	18	35,3	0,16
	G2	25	49,0	30	58,8	0,32
	G3	1	2,0	3	5,9	0,31

Nhận xét:

Nhóm tuổi hay gặp là 50-69 tuổi, đặc biệt là 50-59 tuổi. Tuy nhiên tuổi của nhóm NC cao hơn so với nhóm chứng: Tuổi thấp nhất là 42 tuổi, cao nhất là 79 tuổi, trung bình là $59,2 \pm 1,0$ tuổi ở nhóm NC; trong khi nhóm chứng có tuổi thấp nhất là 39 tuổi, cao nhất là 76 tuổi, trung bình là $57,2 \pm 1,0$ tuổi.

Ở cả 2 nhóm: Độ mô học 2 chiếm ưu thế; chỉ số toàn trạng chủ yếu là PS =1; đa số BMI trong giới hạn bình thường.

3.1.2. Tiền sử yếu tố nguy cơ và bệnh kèm theo

Bảng 3.2. Các yếu tố nguy cơ và bệnh kèm theo

Tiền sử	Nhóm NC		Nhóm chứng		P
	n = 51	%	n = 51	%	
Thường xuyên sử dụng rượu và thuốc lá	34	66,7	35	68,6	0,83
Thường xuyên sử dụng rượu hoặc thuốc lá	10	19,6	11	21,6	0,81
Không sử dụng rượu hoặc thuốc lá	7	13,7	5	9,8	0,54
Trào ngược dạ dày TQ	2	3,9	3	5,9	0,50
Gia đình có UT	1	2,0	4	7,8	0,18
Bệnh kèm theo	14	27,5	11	21,6	0,40

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân có tiền sử thường xuyên sử dụng đồng thời rượu và thuốc lá, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Tiền sử bệnh nhân được chẩn đoán trào ngược dạ dày TQ là rất thấp.

Bệnh kèm theo ở nhóm NC cao hơn nhóm chứng tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê. Các bệnh lý kèm theo: Tăng huyết áp, tim mạch, tiểu đường, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm gan virus B tiến triển, xơ gan còn bù, bệnh gout mạn tính, tiền sử cắt dạ dày bán phần.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.3. Thời gian mắc bệnh

Biểu hiện		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Thời gian mắc bệnh	< 1 tháng	4	7,8	4	7,8	1,0
	1-3 tháng	37	72,5	41	80,4	0,35
	> 3 tháng	10	19,7	6	11,8	0,28

Nhận xét:

Thời gian mắc bệnh chủ yếu là 1- 3 tháng.

Nhóm NC có nhiều bệnh nhân đến muộn hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng thường gặp

Biểu hiện		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Nuốt nghẹn		48	94,1	44	86,3	0,47
Mức độ nuốt nghẹn	Độ 1	33	68,8	32	72,7	0,84
	Độ 2	12	25,0	8	18,2	0,32
	Độ 3	3	6,2	4	9,1	0,70
Sụt cân		41	80,4	31	60,8	0,31
Đau cổ, ngực		14	27,5	10	19,6	0,35
Nôn		4	7,8	5	9,8	0,72
Hạch cổ		7	13,7	2	3,9	0,08
Khác		5	9,8	4	7,8	0,31

Nhận xét:

Triệu chứng lâm sàng thường gặp là nuốt nghẹn (chủ yếu là độ 1) và sụt cân (mức độ sụt cân chủ yếu là 5-10% trọng lượng cơ thể: 70,8%).

3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng

3.1.4.1. Vị trí u

Bảng 3.5. Vị trí u qua nội soi và CLVT

Vị trí u		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Qua nội soi	1/3 trên	9	17,6	7	13,7	0,59
	1/3 giữa	27	52,9	30	58,8	0,55
	1/3 dưới	15	29,5	14	27,5	0,83
Qua CLVT	1/3 trên	9	17,6	7	13,7	0,59
	1/3 giữa	29	56,9	30	58,8	0,84
	1/3 dưới	13	25,5	14	27,5	0,82

Nhận xét:

Vị trí u hay gặp là 1/3 giữa, kể đến 1/3 dưới, tương đồng với nhóm chứng. Đánh giá vị trí u qua nội soi và CLVT có sự chênh lệch không đáng kể.

3.1.4.2. Hình thái tổn thương u

Bảng 3.6. Hình thái u qua nội soi

T	Nhóm NC		Nhóm chứng		P
	n = 51	%	n = 51	%	
Sùi	11	21,6	17	33,3	0,18
Loét	2	3,9	1	2,0	0,56
Thâm nhiễm	1	2,0	2	3,9	0,56
Sùi + loét	34	66,7	29	56,9	0,31
Sùi + thâm nhiễm	2	3,9	0	0,0	0,15
Loét + thâm nhiễm	1	2,0	2	3,9	0,56
Tổng	51	100	51	100	

Nhận xét:

Hình thái tổn thương của u qua nội soi chủ yếu là thể sùi loét, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm.

3.1.4.3. *Xâm lấn khối u***Bảng 3.7. Xâm lấn u qua nội soi và CLVT**

Chỉ số		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Xâm lấn u qua nội soi	< 1/2 chu vi	7	13,7	18	35,3	0,01
	≥ 1/2 chu vi	44	86,3	33	64,7	
Xâm lấn u qua CLVT	< 1/2 chu vi	7	13,7	16	31,4	0,03
	≥ 1/2 chu vi	44	86,3	35	68,6	
Kích thước u qua CLVT	≤ 5cm	34	66,7	37	72,5	0,52
	> 5cm	17	33,3	14	27,5	

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân có u xâm lấn $\geq 1/2$ trên chu vi và ở nhóm NC cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng cả trên nội soi và trên CLVT ($p < 0,05$).

Đa số u có kích thước $\leq 5\text{cm}$, nhóm NC u có kích thước lớn hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.1.4.4. *Giai đoạn khối u***Bảng 3.8. Giai đoạn khối u qua CLVT**

T	Nhóm NC		Nhóm chứng		P
	n = 51	%	n = 51	%	
T2	6	11,8	11	21,6	0,18
T3	37	72,5	35	68,6	0,67
T4a	4	7,8	4	7,8	1,0
T4b	4	7,8	1	2,0	0,17
Tổng	51	100	51	100	

Nhận xét:

Giai đoạn khối u từ T2-T4b, chủ yếu là T3; sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

3.1.4.5. Giai đoạn và kích thước hạch vùng

Bảng 3.9. Hạch vùng qua CLVT

Hạch vùng		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n	%	n	%	
Giai đoạn hạch	N0	21	41,2	19	37,3	0,69
	N1	20	39,2	19	37,3	0,84
	N2	10	19,6	11	21,5	0,81
	N3	0	0,0	2	3,9	0,15
	Tổng	51	100	51	100	
Kích thước hạch	< 1cm	6	20,0	9	28,1	0,40
	1-1,5cm	20	66,7	18	56,2	0,68
	> 1,5cm	4	13,7	5	15,7	0,73
	Tổng	30	100	32	100	

Nhận xét:

Hạch chi căn chủ yếu là N1; kích thước hạch chủ yếu là 1-1,5cm. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

3.1.4.6. Giai đoạn bệnh

Bảng 3.10. Giai đoạn bệnh

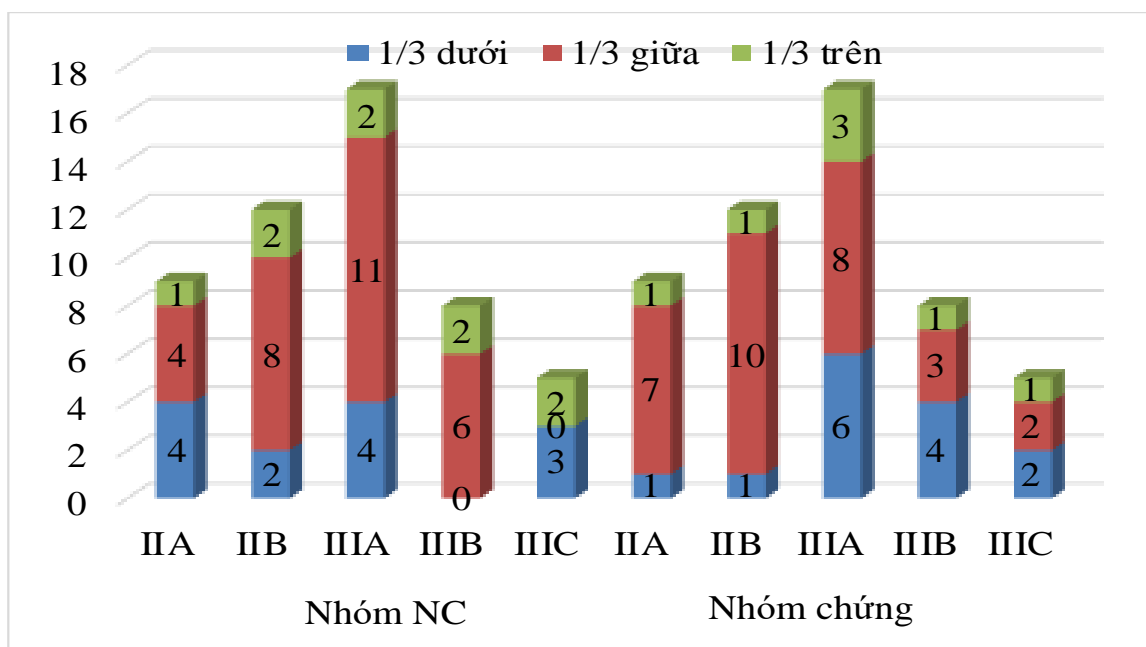
T	Nhóm NC		Nhóm chứng		P
	n = 51	%	n = 51	%	
IIA	9	17,6	9	17,6	1,00
IIB	12	23,5	12	23,5	
IIIA	17	33,3	17	33,3	
IIIB	8	15,7	8	15,7	
IIIC	5	9,8	5	9,8	
Tổng	51	100	51	100	

Nhận xét:

Giai đoạn bệnh từ IIA-IIIC trong đó IIIA chiếm tỷ lệ cao nhất (33,3%).

Giai đoạn IIA có 3 bệnh nhân (1 bệnh nhân ở nhóm NC và 2 bệnh nhân ở nhóm chứng) có chỉ định phẫu thuật nhưng đều từ chối mặc dù đã được giải thích kỹ.

Phân bố vị trí u theo giai đoạn bệnh cụ thể theo biểu đồ dưới đây:



Biểu đồ 3.1. Giai đoạn bệnh và vị trí u theo giai đoạn

Nhận xét:

Vị trí u theo từng giai đoạn bệnh không có sự khác biệt rõ rệt giữa hai nhóm cũng như giữa các giai đoạn bệnh.

3.1.5. Thực hiện phác đồ và điều trị hỗ trợ

Tất cả bệnh nhân đều được thăm khám và theo dõi điều trị đầy đủ bởi nhóm NC, có ý kiến hội chẩn và tư vấn của chuyên gia: 100% bệnh nhân đều hoàn thành phác đồ điều trị, không có bệnh nhân nào bỏ dở hay chuyển phác đồ khác. Các điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân cũng được ghi nhận đầy đủ từ khi bắt đầu tham gia nghiên cứu đến thời điểm 4 tuần sau kết thúc phác đồ. Kết quả cụ thể như sau:

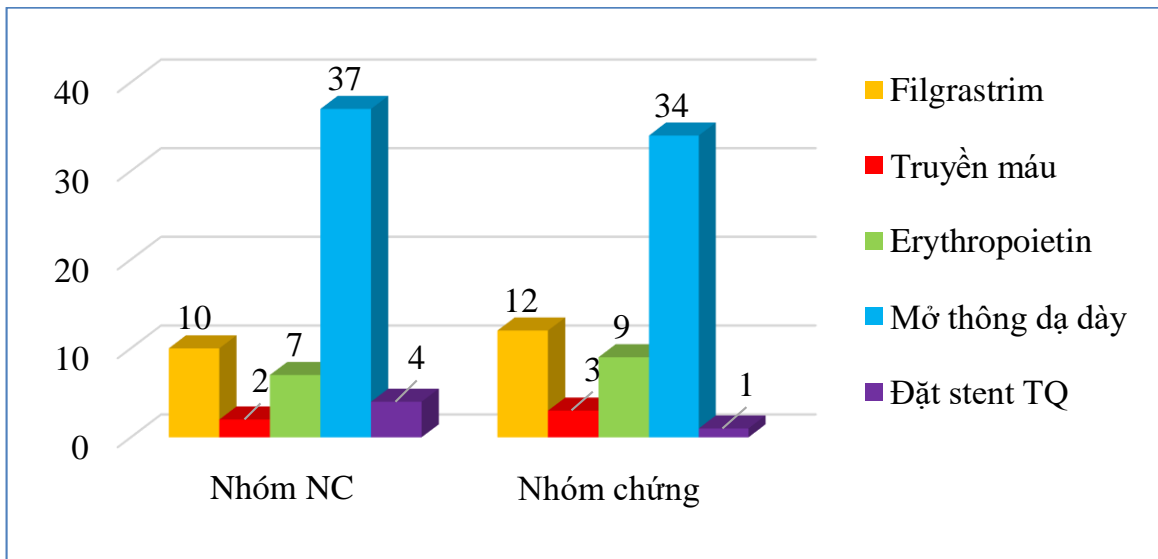
Bảng 3.11. Tuân thủ kế hoạch hoá xạ trị

Thực hiện kế hoạch		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Gián đoạn điều trị	< 1 tuần	43	84,3	34	66,7	0,04
	≥ 1 tuần	8	15,7	17	33,3	

Nhận xét:

Gián đoạn điều trị ở nhóm NC là thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ kế hoạch hoá xạ trị chủ yếu là do độc tính của phác đồ như mệt mỏi, buồn nôn, nôn, hạ bạch cầu, tiêu chảy.

**Biểu đồ 3.2. Một số điều trị hỗ trợ**

Nhận xét:

Nhóm NC có tỷ lệ sử dụng thuốc kích bạch cầu Filgrastim (19,6%), truyền máu (3,9%), sử dụng Erythropoietin (13,7%) đều thấp hơn so với nhóm chứng nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tỷ lệ mở thông dạ dày hoặc đặt stent TQ ở nhóm NC (80,4%), cao hơn so với nhóm chứng (68,6%); sự khác biệt là không ý nghĩa thống kê với $p = 0,19$.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đáp ứng điều trị

3.2.1.1. Đáp ứng cơ năng, thực thể

Bảng 3.12. Đáp ứng sau điều trị 4 tuần

Đáp ứng		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n	%	n	%	
Cơ năng	Hoàn toàn	24	47,1	23	45,1	0,84
	Một phần	24	47,1	24	47,1	1,0
	Không đáp ứng-tiến triển	3	5,8	4	7,8	0,70
	Tổng	51	100	51	100	
U qua nội soi	Hoàn toàn	14	27,5	14	27,5	1,0
	Một phần	34	66,7	33	64,7	0,84
	Không đáp ứng-tiến triển	3	5,8	4	7,8	0,70
	Tổng	51	100	51	100	
U qua CLVT	Hoàn toàn	18	35,3	16	31,4	0,67
	Một phần	31	60,8	32	62,7	0,84
	Không đáp ứng-tiến triển	2	3,9	3	5,9	0,65
	Tổng	51	100	51	100	
Hạch qua CLVT	Hoàn toàn	19	63,3	17	53,1	0,42
	Một phần	9	30,0	12	37,5	0,53
	Không đáp ứng-tiến triển	2	6,7	3	9,4	0,70
	Tổng	30	100	32	100	
Chung tổng thể	Hoàn toàn	14	27,5	13	25,5	0,82
	Một phần	33	64,7	31	60,8	0,68
	Không đáp ứng-tiến triển	4	7,8	7	13,7	0,34
	Tổng	51	100	51	100	

Nhận xét:

Đáp ứng sau điều trị 4 tuần về mặt cơ năng và thực thể ở nhóm NC là tốt hơn so với nhóm chứng tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.1.2. Đáp ứng liên quan T

Bảng 3.13. Đáp ứng sau điều trị 4 tuần liên quan giai đoạn khối u

Đáp ứng		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n	%	n	%	
T2	Hoàn toàn	3	50,0	3	27,3	0,35
	Một phần	3	50,0	5	45,5	0,86
	Không đáp ứng-tiến triển	0	0,0	3	27,2	0,16
	Tổng	6	100	11	100	
T3	Hoàn toàn	10	27,0	9	25,7	0,90
	Một phần	24	64,9	22	62,9	0,86
	Không đáp ứng-tiến triển	3	8,1	4	11,4	0,64
	Tổng	37	100	35	100	
T4	Hoàn toàn	1	12,5	1	20,0	0,72
	Một phần	6	75,0	4	80,0	0,84
	Không đáp ứng-tiến triển	1	12,5	0	0,0	0,41
	Tổng	8	100	5	100	

Nhận xét:

Đáp ứng sau điều trị 4 tuần ở T2,3 của nhóm NC là cao hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.1.3.Đáp ứng liên quan N

Bảng 3.14. Đáp ứng sau điều trị 4 tuần liên quan giai đoạn hạch

Đáp ứng		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n	%	n	%	
N1	Hoàn toàn	5	25,0	3	15,8	0,48
	Một phần	14	70,0	14	73,7	0,80
	Không đáp ứng-tiến triển	1	5,0	2	10,5	0,52
	Tổng	20	100	19	100	
N2,3	Hoàn toàn	1	10,0	3	23,1	0,41
	Một phần	7	70,0	7	53,8	0,43
	Không đáp ứng-tiến triển	2	20,0	3	23,1	0,56
	Tổng	10	100	13	100	

Nhận xét:

Đáp ứng hoàn toàn sau điều trị theo giai đoạn N1 của nhóm NC là cao hơn so với nhóm chứng còn theo giai đoạn N2,3 thì ngược lại nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.1.4. Đáp ứng liên quan giai đoạn bệnh

Bảng 3.15. Đáp ứng sau điều trị 4 tuần liên quan giai đoạn bệnh

Đáp ứng liên quan giai đoạn		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n	%	n	%	
II (n = 21/ nhóm)	Hoàn toàn	7	33,3	7	33,3	1,0
	Một phần	13	61,9	11	52,4	0,53
	Không đáp ứng-tiến triển	1	4,8	3	14,3	0,29
III (n = 30/ nhóm)	Hoàn toàn	7	23,3	6	20,0	0,75
	Một phần	20	66,7	20	66,7	1,0
	Không đáp ứng-tiến triển	3	10,0	4	13,3	0,69

Nhận xét: Đáp ứng hoàn toàn sau điều trị theo giai đoạn III của nhóm NC là cao hơn so với nhóm chứng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.1.5. Đáp ứng liên quan thực hiện phác đồ

Bảng 3.16. Đáp ứng sau điều trị 4 tuần liên quan tuân thủ kế hoạch hoá xạ trị

Đáp ứng liên quan gián đoạn điều trị		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n	%	n	%	
< 1 tuần	Hoàn toàn	13	30,2	10	29,4	0,94
	Một phần	27	62,8	20	58,8	0,72
	Không đáp ứng-tiến triển	3	7,0	4	11,8	0,47
	Tổng	43	100	34	100	
≥ 1 tuần	Hoàn toàn	1	12,5	3	17,6	0,74
	Một phần	6	75,0	11	64,7	0,61
	Không đáp ứng-tiến triển	1	12,5	3	17,6	0,74
	Tổng	8	100	17	100	

Nhận xét: Tỷ lệ có đáp ứng ở 2 nhóm là tương đương tuy nhiên với gián đoạn điều trị từ trên 1 tuần thì đáp ứng hoàn toàn ở nhóm NC lại thấp hơn so với nhóm chứng, $p > 0,05$.

3.2.1.6. Thay đổi chỉ số toàn trạng trong và sau điều trị

Bảng 3.17. Chỉ số toàn trạng trong và sau điều trị 4 tuần

Chỉ số PS		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Trong điều trị	PS = 1	20	39,2	5	9,8	0,001
	PS = 2	25	49,0	33	64,7	0,11
	PS = 3	6	11,8	13	25,5	0,08
	Tổng	51	100	51	100	
Sau điều trị	PS = 0	20	39,2	15	29,4	0,30
	PS = 1	28	54,9	32	62,8	0,42
	PS = 2	3	5,9	4	7,8	0,70
	Tổng	51	100	51	100	

Nhận xét:

Trong điều trị nhóm NC có chỉ số PS tốt hơn so với nhóm chứng. PS = 1 ở nhóm NC chiếm tỷ lệ 39,2%, cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng ($p = 0,001$).

Sau điều trị 4 tuần, chỉ số PS hầu hết trở về bình thường, ở nhóm NC tốt hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nhóm NC chỉ số PS chuyển dịch thấp hơn so với nhóm chứng trong quá trình điều trị và cũng được cải thiện nhiều hơn sau kết thúc điều trị.

3.2.2. Sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng

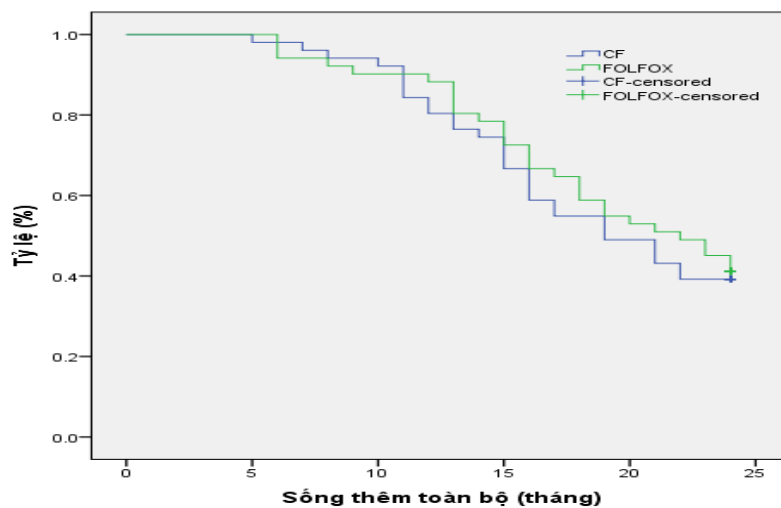
Với thời gian theo dõi ngắn nhất là 7 tháng ở nhóm NC và 6 tháng ở nhóm chứng, dài nhất là 24 tháng tính từ thời điểm nhập viện: 100% bệnh nhân đều được theo dõi đầy đủ theo kế hoạch bởi nhóm NC, được thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng đầy đủ, hội chẩn với chuyên gia Bệnh viện K. Các bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật hoặc bệnh đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng hoặc tiến triển đều được giải thích kỹ nhưng không có bệnh nhân nào đồng ý phẫu thuật hay chuyển phác đồ khác. Kết quả cụ thể như sau:

3.2.2.1. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển

Bảng 3.18. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển

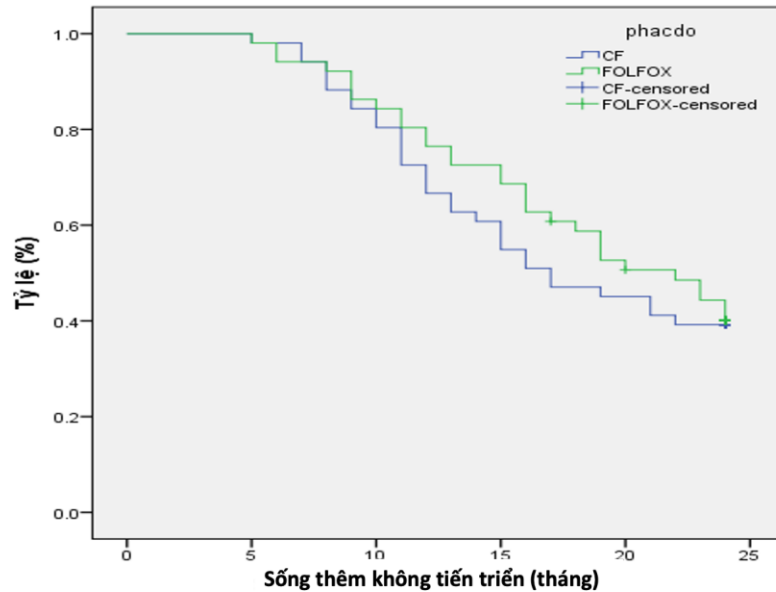
Sống thêm		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Toàn bộ	12 tháng	46	90,1	43	84,3	0,37
	18 tháng	33	64,7	28	54,9	0,31
	24 tháng	23	45,1	20	39,2	0,55
	Trung bình	19,1 ± 0,81		18,4 ± 0,79		0,67
Không tiến triển	12 tháng	41	80,4	37	72,5	0,35
	18 tháng	30	58,9	24	47,1	0,23
	24 tháng	21	41,2	20	39,2	0,84
	Trung bình	18,5 ± 0,89		17,2 ± 0,90		0,59

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng và sống thêm không tiến triển 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng cũng như sống thêm trung bình ở nhóm NC đều cao hơn so với nhóm chứng tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.3. Sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Sau 12 tháng sống thêm toàn bộ ở nhóm NC có sự cải thiện so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt chưa rõ ràng.



Biểu đồ 3.4. Sống thêm không tiến triển

Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm không tiến triển giữa 2 nhóm cho thấy sau 12 tháng sống thêm không tiến triển ở nhóm NC cũng tốt hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt cũng chưa rõ ràng.

3.2.2.2. Sống thêm liên quan kích thước u

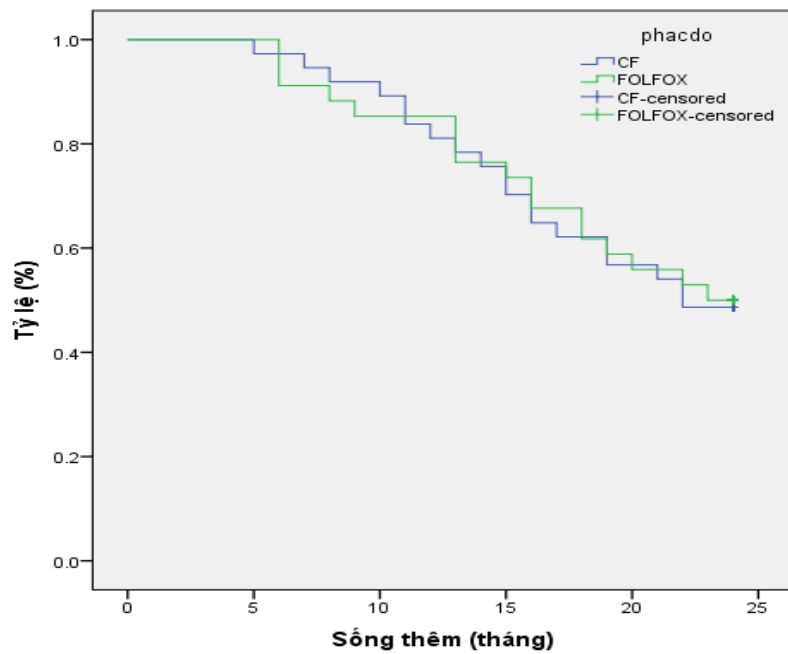
Bảng 3.19. Sống thêm toàn bộ liên quan kích thước u

Sống thêm		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n	%	n	%	
U ≤ 5cm (nhóm NC: n = 34; nhóm chứng: n = 37)	12 tháng	29	85,3	31	83,4	0,86
	18 tháng	23	67,7	23	62,2	0,63
	24 tháng	17	50,0	18	48,7	0,91
U > 5cm (nhóm NC: n = 17; nhóm chứng: n = 14)	12 tháng	17	100	12	85,7	0,11
	18 tháng	10	58,8	5	35,7	0,20
	24 tháng	6	35,3	2	14,3	0,18

Nhận xét:

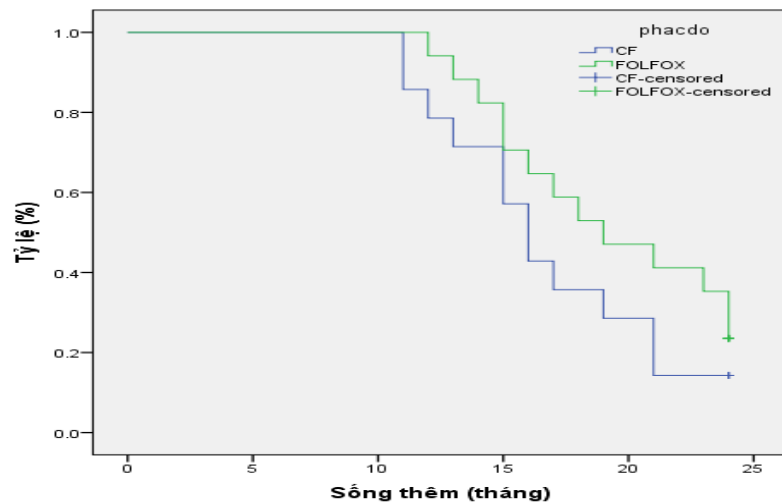
Sống thêm toàn bộ 12 tháng, 18 tháng và 24 tháng ở nhóm NC đều cao hơn so với nhóm chứng với mọi kích thước u tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

U càng lớn, khả năng sống thêm càng kém.



Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ liên quan kích thước $u \leq 5\text{cm}$

Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm toàn bộ với u có kích thước dưới 5cm cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm.



Biểu đồ 3.6. Sống thêm toàn bộ liên quan kích thước $u > 5\text{cm}$

Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm toàn bộ với u có kích thước $> 5\text{cm}$ cho thấy nhóm NC có xu hướng sống thêm tốt hơn so với nhóm chứng.

3.2.2.3. Sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn bệnh

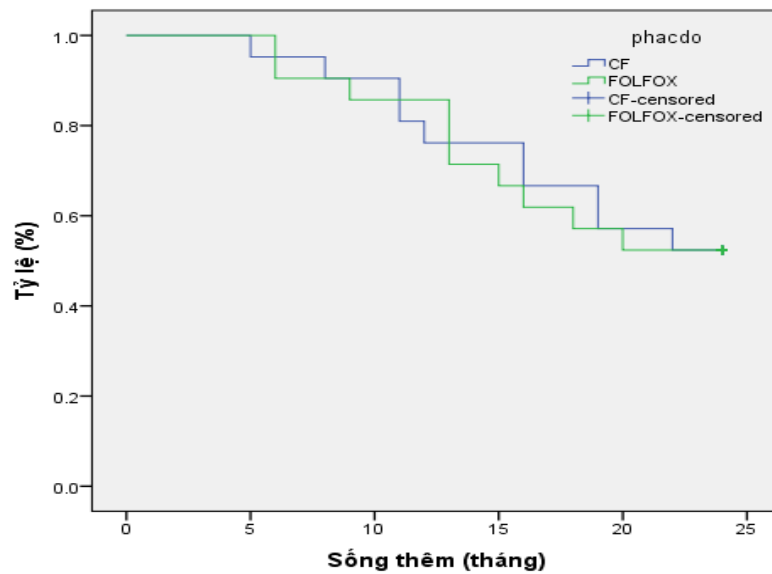
Bảng 3.20. Sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn bệnh

Sống thêm		Nhóm NC		Nhóm chứng		p
		n	%	n	%	
Giai đoạn II (n = 21/nhóm)	12 tháng	18	85,7	17	81,0	0,68
	18 tháng	13	61,9	14	66,7	0,75
	24 tháng	11	52,4	11	52,4	1,0
Giai đoạn III (n = 30/nhóm)	12 tháng	28	93,3	26	86,7	0,39
	18 tháng	20	66,7	14	46,7	0,12
	24 tháng	12	40,0	9	30,0	0,42

Nhận xét: Giai đoạn càng muộn, sống thêm càng kém.

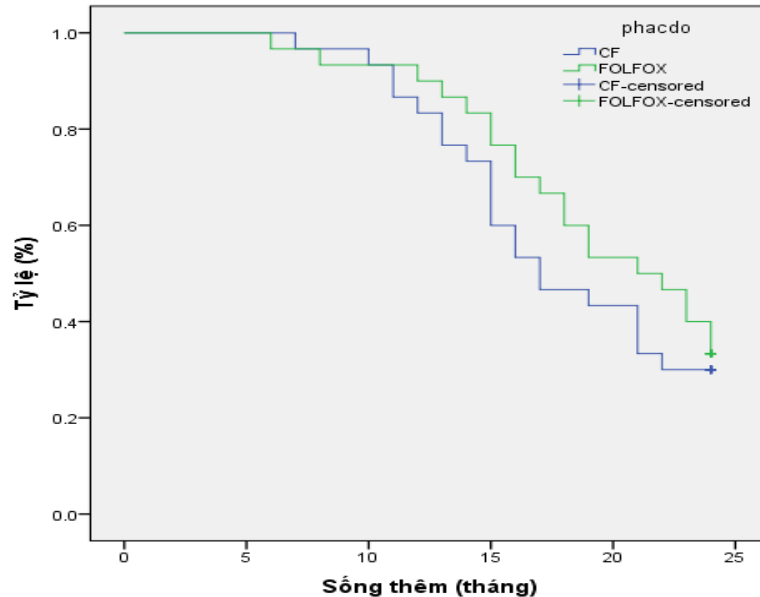
Giai đoạn II có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 24 tháng ở nhóm NC và nhóm chứng đều là 52,4%.

Giai đoạn III có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng, 18 tháng và 24 tháng ở nhóm NC đều cao hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn II

Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm toàn bộ theo giai đoạn II cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.



Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn III

Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm toàn bộ theo giai đoạn III cho thấy sau 12 tháng nhóm NC có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt là không nhiều.

3.2.2.4. Sống thêm liên quan thực hiện phác đồ

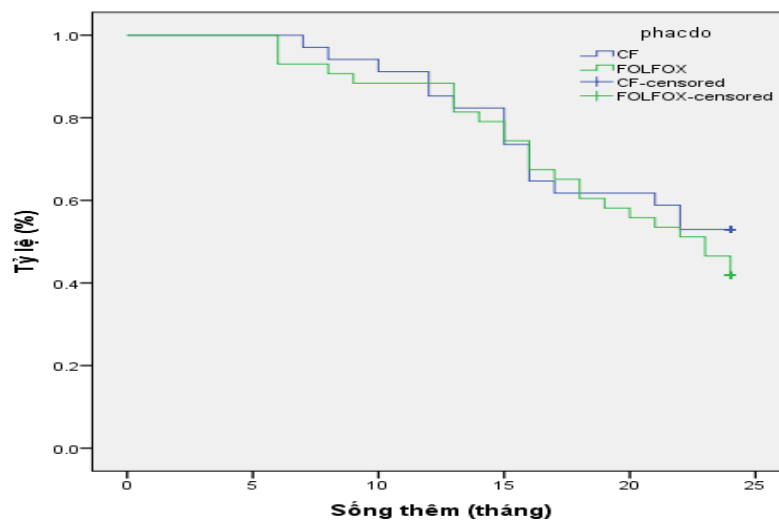
Bảng 3.21. Sống thêm toàn bộ liên quan gián đoạn điều trị

Sống thêm liên quan gián đoạn điều trị		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n	%	n	%	
< 1 tuần (nhóm NC: n = 43; nhóm chứng: n = 34)	12 tháng	38	88,4	31	91,2	0,69
	18 tháng	28	65,1	21	61,8	0,76
	24 tháng	20	46,5	18	52,9	0,58
≥ 1 tuần (nhóm NC: n = 8; nhóm chứng: n = 17)	12 tháng	8	100	12	70,6	0,09
	18 tháng	5	62,5	7	41,2	0,32
	24 tháng	3	37,5	2	11,8	0,13

Nhận xét:

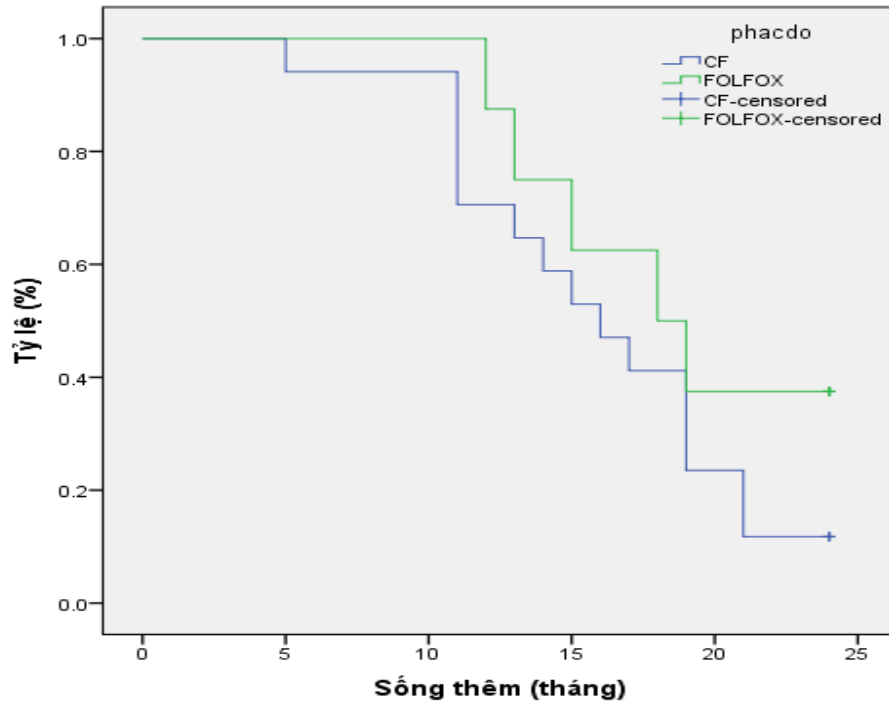
Sống thêm 18, 24 tháng giảm tỷ lệ nghịch với gián đoạn điều trị ở cả 2 nhóm.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 24 tháng với gián đoạn điều trị dưới 1 tuần ở nhóm NC thấp hơn so với nhóm chứng nhưng với gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần thì lại cao hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.9. Sống thêm toàn bộ liên quan gián đoạn điều trị < 1 tuần

Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm toàn bộ theo gián đoạn điều trị < 1 tuần cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm NC và nhóm chứng.



Biểu đồ 3.10. Sống thêm toàn bộ liên quan gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần

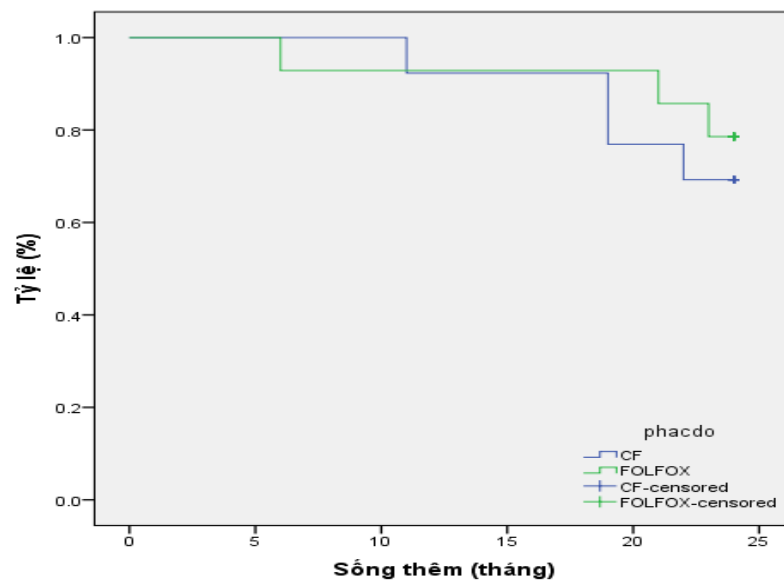
Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm toàn bộ theo gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm NC tốt hơn so với nhóm chứng nhưng sự khác biệt là không lớn.

3.2.2.5. Sống thêm liên quan đáp ứng

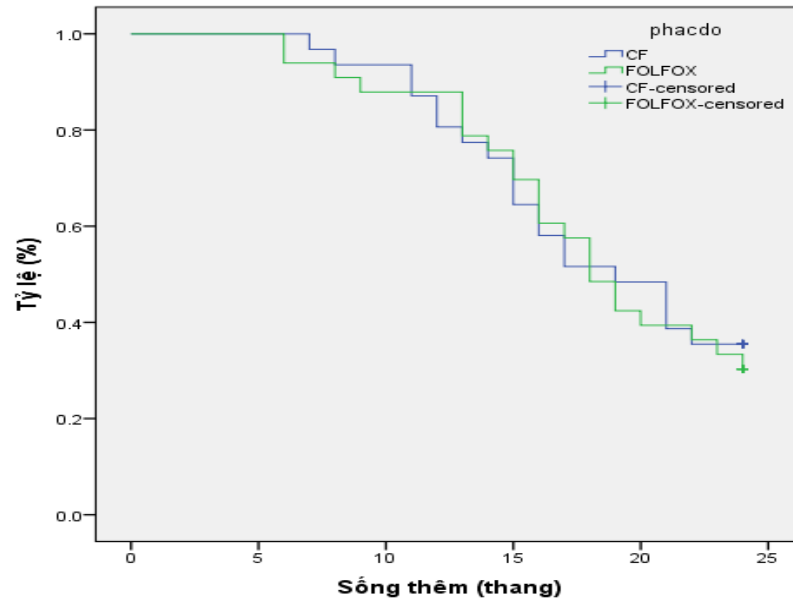
Bảng 3.22. Sống thêm liên quan đáp ứng

Sống thêm		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n	%	n	%	
Đáp ứng hoàn toàn (nhóm NC: n = 14; nhóm chứng: n = 13)	12 tháng	13	92,9	12	92,3	0,96
	18 tháng	13	92,9	12	92,3	0,96
	24 tháng	11	78,6	9	69,2	0,58
Đáp ứng một phần (nhóm NC: n = 33; nhóm chứng: n = 31)	12 tháng	29	87,9	27	87,1	0,93
	18 tháng	19	57,6	16	51,6	0,63
	24 tháng	11	33,3	11	35,5	0,86
Không đáp ứng-tiến triển (nhóm NC: n = 4; nhóm chứng: n = 7)	12 tháng	4	100	4	57,1	0,12
	18 tháng	1	25,0	0	0,0	0,17
	24 tháng	1	25,0	0	0,0	0,17

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ giảm tỷ lệ thuận với đáp ứng điều trị đồng thời giữa nhóm NC và nhóm chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

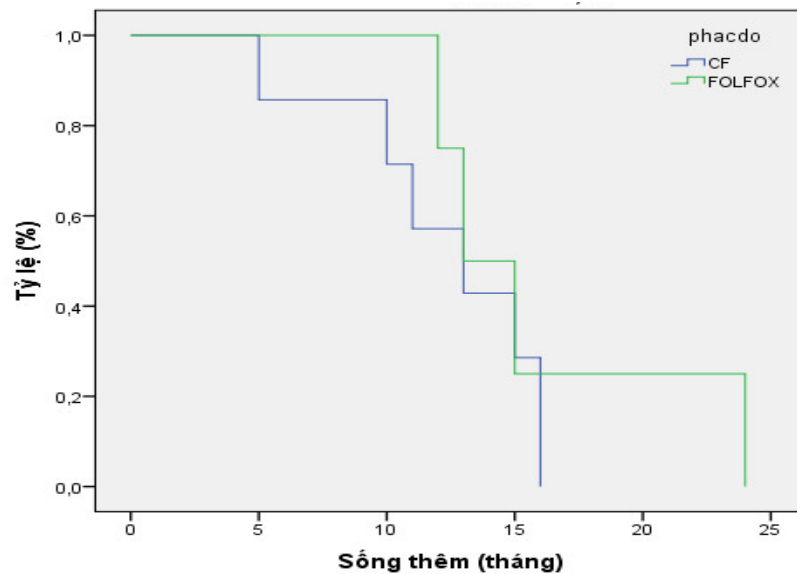
**Biểu đồ 3.11. Sống thêm toàn bộ liên quan đáp ứng hoàn toàn**

Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm toàn bộ theo đáp ứng hoàn toàn cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm NC và nhóm chứng.



Biểu đồ 3.12. Sống thêm toàn bộ liên quan đáp ứng một phần

Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm toàn bộ theo đáp ứng một phần cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm NC và nhóm chứng.



Biểu đồ 3.13. Sống thêm toàn bộ liên quan bệnh không đáp ứng-tiến triển

Nhận xét: Biểu đồ so sánh sống thêm toàn bộ theo bệnh không đáp ứng-tiến triển cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm NC và nhóm chứng.

3.2.2.6. Phân tích đa biến một số yếu tố ảnh hưởng tới sống thêm

Bảng 3.23. Kết quả phân tích đa biến một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ

Biến số	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Nhóm NC								
Giai đoạn bệnh	0,473	0,476	0,988	1	0,320	1,605	0,632	4,077
Kích thước u	1,717	0,457	14,108	1	0,001	5,569	2,273	13,642
Gián đoạn điều trị	-0,445	0,617	0,521	1	0,471	0,641	0,191	2,148
Đáp ứng điều trị	0,889	0,395	5,069	1	0,024	2,434	1,122	5,278
Nhóm chứng								
Giai đoạn bệnh	0,350	0,417	0,705	1	0,401	1,419	0,627	3,216
Kích thước u	0,507	0,409	1,536	1	0,215	1,660	0,745	3,700
Gián đoạn điều trị	0,945	0,399	5,615	1	0,018	2,572	1,177	5,620
Đáp ứng điều trị	-0,259	0,270	0,925	1	0,336	0,772	0,455	1,309

Nhận xét: Yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm đối với nhóm NC là kích thước u và đáp ứng với điều trị ($p = 0,001$ và $0,024$); đối với nhóm chứng là gián đoạn điều trị ($p = 0,018$).

3.2.3. Nguyên nhân tử vong

Bảng 3.24. Nguyên nhân tử vong

Tử vong	Nhóm NC		Nhóm chứng		P
	n	%	n	%	
Vỡ u	11	36,7	10	32,3	0,72
Suy kiệt	16	53,3	19	61,3	0,53
Nguyên nhân khác	3	10,0	2	6,4	0,61
Tổng	30	100	31	100	

Nhận xét: Nguyên nhân tử vong không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm; thường gặp nhất là suy kiệt (do ăn uống kém, bệnh tái phát, tiến triển và di căn) sau đó đến vỡ u. Nguyên nhân khác gây tử vong: 1 bệnh nhân do Covid-19, 1 bệnh nhân do xuất huyết não, 1 bệnh nhân do viêm phổi/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; 2 trường hợp khác nghi do tắc mạch phổi.

3.2.4. Tái phát và di căn sau điều trị

100% bệnh nhân được theo dõi sau điều trị (ngắn nhất là 6 tháng) đến khi kết thúc NC. Thời điểm đánh giá tái phát, di căn bắt đầu từ tháng thứ 6, kết quả như sau:

Bảng 3.25. Tái phát tại tại chỗ và di căn xa

Tái phát và di căn		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Vị trí tái phát	Tại u	2	3,9	3	5,9	0,65
	Tại hạch	3	5,9	4	7,8	0,76
Thời điểm tái phát	≤ 12 tháng	3	60,0	6	85,7	0,31
	> 12 tháng	2	40,0	1	14,3	
	Tổng	5	100	7	100	
Vị trí di căn	Não	0	0,0	2	3,9	0,15
	Gan	1	2,0	2	3,9	0,56
	Phổi	3	5,9	2	3,9	0,65
	Xương	3	5,9	3	5,9	1,00
	Hạch	3	5,9	2	3,9	0,65
	Dưới da	1	2,0	0		0,32
Thời điểm di căn	≤ 12 tháng	5	55,6	7	77,8	0,32
	> 12 tháng	4	44,4	2	22,2	
	Tổng	9	100	9	100	

Nhận xét: Thời gian tái phát, di căn chủ yếu trước 12 tháng ở cả hai nhóm; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Tái phát tại u, tại hạch ở nhóm NC là thấp hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tỷ lệ di căn ở nhóm NC và nhóm chứng là tương đương nhau. Hay gặp là di căn xương, phổi, hạch; một bệnh nhân đồng thời có thể có di căn nhiều cơ quan.

3.3. Độc tính và tác dụng không mong muốn của phác đồ

3.3.1. Trên huyết học, gan, thận

Bảng 3.26. Độc tính trên huyết học, gan, thận

Dấu hiệu		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Giảm bạch cầu	Độ 1	15	29,4	16	31,4	0,83
	Độ 2	8	15,7	10	19,6	0,60
	Độ 3,4	2	3,9	4	7,8	0,4
Giảm bạch cầu hạt	Độ 1	12	23,5	14	27,5	0,65
	Độ 2	4	7,8	5	9,8	0,73
	Độ 3,4	1	2,0	3	5,9	0,31
Giảm Hb	Độ 1	18	35,3	20	39,2	0,68
	Độ 2	1	2,0	2	3,9	0,56
Giảm tiểu cầu	Độ 1	11	21,6	11	21,6	1,0
	Độ 2	5	9,8	6	11,8	0,75
Tăng SGOT	Độ 1	15	29,5	12	23,5	0,65
	Độ 2	4	7,8	4	7,8	1,0
Tăng SGPT	Độ 1	14	27,5	12	23,5	0,81
	Độ 2	4	7,8	3	3,9	0,70
Tăng Ure	Độ 1	3	5,9	11	21,6	0,02
	Độ 2	1	2,0	2	3,9	0,56
Tăng Creatine	Độ 1	3	5,9	11	21,6	0,02
	Độ 2	0	0,0	4	7,8	0,04

Nhận xét:

Các độc tính chủ yếu ở độ 1-2. Độ 3-4 chỉ gặp ở giảm bạch cầu (3,9%) và giảm bạch cầu hạt (2%), đều thấp hơn so với nhóm chứng tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tăng ure độ 1 và tăng creatinine độ 1,2 ở nhóm NC thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.2. Trên các cơ quan khác

Bảng 3.27. Tác dụng không mong muốn ngoài huyết học, gan, thận

Dấu hiệu		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Buồn nôn	Độ 1	10	19,6	35	68,8	0,001
Nôn	Độ 1	3	5,9	11	21,6	0,02
Viêm niêm mạc thực quản	Độ 1	23	45,1	26	51,0	0,55
	Độ 2	8	15,7	7	13,7	0,78
Viêm niêm mạc miệng	Độ 1	7	13,7	5	9,8	0,54
	Độ 2	2	3,9	2	3,9	1,0
Viêm khí phế quản	Độ 1	21	41,2	19	37,3	0,69
Ỉa chảy	Độ 1	5	9,8	7	13,7	0,54
Bệnh thần kinh ngoại biên	Độ 1	7	13,7	2	3,9	0,81
Hội chứng bàn tay, bàn chân	Độ 1	6	11,8	2	3,9	0,14
Rụng tóc	Độ 1	2	3,9	16	31,4	0,001
Viêm da do xạ trị	Độ 1	19	37,3	18	35,3	0,84

Nhận xét: Ở nhóm NC, tác dụng không mong muốn trên các cơ quan ngoài huyết học, gan, thận chỉ ở độ 1-2 trong đó cao nhất là viêm niêm mạc TQ, viêm khí phế quản, viêm da do xạ trị; các tác dụng không mong muốn buồn nôn, nôn, rụng tóc thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.3. Biến chứng muộn do xạ trị

Bảng 3.28. Biến chứng muộn do xạ trị

Biến chứng		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Hẹp thực quản	Độ 1	16	31,4	14	27,5	0,66
	Độ 2	1	2,0	2	3,9	0,56
Xơ phổi	Độ 1	3	5,9	6	11,8	0,30

Nhận xét:

Ghi nhận từ tháng thứ 6 sau điều trị, biến chứng muộn do xạ trị chỉ gặp ở độ 1-2 và tương đương nhau giữa 2 nhóm, hay gặp là hẹp TQ độ 1.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1. Tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, BMI và mô bệnh học

Tuổi

Tuổi bệnh nhân nhóm NC thấp nhất là 42 tuổi, cao nhất là 79 tuổi; trung bình là $59,2 \pm 1,0$ tuổi; hay gặp là 50-59 tuổi, chiếm 39,2%. Kết quả này tương tự nhóm chứng: Tuổi bệnh nhân thấp nhất là 39 tuổi, cao nhất là 76 tuổi, hay gặp là 50-59 tuổi (58,8%), trung bình là $57,2 \pm 1,0$ tuổi. Kết quả NC của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả NC của Vũ Văn Thạch (2020)⁶⁹, tuổi trung bình là $57,8 \pm 6,07$ tuổi; Phan Hữu Kiệm (2021)⁷⁰, tuổi của bệnh nhân từ 44-70 tuổi, trung bình là $62,3 \pm 3,8$ tuổi.

Giới

Trong NC của chúng tôi 100% bệnh nhân là nam giới. NC của các tác giả khác trong nước cũng cho thấy bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ rất thấp so với các tác giả nước ngoài^{6,61,65,67,69,70}. Lý giải cho vấn đề này có thể là do phụ nữ Việt Nam ít sử dụng rượu bia và thuốc lá, cỡ mẫu NC chưa đủ lớn.

BMI

Thể trạng gầy yếu là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến chiến lược cũng như chất lượng điều trị trong khi thể trạng béo phì được đề cập đến với vai trò quan trọng là một trong những yếu tố nguy cơ UTTQ^{1,2}. Trong NC của chúng tôi bệnh nhân có thể trạng gầy là 13,7% ở nhóm NC, cao hơn so với nhóm chứng (9,8%) với $p = 0,54$; không có bệnh nhân nào thuộc diện béo phì ở cả 2 nhóm.

Chỉ số toàn trạng

Nhóm NC có chỉ số toàn trạng kém hơn so với nhóm chứng tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Đa phần bệnh nhân trong NC có chỉ số toàn trạng PS = 1 (94,1% ở nhóm NC và 86,3% ở nhóm chứng, $p = 0,18$), không có trường hợp nào PS = 2. Kết quả này tương tự trong NC của Vũ Văn Thạch⁶⁹, Phan Hữu Kiệm⁷⁰ và Conroy T⁶.

Mô bệnh học

Trong NC của chúng tôi: 100% là UTBM vảy do lựa chọn ngay từ đầu; độ mô học 2 chiếm ưu thế (49% ở nhóm NC so với 58,8% ở nhóm chứng, $p = 0,32$). Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, 96,2% là UTBM vảy và 3,8% là UTBM tuyến, độ mô học 2 chiếm ưu thế (47,2%). Theo Conroy T thì 85% là UTBM vảy, 14% là UTBM tuyến và 1% là UTBM tuyến vảy ở nhóm phác đồ FOLFOX. Theo rất nhiều NC thì UTBM tuyến chủ yếu gặp ở 1/3 dưới TQ trong khi UTBM vảy lại gặp ở mọi vị trí TQ; hiện nay, trên thế giới, UTBM tuyến đang có xu hướng gia tăng liên tục, chiếm hơn 50% UTTQ ở Mỹ^{10,74-76}.

4.1.2. Tiền sử yếu tố nguy cơ và bệnh kèm theo

Trong NC của chúng tôi, tiền sử thường xuyên sử dụng đồng thời rượu và thuốc lá là 66,7%, tương đương so với nhóm chứng (68,6%). Điều đó cho thấy nhận thức của người dân đối với các yếu tố nguy cơ gây UTTQ nói riêng và bệnh UT nói chung còn hạn chế. Theo các tác giả thì khi nghiện đồng thời cả rượu và thuốc lá nguy cơ UTTQ tăng lên 100 lần^{2,77-80}.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận 3,9% bệnh nhân ở nhóm NC và 7,8% bệnh nhân ở nhóm chứng có tiền sử trào ngược dạ dày TQ. Theo chúng tôi tỷ lệ này khá khiêm tốn so với thực tế do người dân vẫn chưa được quan tâm chẩn đoán.

Trong NC của chúng tôi, 27,5% bệnh nhân ở nhóm NC có ít nhất 1 trong các bệnh lý kèm theo như tăng huyết áp, bệnh tim mạch, tiểu đường,

bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm gan virus B, xơ gan còn bù; cao hơn so với nhóm chứng là 21,6% với $p = 0,40$. Theo Bùi Quang Huy⁶⁷, các bệnh kèm theo chủ yếu như tăng huyết áp, đái tháo đường và xơ gan lần lượt chiếm tỷ lệ: 11,9%; 5,08%; 5,08%. Tình trạng bệnh kèm theo ảnh hưởng nhiều đến toàn trạng và chất lượng điều trị của người bệnh.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng

- Thời gian mắc bệnh đến khi vào viện

Thời gian mắc bệnh chủ yếu là 1- 3 tháng, chiếm 72,5%, tương đương với nhóm chứng (80,4%) với $p = 0,35$. Các bệnh nhân đến khám đa phần khối u đã lớn, triệu chứng nghẹn rõ; có 1 bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng, phát hiện được qua khám định kỳ nhưng u cũng đã xâm lấn $> 1/2$ chu vi TQ. Trong NC 2.418 trường hợp UTTQ sớm được phát hiện ở 143 trung tâm của Nhật Bản từ năm 1990 -1994, Kodama và Kakegawa thấy rằng có 55% bệnh nhân không có triệu chứng⁸¹. Chẩn đoán sớm UTTQ vẫn còn là thách thức tại Việt Nam khi mà thói quen tầm soát UT định kỳ trong đó có nội soi tiêu hoá chưa được quan tâm thực hiện một cách bài bản.

- Nuốt nghẹn

Kết quả NC cho thấy nuốt nghẹn là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất (nhóm NC là 94,1%, cao hơn so với nhóm chứng là 86,3% với $p = 0,47$), chủ yếu là nghẹn độ 1 (68,8% ở nhóm NC so với 72,7% ở nhóm chứng; nghẹn với thức ăn rắn, có thể ăn được thức ăn nửa rắn). Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, nuốt nghẹn là 75,5% trong đó độ 1 chiếm 54,7%. Theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰, nuốt nghẹn là 96,8% trong đó cao nhất là độ 2 (51,6%) sau đó là độ 1 (32,3%).

- Sụt cân

Theo NC: Sụt cân là triệu chứng lâm sàng thường gặp đứng hàng thứ hai với tỷ lệ 80,4% ở nhóm NC, cao hơn so với nhóm chứng (60,8%) với $p =$

0,31; mức độ sụt cân chủ yếu là 5-10% trọng lượng cơ thể (70,8%). Sụt cân có nguyên nhân chủ yếu là nghẹn và đau khi nuốt dẫn đến việc cung cấp dinh dưỡng không đảm bảo. Theo Conroy T⁶ thì sụt cân là 98% trong đó 37,4% sụt > 10% trọng lượng cơ thể, cao hơn so với NC của chúng tôi.

- Đau cổ, ngực sau xương ức

Gặp 27,5% ở nhóm NC, cao hơn so với nhóm chúng (19,6%) với $p = 0,35$. Tỷ lệ này thấp hơn trong NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹ (34,1%). Điều này hoàn toàn phù hợp do trong NC của chúng tôi có nhiều bệnh nhân ở giai đoạn sớm hơn.

- Các triệu chứng khác ít gặp hơn là nôn, khàn tiếng, ho khan, sặc, hạch cổ-thượng đòn trong NC của chúng tôi là dưới 15%, không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$) và tương đương các NC khác^{61,67,69,70}.

4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.4.1. Vị trí khối u

Vị trí khối u có ý nghĩa quan trọng trong lựa chọn phương pháp điều trị. Chỉ định phẫu thuật là ưu tiên hàng đầu đối với u ở 1/3 dưới TQ, 1/3 giữa là cân nhắc, 1/3 trên ít được ưu tiên lựa chọn. Theo các tác giả, u 1/3 giữa TQ là hay gặp nhất^{1,2,4,11,82}.

Trong NC của chúng tôi, đánh giá qua nội soi, vị trí u hay gặp nhất là 1/3 giữa (52,9%), kế đến là 1/3 dưới (29,5%), 1/3 trên chiếm tỷ lệ thấp nhất (17,6%); sự khác biệt với nhóm chúng là không ý nghĩa ($p > 0,05$). Đánh giá qua CLVT, kết quả không có sự sai lệch đáng kể, vị trí u ở 1/3 giữa, dưới và trên lần lượt là: 56,9%, 25,5% và 17,6%. Kết quả này cũng tương đồng với NC của Vũ Văn Thạch, Phan Hữu Kiệm, Nguyễn Đức Lợi và Conroy T: Đa số bệnh nhân có khối u nằm ở 1/3 giữa TQ^{6,61,69,70}.

4.1.4.2. Hình thái tổn thương u

Khi bệnh ở giai đoạn tiền triển, hình thái tổn thương u đa phần là sự

phối hợp của các thể sùi, loét và thâm nhiễm. Trong NC của chúng tôi, tổn thương chủ yếu là dạng sùi loét (67%), cao hơn so với nhóm chứng (57%) với $p = 0,31$. Điều này là phù hợp với lâm sàng khi nhóm NC có biểu hiện nghẹn, đau ngực và sụt cân nhiều hơn. Tuy nhiên trong NC của chúng tôi gặp tất cả các hình thái tổn thương, khác với NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹ chỉ gặp thể sùi loét và loét (dạng sùi loét chiếm tới 95,7%). Sự khác biệt trên có thể là do giai đoạn bệnh trong NC của chúng tôi sớm hơn, các tổn thương sùi chưa bị hoại tử dẫn đến loét; những tiến bộ về trang thiết bị nội soi cũng như kỹ thuật trong những năm gần đây cũng cho phép chẩn đoán chính xác tổn thương hơn. Thể có thâm nhiễm theo các tác giả thường có tiên lượng xấu^{13,15,16,83-89}.

4.1.4.3. *Xâm lấn khối u*

Xâm lấn theo chu vi

Khi u lan rộng theo chu vi sẽ nhanh chóng làm hẹp lòng TQ dẫn đến việc ăn uống của bệnh nhân gặp khó khăn, ảnh hưởng đến thể trạng, gây khó khăn cho điều trị. Trong NC của chúng tôi, u xâm lấn $\geq 1/2$ chu vi TQ đánh giá qua nội soi là 86,3% ở nhóm NC, 64,7% ở nhóm chứng với $p = 0,01$. Tỷ lệ này đánh giá trên CLVT là 86,3% và 68,6% với $p = 0,03$. Như vậy nhóm NC u có sự xâm lấn theo chu vi nhiều hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

Sự khác biệt giữa đánh giá xâm lấn u theo chu vi qua nội soi và CLVT trong NC của chúng tôi là không nhiều, liên quan đến sự khác biệt này là 2 trường hợp bệnh nhân có u dạng thâm nhiễm phối hợp sau khi chụp CLVT được đánh giá là có xâm lấn trên 1/2 chu vi.

Xâm lấn thành TQ

Xâm lấn của UTTQ qua các lớp và theo chiều dọc thành TQ có thể xác định chính xác trên CLVT. Kích thước u càng lớn, điều trị càng khó khăn. Những u có chiều cao $> 5\text{cm}$ thì hầu như chắc chắn được xếp loại T2 hoặc T3

chứ ít khi là T1^{26,90,91}. Trong NC của chúng tôi, trên CLVT, u có kích thước > 5cm ở nhóm NC là 33,3%, cao hơn so với nhóm chứng là 27,5% với $p = 0,52$; đa số là những u có tổn thương thâm nhiễm đi kèm; trường hợp u có kích thước lớn nhất được ghi nhận là 10cm, trên nội soi là tổn thương dạng loét thâm nhiễm, gây chít hẹp hoàn toàn TQ. U có kích thước > 5cm theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰ là 58,1%, theo Nguyễn Đức Lợi⁶¹ là 23,5%; theo Bùi Quang Huy⁶⁷ là 61,1%.

4.1.4.4. Giai đoạn khối u

Cấu trúc giải phẫu của TQ không có lớp thanh mạc. Khi UTTQ đã có biểu hiện lâm sàng thì thường cũng là lúc khối u đã xâm lấn ra các cấu trúc lân cận như lớp mỡ quanh TQ, động mạch chủ, màng tim, màng phổi, phổi và xa hơn nữa là cơ và cột sống, các hạch.

Trong NC của chúng tôi, trên hình ảnh CLVT, giai đoạn khối u của nhóm NC muộn hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đa số u chỉ mới xâm lấn đến lớp mỡ cạnh TQ (T3) chiếm 72,5% ở nhóm NC và 68,6% ở nhóm chứng. U xâm lấn màng phổi, màng tim (T4a) là 7,8% ở cả 2 nhóm; xâm lấn động mạch chủ, khí quản (T4b) là 7,8% ở nhóm NC và 2% ở nhóm chứng. Kết quả này cũng tương tự trong NC của Phan Hữu Kiệm⁷⁰: T2-T4 lần lượt là 12,9%, 80,6% và 6,5%; của Bùi Quang Huy⁶⁷: T3 là 71,1%, T4a là 15,2%, T4b là 13,7%.

4.1.4.5. Giai đoạn và kích thước hạch vùng

Do hệ bạch huyết của TQ rất phong phú nên UTTQ thường có di căn hạch sớm và đa dạng, đôi khi hạch di căn rất xa tổn thương. Đa số các tác giả đồng thuận khi đường kính hạch > 10mm, hạch ở vùng cạnh TQ, ngã ba khí phế quản, dọc khí quản hay khoang Baretty, tỷ trọng hầu như không thay đổi khi tiêm thuốc cản quang là một dấu hiệu gợi ý di căn hạch. Các hạch vôi hóa

không được coi là dấu hiệu gợi ý hạch di căn nhưng dấu hiệu thay đổi cấu trúc hoặc phá vỡ vỏ lại là những dấu hiệu quan trọng. Độ nhạy của CLVT trong phát hiện hạch di căn nói chung chỉ khoảng 65%, khi chụp MSCT với kỹ thuật xoắn ốc thì độ nhạy có thể lên tới 90%²⁵⁻²⁷.

Theo kết quả NC của chúng tôi, hạch di căn trên CLVT không có sự khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Cụ thể: ở nhóm NC là 58,8% (N1 là 39,2%, N2 là 19,6%), ở nhóm chứng là 62,7% (N1 là 37,3%, N2 là 21,5%, N3 là 3,9%); hạch chủ yếu có kích thước từ 1-1,5cm (66,7% ở nhóm NC và 56,2% ở nhóm chứng, $p > 0,05$).

4.1.4.6. Giai đoạn bệnh

Theo kết quả NC thì giai đoạn bệnh của bệnh nhân là từ IIA-IIIC (AJCC phiên bản 7), với tỷ lệ lần lượt là 18%, 23%, 33%, 16% và 10%, phân bố khá chuẩn. Các bệnh nhân ở giai đoạn IIA trong NC của chúng tôi hầu hết là những bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật do UTTQ 1/3 trên, hoặc toàn trạng không cho phép (có ít nhất 1 trong các yếu tố như: tuổi trên 70; có bệnh lý kèm theo như đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm gan tiến triển, xơ gan, tiền sử cắt dạ dày...); có 3 bệnh nhân (1 bệnh nhân ở nhóm NC và 2 bệnh nhân ở nhóm chứng) từ chối phẫu thuật mặc dù đã được giải thích kỹ.

Theo NC của Vũ Văn Thạch⁶⁹, giai đoạn từ II-IVA (theo AJCC phiên bản 8) là 15,1%, 67,9% và 17,0%. Theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰, giai đoạn từ II-IVA (theo AJCC phiên bản 8) là 19,4%, 54,8% và 25,8%. Theo Conroy T⁶, nhóm phác đồ FOLFOX, giai đoạn IIA là 21,1%, IIB là 7,5%, III là 50%, IVA là 6,1% và IVB là 3,1% (theo UICC phiên bản 6). Các kết quả này là tương đồng với NC của chúng tôi.

4.1.5. Thực hiện phác đồ và điều trị hỗ trợ

Theo kết quả NC của chúng tôi, 100% bệnh nhân đều thực hiện xạ trị và hoá trị đủ liều tuy nhiên chúng tôi ghi nhận sự gián đoạn điều trị với các mức độ khác nhau. Gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần ở nhóm NC là 15,7%, thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (33,3%) với $p = 0,04$. Các nguyên nhân làm gián đoạn điều trị theo ghi nhận của chúng tôi chủ yếu là do tác dụng không mong muốn như hạ bạch cầu, viêm miệng, viêm TQ, buồn nôn, nôn, mệt mỏi; thường xảy ra ở bệnh nhân giai đoạn muộn, thể trạng kém, dinh dưỡng không tốt; không có bệnh nhân nào gián đoạn điều trị liên quan đến nguyên nhân ngoài chuyên môn. Theo NC của Conroy T⁶, tuân thủ kế hoạch ở nhóm NC là 14,8%, tương đương so với nhóm chứng (16,1%), sự thuận tiện trong thực hiện phác đồ với số ngày truyền hoá chất cũng như dịch truyền ít hơn cũng có vai trò nhất định.

Mở thông dạ dày là biện pháp điều trị hỗ trợ nhằm mục đích chính là cung cấp dinh dưỡng cho bệnh nhân, hạn chế viêm nhiễm khi thức ăn đi qua đoạn TQ tổn thương. Đặt stent TQ giúp bệnh nhân có thể ăn uống được đường miệng, duy trì cảm giác thèm ăn cũng như cảm nhận ăn tuy nhiên nó có hạn chế là thường gây đau nhiều và tái hẹp nhanh. Chúng tôi có 5 trường hợp đặt stent TQ thay vì mở thông dạ dày (4 bệnh nhân ở nhóm NC và 1 bệnh nhân ở nhóm chứng), cả 5 trường hợp này đều có thời gian sống thêm không quá 18 tháng. Tỷ lệ mở thông dạ dày hoặc đặt stent TQ ở nhóm NC là 80,4% so với 68,6% ở nhóm chứng, $p = 0,19$. Kết quả này giữa hai nhóm là tương đương nhưng chúng tôi cũng ghi nhận có một tỷ lệ nhất định bệnh nhân trì hoãn việc mở thông dạ dày do lo sợ dụng dao kéo nhanh chết (2 bệnh nhân ở nhóm NC và 1 bệnh nhân ở nhóm chứng, thực hiện mở thông dạ dày trong quá trình hoá xạ trị, bệnh nhân phải tạm ngừng hoá xạ trị 2 tuần), hoặc bệnh nhân không đồng ý mở thông dạ dày nuôi dưỡng do không chấp nhận việc

mang ống sonde nuôi dưỡng ngoài cơ thể. Những bệnh nhân này đều có tiên lượng xấu.

Ở nhóm NC có 10 bệnh nhân (chiếm 19,6%) và ở nhóm chứng có 12 bệnh nhân (chiếm 23,5%) sử dụng kích bạch cầu bằng Filgrastim, sự khác biệt với $p = 0,35$. Sử dụng Erythropoietin kích thích sinh hồng cầu là 13,7% ở nhóm NC, 17,5% ở nhóm chứng, $p = 0,59$; truyền máu dưới 6% ở cả hai nhóm. Như vậy mặc dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê nhưng nhóm NC ít phải sử dụng các điều trị hỗ trợ liên quan đến độc tính của phác đồ hơn so với nhóm chứng.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Đáp ứng điều trị

4.2.1.1. Đáp ứng cơ năng, thực thể

Theo kết quả NC, 100% bệnh nhân đều được thăm khám lại sau kết thúc điều trị 4 tuần, được chụp MSCT và nội soi TQ đánh giá đáp ứng với sự tham gia của nhóm NC và chuyên gia Bệnh viện K. Kết quả như sau:

Đáp ứng cơ năng

Đáp ứng cơ năng được đánh giá bằng việc cải thiện các triệu chứng cơ năng như mức độ nghẹn, đau ngực, ăn ngon miệng, tăng cân... Sau kết thúc điều trị 4 tuần, về mặt cơ năng, kết quả giữa nhóm NC và nhóm chứng có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 47,1% và 45,1%, đáp ứng một phần là 47,1% ở cả hai nhóm, bệnh không đáp ứng và tiến triển là 5,8% và 7,8%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên kết quả này cho thấy sự cải thiện về cơ năng ở phác đồ FOLFOX là tốt hơn so với phác đồ CF bởi vì ngay ban đầu nhóm NC đã có tình trạng lâm sàng kém hơn: Tuổi cao hơn, thể trạng kém hơn, u xâm lấn rộng hơn và tỷ lệ bệnh kèm theo cũng cao hơn (bảng 3.1, 3.2, 3.4, 3.7 và 3.8).

Bảng 4.1. Đáp ứng cơ năng trong một số NC về HXTĐT

Tác giả	Phác đồ	Có đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn
Vũ Văn Thạch (2020) ⁶⁹	FOLFOX	75,4%	35,8%
Phan Hữu Kiệm (2021) ⁷⁰	FOLFOX	80,6%	-
Nguyễn Đức Lợi (2015) ⁶¹	CF	84,9%	31,1%
Bùi Quang Huy (2020) ⁶⁷	CF	98,3%	39%
Chúng tôi	FOLFOX	94,2%	47,1%
	CF	92,2%	45,1%
	p	-	0,84

Theo Vũ Văn Thạch (2020)⁶⁹, HXTĐT phác đồ FOLFOX cho 53 bệnh nhân UTTQ vảy giai đoạn II-IVA, 75,4% bệnh nhân có cải thiện tình trạng nuốt nghẹn trong đó 35,8% hết nghẹn hoàn toàn. Theo NC của Phan Hữu Kiệm⁷⁰ trên 31 bệnh nhân UTTQ giai đoạn II-IVA được điều trị HXTĐT với phác đồ FOLFOX có 80,6% bệnh nhân có cải thiện tình trạng nuốt nghẹn sau điều trị. Theo Nguyễn Đức Lợi⁶¹: HXTĐT cho 132 bệnh nhân UTTQ giai đoạn III-IV phác đồ CF kết hợp với xạ trị liều 60Gy, về mặt lâm sàng có 31,1% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 53,8% bệnh nhân đáp ứng một phần. Theo Bùi Quang Huy, HXTĐT phác đồ CF với xạ trị liều 50,4Gy, đáp ứng hoàn toàn về cơ năng là 34%. Kết quả của các tác giả này thấp hơn không đáng kể so với NC của chúng tôi.

Đáp ứng thực thể

Đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, kết quả ở bảng 3.12 cho thấy đáp ứng với điều trị ở nhóm NC tốt hơn so với nhóm chứng mặc dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Cụ thể: Trên nội soi tỷ lệ u có đáp ứng và đáp ứng hoàn toàn lần lượt ở nhóm NC là 94,2% và 27,5%, ở nhóm chứng là 92,2% và

27,5% ($p > 0,05$); trên CLVT tỷ lệ u có đáp ứng và đáp ứng hoàn toàn lần lượt ở nhóm NC là 96,1% và 35,3%, nhóm chứng là 94,1% và 31,4% ($p > 0,05$). Như vậy, khi đánh giá trên CLVT, tỷ lệ u có đáp ứng và đáp ứng hoàn toàn tăng lên so với đánh giá trên nội soi; sự khác biệt đều liên quan đến các trường hợp u có loét, thâm nhiễm do nội soi chỉ đánh giá được sự phát triển của u vào trong lòng TQ trong khi CLVT cho kết quả chính xác về kích thước u theo các chiều. Kết quả NC cũng cho thấy hạch có đáp ứng hoàn toàn trên CLVT của nhóm NC là 63,3%, cao hơn so với nhóm chứng (53,1%), $p = 0,42$; tỷ lệ hạch không đáp ứng-tiến triển là 6,7%, thấp hơn so với nhóm chứng (9,4%) với $p = 0,70$.

Bảng 4.2. Đáp ứng thực thể trong một số NC về HXTĐT

Tác giả	Phác đồ	Có đáp ứng		Đáp ứng hoàn toàn	
		Trên nội soi	Trên CLVT	Trên nội soi	Trên CLVT
Vũ Văn Thạch (2020) ⁶⁹	FOLFOX	-	75,4%	37,7%	22,6%
Phan Hữu Kiệm (2021) ⁷⁰	FOLFOX	-	74,2%	51,6%	45,2%
Nguyễn Đức Lợi (2015) ⁶¹	CF	82,6%	82,5%	31,1%	29,5%
Nguyễn Trọng Tiến (2019) ⁹²	CF	-	100%	-	41,7%
Bùi Quang Huy (2020) ⁶⁷	CF	-	91,6%	-	28,3%
Nguyễn Đình Châu (2020) ⁶⁸	CF, PC	-	-	-	46,0%
Trịnh Lê Huy (2021) ⁷¹	CF	-	88,9%	-	33,3%
Kato K (2011) ⁹³	CF	-	-	-	62,2%
Chúng tôi	FOLFOX	94,2%	96,1%	27,5%	35,3%
	CF	92,2%	94,1%	27,5%	31,4%
	Chỉ số p	-	-	1,0	0,67

Với kết quả trên, đáp ứng về thực thể trong NC của chúng tôi cũng cao hơn so với kết quả NC của các tác giả như: Vũ Văn Thạch⁶⁹ (đánh giá trên nội soi, u có đáp ứng hoàn toàn là 37,7%; đánh giá theo RECIST 1.1, u có đáp ứng và đáp ứng hoàn toàn là 75,4% và 22,6%); Phan Hữu Kiệm⁷⁰ (đánh giá trên nội soi, u đáp ứng hoàn toàn là 51,6%; đánh giá trên CLVT theo RECIST 1.1, u có đáp ứng và đáp ứng hoàn toàn là 74,2% và 45,2%); Conroy T⁶, tỷ lệ đáp ứng là 67% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 44% ở nhóm phác đồ FOLFOX (cao hơn so với phác đồ CF tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê); Nguyễn Đức Lợi⁶¹ (đánh giá trên nội soi, u có đáp ứng hoàn toàn là 31,1%, một phần là 51,5%; đánh giá đáp ứng trên CLVT, u có đáp ứng hoàn toàn là 29,5%, một phần là 53%). Kết quả này là rất khả quan khi tỷ lệ u có kích thước > 5cm ở nhóm NC (33,3%) cao hơn so với nhóm chứng (27,5%) và cao hơn so với NC của Nguyễn Đức Lợi (23,5%); tỷ lệ u xâm lấn chu vi $\geq 1/2$ ở nhóm NC cũng cao hơn so với nhóm chứng (86,3% so với 68,6%) và cao hơn so với NC của Nguyễn Đức Lợi (29,5%).

Một số NC khác trong nước và nước ngoài khi HXTĐT điều trị UTTQ cho hiệu quả cũng rất khác nhau, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần rất dao động như: Kato K (2011)⁹³, theo dõi 76 bệnh nhân UTTQ ở giai đoạn II,III HXTĐT phác đồ CF kết hợp với xạ trị tổng liều 60Gy, kết quả đáp ứng hoàn toàn là 62,2%; Nguyễn Trọng Tiến (2019)⁹² NC trên 36 bệnh nhân UTTQ 1/3 trên, đánh giá kết quả HXTĐT với kỹ thuật xạ trị VMAT, liều xạ 64Gy và hóa chất phác đồ CF cho UTTQ 1/3 trên, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 41,7%, một phần là 58,3%; Bùi Quang Huy (2020)⁶⁷ NC về kết quả HXTĐT trên 59 bệnh nhân UTTQ 1/3 giữa-dưới với kỹ thuật xạ trị VMAT liều xạ 50,4Gy kết hợp hóa chất phác đồ CF, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 28,3%, một phần là 63,3%; Nguyễn Đình Châu và CS (2020)⁶⁸ NC điều trị UTBM và TQ giai đoạn cT2-4aN0-3M0 bằng HXTĐT triệt căn tại Bệnh viện Trung ương quân

đội 108 (sử dụng phác đồ CF hoặc Paclitaxel/Carboplatin kết hợp với xạ trị 50,4-66Gy kỹ thuật 3D-CRT, IMRT hoặc VMAT), kết quả đáp ứng hoàn toàn là 46,0%; Trịnh Lê Huy và CS (2021)⁷¹, HXTĐT phác đồ CF với liều xạ 50,4Gy, tỷ lệ đáp ứng chung là 88,9% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 33,3%.

Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng trong các NC trên theo chúng tôi yếu tố chính vẫn là do khác biệt về giai đoạn bệnh và cỡ mẫu. Liều xạ trên 50Gy và các kỹ thuật xạ trị khác nhau cũng như phác đồ hoá chất chưa tạo nên sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ đáp ứng cũng như đáp ứng hoàn toàn. Nhận định này cũng phù hợp với kết quả NC của Phan Hữu Kiệm⁷⁰, đáp ứng điều trị theo kỹ thuật xạ trị 3D-CRT, IMRT, VMAT là tương đương nhau khi HXTĐT với phác đồ FOLFOX ($p = 0,207$).

Chúng tôi đánh giá đáp ứng chung tổng thể (đáp ứng đồng thời cả trên lâm sàng, nội soi và CLVT), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của nhóm NC là 27,5% so với 25,5% ở nhóm chứng; sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,82$). Tương tự như NC của Vũ Văn Thạch⁶⁹, Phan Hữu Kiệm⁷⁰, Nguyễn Đức Lợi⁶¹ và các tác giả khác, chúng tôi cũng ghi nhận một tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng-tiến triển nhưng thấp hơn (7,8% ở nhóm NC và 13,7% ở nhóm chứng với $p > 0,05$); đối với nhóm bệnh nhân này tiên lượng là rất xấu, chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng vẫn là điều trị chính.

4.2.1.2. Đáp ứng liên quan T

Đáp ứng chung hoàn toàn, một phần theo T2 ở nhóm NC là 50,0% và 50,0%, nhóm chứng là 27,3% và 45,5%; theo T3 ở nhóm NC là 27,0% và 64,9%, nhóm chứng là 25,7% và 62,9%; đối với T4 ở nhóm NC là 12,5% và 75%, nhóm chứng là 20% và 80%. Kết quả NC cho thấy mặc dù sự khác biệt là chưa ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nhưng đáp ứng theo T2,3 với điều trị ở nhóm NC tốt hơn so với nhóm chứng đồng thời cho thấy tình trạng u càng ở giai đoạn muộn thì đáp ứng càng kém.

Theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰, tỷ lệ bệnh có đáp ứng ở T2 là 100%, T3 là 72%, T4 là 50%. Trong NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, ở giai đoạn T3 bệnh cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần là 21,9% và 22,7%; còn đối với bệnh nhân ở giai đoạn T4 thì tỷ lệ này là 9,1% và 31,1%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Theo NC của Kaneko⁹⁴ trên 57 bệnh nhân UTBM vảy TQ giai đoạn T3 và T4 điều trị HXTĐT phác đồ CF và xạ trị tổng liều 60Gy, đáp ứng hoàn toàn đối với T3,4 tương ứng là 64% và 29%. Theo NC của Tahara M⁹⁵ thực hiện trên 139 bệnh nhân UTTQ giai đoạn từ T1 – T4, N0 – N1, M0 – 1a, điều trị HXTĐT với xạ trị tổng liều 60Gy kết hợp phác đồ CF tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn từ T1 – T4 tương ứng là 93%, 82%, 62% và 37%.

Như vậy tỷ lệ đáp ứng liên quan giai đoạn T trong NC của chúng tôi là tương đồng với kết quả NC của Phan Hữu Kiệm, cao hơn so với nhóm chứng và so với tác giả Nguyễn Đức Lợi nhưng thấp hơn so với các tác giả nước ngoài. Giai đoạn T càng muộn, đáp ứng càng kém. Ngoài ra, các thể có thâm nhiễm, hoại tử trong u chiếm tỷ lệ nhất định trong NC của chúng tôi đều có đáp ứng kém hơn so với các thể khác có thể là nguyên nhân chính dẫn đến sự khác biệt.

4.2.1.3. Đáp ứng liên quan N

Đáp ứng hoàn toàn theo N1 ở nhóm NC là 25,0%, ở nhóm chứng là 15,8%; theo N2,3 ở nhóm NC là 10,0%, nhóm chứng là 23,1%. Bệnh không đáp ứng-tiến triển ở nhóm NC là 5,0% theo N1, 20% theo N2,3; ở nhóm chứng là 10,5% theo N1, 23,1% theo N2,3. Sự khác biệt về đáp ứng liên quan N giữa nhóm NC và nhóm chứng là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Theo chúng tôi, kích thước, sự hoại tử cấu trúc hạch có thể là những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến đáp ứng của hạch; hạch càng lớn, bị hoại tử nhiều càng cho đáp ứng kém. Mặt khác, những bệnh nhân có hạch kích thước lớn, hạch ở giai đoạn muộn cũng là những bệnh nhân ở giai đoạn muộn hoặc mô

bệnh học có độ ác tính cao nên bệnh cũng sẽ đáp ứng kém với điều trị. Khi hạch không đáp ứng với điều trị, tiến triển hay tái phát tiên lượng nói chung thường rất xấu, chất lượng sống của bệnh nhân giảm đáng kể.

4.2.1.4. Đáp ứng liên quan giai đoạn bệnh

Theo kết quả NC, đáp ứng với điều trị giảm tỷ lệ nghịch với giai đoạn bệnh, đáp ứng theo giai đoạn III của nhóm NC tốt hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$): Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn theo giai đoạn II ở nhóm NC và nhóm chứng đều là 33,3% với $p = 1,0$; tỷ lệ bệnh không đáp ứng-tiến triển theo giai đoạn II ở nhóm NC là 4,8%, thấp hơn so với ở nhóm chứng là 14,3% với $p = 0,29$. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn theo giai đoạn III ở nhóm NC là 23,3%, cao hơn so với nhóm chứng là 20,0% với $p = 0,75$; tỷ lệ bệnh không đáp ứng-tiến triển theo giai đoạn III ở nhóm NC là 10%, thấp hơn so với ở nhóm chứng là 13,3% với $p = 0,69$.

So sánh với kết quả NC của các tác giả khác, kết quả NC của chúng tôi không có sự khác biệt nhiều. Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, đáp ứng hoàn toàn và một phần theo giai đoạn II là 37,5% và 50,0%, theo giai đoạn III là 25% và 58,3%, theo giai đoạn IVA là 0% và 33,3%. Theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰, tỷ lệ có đáp ứng theo giai đoạn II là 83,3%, giai đoạn III là 70,6% và giai đoạn IVA là 75%. Trong NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, theo giai đoạn III, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 30,3% và đáp ứng một phần là 45,5%; còn theo giai đoạn IV các tỷ lệ này là 0,8% và 8,3%, giảm một cách rõ rệt so với giai đoạn III ($p = 0,027$). Theo Kumeekawa Y và CS⁹⁶ điều trị HXTĐT phác đồ CF cho 81 bệnh nhân UTTQ, kết quả đáp ứng theo giai đoạn I, II và III lần lượt là 100%, 57% và 36%. Như vậy, kết quả NC của chúng tôi cũng giống như kết quả của các tác giả trên: Giai đoạn bệnh càng muộn, đáp ứng với điều trị càng kém.

4.2.1.5. Đáp ứng liên quan thực hiện phác đồ

Đáp ứng hoàn toàn ở nhóm NC và nhóm chứng với gián đoạn điều trị dưới 1 tuần là 30,2% và 29,4%, với gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần là 12,5% và 17,6%. Sự khác biệt giữa hai nhóm là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Theo gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần, thì bệnh không đáp ứng-tiến triển ở nhóm NC là 12,5%, thấp hơn so với nhóm chứng (17,6%) với $p = 0,74$. Như vậy khi gián đoạn điều trị càng kéo dài thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn càng giảm và nhóm NC giảm nhiều hơn so với nhóm chứng.

Tuy nhiên chúng tôi cũng ghi nhận gián đoạn điều trị hay gặp ở bệnh nhân có u ở giai đoạn muộn, thể trạng kém, dinh dưỡng kém; đây lại cũng là những yếu tố có ảnh hưởng đến kết quả điều trị trong đó có thể làm tăng gián đoạn điều trị và cũng gặp ở nhóm NC nhiều hơn so với nhóm chứng. Mặt khác gián đoạn điều trị không chỉ ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị mà còn làm kéo dài thời gian điều trị, gây mệt mỏi cho bệnh nhân đồng thời làm tăng chi phí điều trị như: phải dùng thêm các thuốc kích thích sinh hồng cầu, bạch cầu; truyền máu; kháng sinh; dinh dưỡng...

Do đó, theo chúng tôi, gián đoạn điều trị ở nhóm NC thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng với $p = 0,04$ (bảng 3.11), đây vừa là kết quả, vừa là nguyên nhân dẫn đến kết quả đáp ứng ở nhóm NC tốt hơn so với nhóm chứng.

4.2.1.6. Thay đổi chỉ số toàn trạng trong và sau điều trị

Điều trị UTTQ phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, mô bệnh học, vị trí u và thể trạng bệnh nhân. Người bệnh UTTQ thường có thể trạng giảm sút do ăn uống kém, gầy sút cân; khi tác động của hoá xạ trị làm giảm sút toàn trạng sẽ ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng điều trị cũng như khả năng phục hồi sau điều trị và chất lượng sống của người bệnh.

Theo kết quả NC: Trước điều trị, chỉ số toàn trạng của nhóm NC và nhóm chứng đều ở PS0-1 (chủ yếu là PS1), nhóm NC kém hơn so với nhóm

chứng nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê; trong quá trình điều trị cả hai nhóm đều có chỉ số toàn trạng từ 1-3 lần lượt là 39,2%; 49%; 11,8% ở nhóm NC và 9,8%; 64,7%; 25,5% ở nhóm chứng, nhóm NC có chỉ số toàn trạng tốt hơn so với nhóm chứng nhưng sự khác biệt rõ rệt chỉ ở PS = 1 ($p = 0,001$).

Sau kết thúc điều trị cả hai nhóm đều có chỉ số toàn trạng từ 0-2 lần lượt là 39,2%; 54,9%; 5,9% ở nhóm NC và 29,4%; 62,8%; 7,8% ở nhóm chứng; nhóm NC cũng có chỉ số PS tốt hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, hầu hết chỉ số toàn trạng được cải thiện sau kết thúc điều trị; nhóm NC chỉ số PS chuyển dịch sang trạng thái kém thấp hơn so với nhóm chứng trong quá trình điều trị và lại được cải thiện nhiều hơn sau kết thúc điều trị. Sự khác biệt về chỉ số toàn trạng giữa hai nhóm trong và sau quá trình điều trị chứng tỏ phác đồ FOLFOX có sự dung nạp tốt hơn phác đồ CF.

Theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰, khi đánh giá chất lượng sống của bệnh nhân HXTĐT phác đồ FOLFOX, điểm thể chất của bệnh nhân giảm trong quá trình điều trị và trở về trạng thái bình thường sau kết thúc điều trị, cùng với các chỉ số khác như về tinh thần, hoạt động, quan hệ gia đình và xã hội... đều được cải thiện dần sau kết thúc giai đoạn xạ trị, chất lượng sống của bệnh nhân được tăng dần tiếp tục sau kết thúc phác đồ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$.

4.2.2. Sống thêm và một số yếu tố ảnh hưởng

4.2.2.1. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển

Sống thêm toàn bộ

Sống thêm toàn bộ 12, 18, 24 tháng ở nhóm NC và nhóm chứng lần lượt là 90,1%; 64,7%; 45,1% và 84,3%; 54,9%; 39,2%; p so sánh giữa 2 nhóm lần lượt là 0,37, 0,31, 0,55. Kết quả này cho thấy sống thêm toàn bộ ở nhóm NC là

tốt hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Biểu đồ 3.3 cũng cho thấy sau 12 tháng, sống thêm toàn bộ ở nhóm NC có sự cải thiện so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt chưa rõ ràng. Trong NC của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều được theo dõi tối đa 24 tháng (ngắn nhất là 7 tháng ở nhóm NC và 6 tháng ở nhóm chứng) cho thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ở nhóm NC là $19,1 \pm 0,81$ tháng, cao hơn so với nhóm chứng là $18,4 \pm 0,79$ tháng, với $p = 0,67$.

Bảng 4.3. Sống thêm toàn bộ trong một số NC

Tác giả	Phác đồ	Sống thêm toàn bộ			
		12 tháng	18 tháng	24 tháng	Trung bình (tháng)
Nguyễn Đức Lợi ⁶¹	CF	92,7%	67,6%	48,2%	23,9
Bùi Quang Huy ⁶⁷	CF	-	-	-	$19,65 \pm 0,99$
Nguyễn Đình Châu ⁶⁸	CF, PC	-	-	41,6%	-
Conroy T và CS ⁶	FOLFOX	-	-	-	20,2
	CF	-	-	-	17,5
	Chỉ số p	-	-	-	0,70
Kaoru Ishida ⁹⁷	CF	-	-	31,5%	10
Wang và CS ⁹⁸	CF	60,92 %	-	34,96 %	62,2%
RTOG 94-05 ⁵⁰	CF+50,4Gy	-	-	36%	12,9
	CF+64,8Gy	-	-	39%	18,1
Chúng tôi	FOLFOX	90,1%	64,7%	45,1%	$19,1 \pm 0,81$
	CF	84,3%	54,9%	39,2%	$18,4 \pm 0,79$
	Chỉ số p	0,37	0,31	0,55	0,67

Theo Nguyễn Đức Lợi⁶¹ HXTĐT phác đồ CF, xạ trị tổng liều 60Gy, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 18, 24 và 36 tháng lần lượt là 92,7%, 67,6%, 48,2% và 30%; sống thêm trung bình là 23,9 tháng. Như vậy kết quả sống thêm toàn bộ 12, 18 và 24 tháng trong NC của chúng tôi (sử dụng xạ trị liều 50Gy) không có sự khác biệt nhiều so với Nguyễn Đức Lợi. Về thời gian sống thêm trung bình trong NC của chúng tôi thấp hơn so với tác giả, có thể là do thời gian theo dõi của chúng tôi ngắn hơn.

Nhiều NC khác đã cho thấy liều xạ cũng như kỹ thuật xạ trị không làm thay đổi thời gian sống thêm của bệnh nhân. Kết quả NC này của chúng tôi là tương đương với NC của Bùi Quang Huy⁶⁷, áp dụng liều xạ 50,4Gy theo kỹ thuật VMAT, sống thêm toàn bộ trung bình là $19,65 \pm 0,99$ tháng; tương đương với NC của Nguyễn Đình Châu⁶⁸, sử dụng liều xạ 50,4-66Gy, kỹ thuật 3D-CRT hoặc IMRT hoặc VMAT, sống thêm toàn bộ 2 năm là 41,6%. Theo Conroy T và CS⁶, sống thêm trung bình là 20,2 tháng ở nhóm FOLFOX và 17,5 tháng ở nhóm CF, sự khác biệt giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê tuy nhiên kết quả NC của chúng tôi cũng như NC Conroy T và CS cho thấy xu hướng cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm trung bình của phác đồ FOLFOX là tốt hơn so với phác đồ CF.

Tuy nhiên kết quả NC trên của chúng tôi là cao hơn so với một số tác giả nước ngoài như: Kaoru Ishida⁹⁷, tỷ lệ sống thêm toàn bộ khi điều trị HXTĐT 2 năm là 31,5%, sống thêm toàn bộ trung bình là 10 tháng; Wang và CS⁹⁸ trên bệnh nhân UTTQ giai đoạn I-III không phẫu thuật, sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm đối với HXTĐT triệt căn là 60,92% và 34,96%. Thử nghiệm RTOG 94-05⁵⁰ so sánh giữa 2 liều xạ trị sử dụng đồng thời với hóa trị (phác đồ CF) trên các bệnh nhân UTTQ giai đoạn T1-4N0-1M0, với liều xạ 64,8Gy và 50,4Gy; kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống trung bình giữa 2 liều xạ (12,9 tháng và 18,1 tháng), tỷ lệ sống 2 năm (30% và

39%); liều xạ 50,4Gy, phân liều 1,8Gy/ngày được coi là phù hợp khi HXTĐT. Theo Alexandra D. Dreyfuss và CS (2021)⁶⁶ NC trên 130 bệnh nhân UTTQ không phẫu thuật được (UTBM tuyến chiếm 62% và UTBM tế bào vảy chiếm 38%; giai đoạn II-III chiếm 92%), được HXTĐT triệt căn phác đồ carboplatin/paclitaxel (75%) hoặc fluorouracil (25%), tổng liều xạ trung bình là 50,4Gy; sống thêm toàn bộ trung bình là 22,9 tháng đối với UTBM tế bào tuyến và 25,7 tháng đối với UTBM tế bào vảy.

Sống thêm không tiến triển

Sống thêm không tiến triển 12, 18, 24 tháng ở nhóm NC và nhóm chứng lần lượt là 80,4%; 58,9%; 41,2% và 72,5%; 47,1%; 39,2% với $p > 0,05$. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình (với thời gian theo dõi tối đa là 24 tháng) ở nhóm NC là $18,5 \pm 0,89$ tháng, nhóm chứng là $17,2 \pm 0,90$ tháng với $p = 0,59$. Kết quả này cho thấy khả năng sống thêm không tiến triển ở nhóm NC là tốt hơn so với nhóm chứng tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. So sánh biểu đồ 3.3 và 3.4 có thể thấy phác đồ FOLFOX giúp cải thiện về sống thêm không tiến triển tốt hơn so với phác đồ CF nhưng không giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ.

Bảng 4.4. Sống thêm không tiến triển trong một số NC

Tác giả	Phác đồ	Sống thêm không tiến triển			
		12 tháng	18 tháng	24 tháng	Trung bình (tháng)
Bùi Quang Huy ⁶⁷	CF	-	-	-	$17,35 \pm 1,09$
Trịnh Lê Huy ⁷¹	CF	-	-	-	$18,1 \pm 1,1$
Conroy T và CS ⁶	FOLFOX	-	-	-	9,7
	CF	-	-	-	9,4
	Chỉ số p	-	-	-	0,70

Honing J và CS ⁹⁹	CF	-	-	-	11,1
	PC	-	-	-	9,7
Peng Zhang và CS ¹⁰⁰	CF	-	-	-	18
	Docetaxel+ Cisplatin	-	-	-	15
Chúng tôi	FOLFOX	80,4%	58,9%	41,2%	18,5 ± 0,89
	CF	72,5%	47,1%	39,2%	17,2 ± 0,90
	Chỉ số p	0,35	0,23	0,84	0,59

Kết quả sống thêm không tiến triển ở nhóm FOLFOX của chúng tôi cũng cao hơn so với kết quả NC của Bùi Quang Huy⁶⁷, thời gian sống thêm không tiến triển là $17,35 \pm 1,09$ tháng; của Trịnh Lê Huy và CS (2021)⁷¹ trên 36 bệnh nhân UTTQ giai đoạn II-III được điều trị HXTĐT, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $18,1 \pm 1,1$ tháng.

Theo Conroy T và CS⁶, sống thêm không tiến triển là 9,7 tháng ở nhóm FOLFOX và 9,4 tháng ở nhóm CF, sự khác biệt giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê. Theo Honing J và CS (2014)⁹⁹ so sánh giữa phác đồ HXTĐT phác đồ CF và phác đồ PC hàng tuần thời gian sống không tiến triển 11,1 tháng và 9,7 tháng ($p=0.76$, $HR=0.93$, $CI=0.6-1.45$). Theo NC của Peng Zhang và CS (2016)¹⁰⁰ trên 317 bệnh nhân UTTQ (giai đoạn II, III, IV) được điều trị hóa chất phác đồ CF hoặc Docetaxel+Cisplatin kết hợp xạ trị triệt căn, sống thêm không tiến triển lần lượt là 18 tháng và 15 tháng. Kết quả của các tác giả này là thấp hơn rất nhiều so với kết quả của chúng tôi.

Như vậy, qua các so sánh trên có thể thấy kết quả NC của chúng tôi là rất khả quan, HXTĐT phác đồ FOLFOX cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển đối với UTTQ không còn chỉ định phẫu thuật tốt hơn so với các phác đồ khác.

4.2.2.2. Sống thêm toàn bộ liên quan kích thước u

Nhiều tác giả đã chỉ ra rằng thời gian sống thêm có liên quan đến kích thước u, kích thước càng lớn thì thời gian sống thêm càng thấp. Điều này là hoàn toàn logic vì khi khối u lớn thường là bệnh cũng ở giai đoạn muộn hơn, cho đáp ứng kém hơn, tỷ lệ không đáp ứng và tiến triển cao, dễ tái phát, di căn.

Kết quả tại bảng 3.19 cho thấy: Tỷ lệ sống thêm 12, 18 và 24 tháng đối với u có kích thước $\leq 5\text{cm}$ lần lượt là 85,3%; 67,7% và 50% ở nhóm NC, cao hơn so với nhóm chứng (lần lượt là 83,4%; 62,2% và 48,7%) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đối với u có kích thước $> 5\text{cm}$ tỷ lệ sống thêm 12, 18 và 24 tháng lần lượt là 100%; 58,8% và 35,7% ở nhóm NC trong khi ở nhóm chứng lần lượt là 85,7%; 35,7% và 14,3% với $p > 0,05$; sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên biểu đồ 3.5 cho thấy phác đồ FOLFOX không cải thiện thời sống thêm so với phác đồ CF cho các trường hợp u có kích thước $\leq 5\text{cm}$ trong khi biểu đồ 3.6 lại cho thấy có sự cải thiện đáng kể cho các trường hợp u $> 5\text{cm}$. Như vậy phác đồ FOLFOX cải thiện thời gian sống thêm tốt hơn đối với u TQ có kích thước lớn.

Kết quả NC cũng cho thấy, ở nhóm NC tỷ lệ sống thêm 18 tháng và 24 tháng giảm tỷ lệ nghịch với kích thước u trong khi sống thêm 12 tháng lại tăng tỷ lệ thuận với kích thước u. Theo NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, tỷ lệ thời gian sống thêm 12, 18 và 24 tháng của nhóm kích thước u $\leq 5\text{cm}$ tương ứng là 94,6%; 72% và 54,1% trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm kích thước u $> 5\text{cm}$ tương ứng là 83,4%; 53,9% và 30,3%; sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$. So với kết quả NC của chúng tôi thì với u $\leq 5\text{cm}$ tỷ lệ thời gian sống thêm trong NC của Nguyễn Đức Lợi cao hơn nhưng với u $> 5\text{cm}$ thì tỷ lệ thời gian sống thêm trong NC của tác giả lại thấp hơn. Sự khác biệt này

theo chúng tôi ngoài vai trò của phác đồ FOLFOX so với phác đồ CF trên u TQ có kích thước lớn có thể còn là do sự khác biệt về cỡ mẫu.

4.2.2.3. *Sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn bệnh*

Trong UTTQ, giai đoạn bệnh là yếu tố quan trọng nhất đóng vai trò quyết định chiến lược điều trị đồng thời cũng là yếu tố quan trọng trong tiên lượng sống thêm. Theo NC của chúng tôi, sống thêm toàn bộ 12, 18 và 24 tháng theo giai đoạn II lần lượt là 85,7%; 61,9% và 52,4% ở nhóm NC; 81%, 66,7% và 52,4% ở nhóm chứng; sự khác biệt giữa 2 nhóm với p lần lượt là 0,68, 0,75 và 1,0. Kết quả này cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 18 và 24 tháng theo giai đoạn II giữa nhóm NC và nhóm chứng là tương đương. Tuy nhiên theo kết quả NC thì sống thêm theo giai đoạn III ở nhóm NC lại tốt hơn so với nhóm chứng mặc dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$): Sống thêm toàn bộ 12, 18 và 24 tháng theo giai đoạn III ở nhóm NC lần lượt là 93,3%; 66,7% và 40,0% cao hơn ở nhóm chứng (tỷ lệ tương ứng là 86,7%; 46,7% và 30,0%). So sánh biểu đồ 3.7 và 3.8 có thể thấy phác đồ FOLFOX không làm cải thiện thời gian sống thêm đối với giai đoạn II nhưng cải thiện thời gian sống thêm tốt hơn trên bệnh nhân giai đoạn III so với phác đồ CF. Kết quả này là phù hợp với kết quả đáp ứng điều trị theo giai đoạn bệnh, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở giai đoạn II là như nhau nhưng ở giai đoạn III thì nhóm NC cao hơn ở nhóm chứng.

Theo y văn thì bệnh càng ở giai đoạn muộn, sống thêm càng giảm. Tuy nhiên theo kết quả NC của chúng tôi thì tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn bệnh tại các thời điểm khác nhau là không tương đồng theo lý thuyết. Điều này là không mâu thuẫn vì giai đoạn bệnh mới chỉ là một trong nhiều yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến sống thêm của bệnh nhân. Theo NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, tỷ lệ sống thêm 12, 18 và 24 tháng đối với giai đoạn III lần lượt là 93,4%; 70,9% và 50,6%; giai đoạn IV là 88,9%; 48,1% và 35,1%; $p = 0,05$; giai đoạn bệnh càng

cao thì thời gian sống thêm càng ngắn. Theo Yasushi Toh và CS (2019)¹⁰¹, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo giai đoạn bệnh 0 – I, II, III và IV lần lượt là 57,8%; 47,8%; 23,4% và 13,0% ở nhóm HXTĐT. Theo Rei Umezawa và CS¹⁰² (2015), tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của bệnh nhân ở giai đoạn II, giai đoạn III (không phải T4) và giai đoạn III (T4) lần lượt là 64,0%; 40,1% và 22,5%. Theo Lương Ngọc Khuê và CS¹, sống thêm 5 năm cho các giai đoạn (theo AJCC 8) từ 0, I, IIA, IIB, III và IV lần lượt là > 95%, > 80%, 50-80%, 10-30%, 10-15% và < 5%.

4.2.2.4. Sống thêm liên quan thực hiện phác đồ

Tỷ lệ sống thêm 12, 18 và 24 tháng đối với gián đoạn điều trị dưới 1 tuần ở nhóm NC là 88,4%; 65,1% và 46,5%; ở nhóm chứng là 91,2%; 61,8% và 52,9%; với $p > 0,05$. Như vậy sống thêm theo gián đoạn điều trị < 1 tuần không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Kết quả này minh họa rõ tại biểu đồ 3.9.

Theo gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần thì tỷ lệ sống thêm 12, 18 và 24 tháng ở nhóm NC là 100%, 62,5% và 37,5%; ở nhóm chứng là 70,6%; 41,2% và 11,8%; nhóm NC cao hơn so với nhóm chứng; với $p > 0,05$.

Như vậy theo gián đoạn điều trị thì thời gian gián đoạn điều trị càng kéo dài sống thêm càng giảm; đồng thời ảnh hưởng đến giảm tỷ lệ sống thêm với gián đoạn điều trị kéo dài ≥ 1 tuần ở nhóm NC ít hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với phân tích ở trên, gián đoạn điều trị vừa là nguyên nhân nhưng cũng vừa là kết quả của điều trị. Sống thêm 12 tháng ở nhóm NC cũng không ảnh hưởng bởi gián đoạn điều trị kéo dài ≥ 1 tuần trong khi nhóm chứng giảm ($p = 0,09$). Kết quả tại biểu đồ 3.10 cho thấy đồ FOLFOX cải thiện sống thêm toàn bộ tốt hơn so với phác đồ CF khi gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần. Kết quả này phù hợp với kết quả đáp ứng liên quan gián đoạn điều trị thể hiện ở bảng 3.16 (tỷ lệ

có đáp ứng ở nhóm NC giảm ít hơn so với nhóm chứng khi có gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần).

4.2.2.5. Sống thêm liên quan đáp ứng

Đáp ứng điều trị là kết quả bước tiếp theo sau giai đoạn bệnh giúp tiên lượng thời gian sống thêm sát hơn, bệnh có đáp ứng càng kém, sống thêm càng giảm. Theo NC của chúng tôi, đối với bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ sống thêm 12, 18 và 24 tháng ở nhóm NC là 92,9%; 92,9% và 78,6%; ở nhóm chứng là 92,3%;, 92,3% và 69,2%. Như vậy sống thêm theo đáp ứng hoàn toàn ở nhóm NC tốt hơn so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Biểu đồ 3.11 minh họa sống thêm liên quan đáp ứng hoàn toàn cho thấy không có sự chênh lệch rõ ràng về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm ở thời điểm trước 18 tháng nhưng tại các thời điểm sau đó nhóm phác đồ FOLFOX có thời gian sống thêm tốt hơn so với nhóm phác đồ CF.

Đối với bệnh đáp ứng một phần, thời gian sống thêm giảm đáng kể so với đáp ứng hoàn toàn nhưng lại có điểm khác biệt: Tỷ lệ thời gian sống thêm 12 và 18 tháng ở nhóm NC là 87,9% và 57,6%, cao hơn so với ở nhóm chứng (87,1% và 51,6%) trong khi tỷ lệ sống thêm 24 tháng ở nhóm NC lại thấp hơn so với nhóm chứng (33,3% so với 35,5%). Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm 12, 18 và 24 tháng theo đáp ứng một phần giữa 2 nhóm cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Biểu đồ 3.12 minh họa thời gian sống thêm liên quan đáp ứng một phần cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm.

Đối với bệnh không đáp ứng - tiến triển, tỷ lệ sống thêm giảm rõ rệt; duy nhất có 1 bệnh nhân sống thêm qua 18 tháng (bệnh nhân ở nhóm NC, UTTQ 1/3 trên T4aN1, thể loét thâm nhiễm, độ mô học không xác định, bệnh tiến triển tại hạch, tử vong tại thời điểm 24 tháng do suy kiệt), bệnh nhân này

cũng đã được mở thông dạ dày ngay từ đầu và điều trị hỗ trợ, chăm sóc tốt. Cũng theo bệnh không đáp ứng - tiến triển, 100% bệnh nhân ở nhóm NC đạt tỷ lệ sống thêm 12 tháng trong khi đó ở nhóm chứng chỉ có 57,1%, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,12$). Biểu đồ 3.13 minh họa sống thêm liên quan bệnh không đáp ứng - tiến triển cho thấy nhóm NC có cải thiện thời gian sống thêm so với nhóm chứng nhưng sự khác biệt không hoàn toàn rõ rệt.

Theo NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, tỷ lệ thời gian sống thêm 12, 18, 24 tháng của nhóm đáp ứng hoàn toàn tương ứng là 97,4%, 94% và 86,7%, của nhóm đáp ứng một phần là 95,3%; 70,2% và 40,1%. Trong khi đó tỷ lệ thời gian sống thêm 12, 18 tháng của nhóm không đáp ứng điều trị là 70,6% và 5,9%, nhóm bệnh tiến triển đạt thời gian sống thêm tối đa 12 tháng với tỷ lệ là 33,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Theo NC của Hurmuzlu M¹⁰³, theo dõi 75 bệnh nhân UTTQ điều trị HXTĐT, thời gian sống toàn bộ 2 năm, 3 năm, 5 năm ở nhóm đáp ứng là 31%, 24% và 17%, khác biệt hoàn toàn với nhóm không đáp ứng với $p < 0,001$. Theo Yasushi Toh và CS (2019)¹⁰¹, nhóm có đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ sống thêm 5 năm chung là 59,2%.

4.2.2.6. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới sống thêm

Chúng tôi đưa vào phân tích đa biến bằng phân tích hồi quy Cox các yếu tố đã đưa vào phân tích đơn biến (giai đoạn bệnh, kích thước u, gián đoạn điều trị, đáp ứng điều trị). Kết quả cho thấy ở nhóm NC, kích thước u (95% CI: 2,273-13,642; $p = 0,001$) và đáp ứng điều trị (95% CI: 1,22-5,278; $p = 0,024$) là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trong khi đó ở nhóm chứng lại là gián đoạn điều trị (95% CI: 1,177-5,620; $p = 0,018$).

Theo Nguyễn Đức Lợi⁶¹, phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm là tuổi, kích thước u, độ biệt hóa mô bệnh học, số trường chiếu xạ, liều hóa chất, đáp ứng hóa xạ đồng thời và đáp ứng sau kết thúc điều trị; các yếu tố tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến lần lượt là các biến: Trường chiếu xạ (95% CI: 1,008-2,697; $P = 0,046$); đáp ứng sau hóa xạ đồng thời (95% CI: 0,745-78,574; $p = 0,087$), đáp ứng sau điều trị (95% CI: 1,763-5,857; $p < 0,0001$).

Theo Wang và CS (2019)⁶², phân tích hồi quy đa biến cho thấy chiến lược điều trị là một yếu tố tiên lượng độc lập: Phẫu thuật cắt TQ đơn thuần có liên quan đến khả năng sống thêm toàn bộ tốt hơn đáng kể so với HXTĐT triệt căn xác định ở những bệnh nhân UTTQ giai đoạn I, II nhưng không có sự khác biệt về khả năng sống thêm ở những bệnh nhân UTTQ giai đoạn III. Nghiên cứu của Rei Umezawa và CS (2015)¹⁰² so sánh hồi cứu đánh giá kết quả lâu dài của HXTĐT đối với 298 bệnh nhân (từ năm 2000-2012) UTTQ ngực giai đoạn II-III chia thành ba nhóm với ba phác đồ hoá trị khác nhau kết hợp với xạ trị tổng liều 60-70Gy. Trong phân tích đa biến, giai đoạn bệnh, phác đồ và số chu kỳ hoá trị đồng thời với xạ trị là các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm ($p < 0,001$, $p = 0,043$ và $p < 0,001$ tương ứng). Theo NC của Jie Li và CS (2018)¹⁰⁴, 168 bệnh nhân UTBM vảy TQ tiến triển tại chỗ không thể cắt bỏ được HXTĐT triệt căn tại 10 bệnh viện từ năm 2010 đến năm 2015, phân tích đa biến cho thấy giới tính, tuổi và liều lượng xạ trị không có ảnh hưởng đáng kể đến sống thêm toàn bộ hoặc sống thêm không tiến triển nhưng giai đoạn bệnh có liên quan đến sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển ($p = 0,006$ và $p = 0,003$ tương ứng). Theo Peng Zhang và CS (2014)⁶⁴, hồi cứu trên 212 bệnh nhân UTBM vảy TQ mới được chẩn đoán điều trị HXTĐT, phân tích đa biến cho thấy giai đoạn T (HR: 1,290; 95% CI: 1,023 – 1,627; $p = 0.031$), giai đoạn M (HR: 1,587; 95% CI:

1,138 - 2.215; $p = 0,007$) và điểm tiên lượng Glasgow cải biên - mGPS (HR: 1,694; 95% CI: 1,350 - 2,126; $p < 0,001$) là các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ; giai đoạn T (HR: 1,252; 95% CI: 1,001 - 1,565; $p = 0,049$), giai đoạn M (HR: 1,827; 95% CI: 1,315 - 2,538; $p < 0,001$), điểm tiên lượng Glasgow cải biên - mGPS (HR: 1,555; 95% CI: 1,243 - 1,947; $p < 0,001$) và số lượng tiểu cầu (HR: 1,491; 95% CI: 1,014 - 2,193; $p = 0,042$) là các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến sống thêm không tiến triển.

Như vậy, theo các tác giả trên thì có nhiều yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến sống thêm khi phân tích đa biến. Các yếu tố này cũng có thể thay đổi tùy thuộc NC cũng như các biến số đưa vào phân tích. Đây có lẽ cũng là lý do kết quả NC của chúng tôi có sự khác biệt với các tác giả khác.

4.2.3. Nguyên nhân tử vong

Theo kết quả NC, nguyên nhân tử vong hay gặp nhất là suy kiệt (55,9% ở nhóm NC và 63% ở nhóm chứng, $p = 0,53$) sau đó đến vỡ u (32,4% ở nhóm NC và 29,6% ở nhóm chứng, $p = 0,72$). Tử vong do nguyên nhân khác ở nhóm NC là 11,8% và nhóm chứng là 7,4% với $p = 0,61$. Như vậy các nguyên nhân tử vong trên là tương đương giữa 2 nhóm.

Tử vong do suy kiệt ở nhóm NC là thấp hơn so với nhóm chứng mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân suy kiệt chủ yếu là do ăn uống kém, một số là do tái phát, tiến triển và di căn xa mà nguyên nhân gián tiếp lại là tổng hợp của rất nhiều yếu tố khác như thể trạng, mở thông dạ dày trước điều trị, vấn đề dinh dưỡng, gián đoạn điều trị, đáp ứng với điều trị... cũng như tinh thần của người bệnh.

Tử vong do vỡ u thường liên quan đến những khối u lớn, tiến triển xâm lấn vào các mạch máu lớn. Nguyên nhân này gặp ở nhóm NC nhiều hơn so với nhóm chứng hoàn toàn phù hợp với kết quả nhóm NC u có kích thước lớn hơn, tỷ lệ T4b cao hơn so với nhóm chứng.

Với tử vong do nguyên nhân khác: Nhóm NC cứu chúng tôi ghi nhận 1 bệnh nhân tử vong do Covid-19 và 1 bệnh nhân tử vong vì đột quỵ do xuất huyết não; nhóm chứng 1 bệnh nhân tử vong do viêm phổi/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Còn lại 2 trường hợp khác không được xác định rõ ràng nhưng theo chủ quan của chúng tôi nhiều khả năng là do tắc mạch phổi (bệnh nhân tử vong đột ngột sau các triệu chứng đau tức ngực, khó thở), biến cố khá hay gặp ở bệnh nhân UT nhưng chưa được quan tâm đúng mức. Theo Shao-Hua Xie và CS¹⁰⁵, trong các nguyên nhân tử vong ở 18.229 bệnh nhân UTTQ thì tử vong không phải do khối u chiếm 9,2%.

Theo NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, nguyên nhân tử vong thường gặp cũng là do suy kiệt, không ăn uống được chiếm 46,5% và nôn ra máu do vỡ u 30,9%; các nguyên nhân khác xác định là do di căn. Trong NC của chúng tôi, nhóm tử vong do suy kiệt đã bao gồm cả bệnh nhân có di căn xa. Tương tự NC của Nguyễn Đức Lợi, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong trong quá trình thực hiện phác đồ nhưng theo Conroy T, có 7 bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị trong đó 1 bệnh nhân ở nhóm FOLFOX (tử vong do viêm phổi, suy kiệt trên nền bệnh tiến triển) và 6 bệnh nhân ở nhóm chứng (5 bệnh nhân do nhiễm trùng hạ bạch cầu, 1 bệnh nhân do nhồi máu cơ tim), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,066$).

4.2.4. Tái phát và di căn sau điều trị

Nhóm NC: Tái phát tại u là 3,9%, tại hạch là 5,9%; hay gặp là di căn xương, phổi, hạch (đều chiếm tỷ lệ 5,9%), di căn gan là 2%, di căn da và tổ chức dưới da là 2%.

Nhóm chứng: Tái phát tại u là 5,9%, tái phát tại hạch là 7,8%; di căn xương là 5,9%; di căn phổi, gan, não, hạch đều là 3,9%; không ghi nhận di căn khác.

Thời gian tái phát, di căn ở cả hai nhóm chủ yếu trước 12 tháng. Kết quả tái phát và di căn chi tiết thể hiện ở bảng 3.25 cũng cho thấy nhóm chứng có tỷ lệ tái phát và di căn cao hơn, sớm hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tái phát và di căn là các nguyên nhân quan trọng dẫn đến suy kiệt cơ thể. Khi bệnh nhân tái phát, di căn, tiên lượng thường rất xấu.

Theo NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, tỷ lệ tái phát tại u là 1,5%, tái phát tại hạch là 1,5%, di căn gan 3,0 %, di căn phổi 3,8%, di căn xương 4,5%. Thời gian di căn hay gặp là > 7 tháng, chiếm 81,2%. Theo Nguyễn Đình Châu⁶⁸, di căn thường gặp là hạch ổ bụng (33,3%), gan (12,5%), phổi (12,5%), xương (8,3%) và não (4,2%); 91,7% các di căn xảy ra trong 2 năm đầu. Theo NC của tác giả Li Q¹⁰⁶ trên 59 bệnh nhân UTBM vảy TQ điều trị HXTĐT, có 13,5% di căn phổi, 11,5% di căn xương, 5% di căn gan.

4.3. Độc tính và tác dụng không mong muốn của phác đồ

4.3.1. Trên huyết học, gan, thận

Kết quả NC cho thấy các độc tính trên huyết học, gan, thận chủ yếu ở độ 1,2; độ 3,4 chỉ gặp trên huyết học và dưới 4%. Các độc tính này đều do tác dụng không mong muốn của hoá trị lên các cơ quan tạo huyết và gan, thận. Tại thời điểm 4 tuần sau kết thúc điều trị: các chức năng gan, thận, hệ tạo huyết đều trở về bình thường.

Trên huyết học

Hầu các độc tính ở nhóm NC đều thấp hơn so với nhóm chứng tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Cụ thể như sau:

Về độc tính giảm bạch cầu: độ 1, độ 2 và độ 3-4 ở nhóm NC tương ứng là 29,4%, 15,7% và 3,9%, thấp hơn so với ở nhóm chứng tương ứng là 31,4%, 19,6% và 7,8%.

Về độc tính giảm bạch cầu hạt: độ 1, độ 2 và độ 3-4 ở nhóm NC tương ứng là 23,5%; 7,8% và 2,0%, thấp hơn so với ở nhóm chứng tương ứng là 27,5%; 9,8% và 5,9%.

Các độc tính khác trên hệ tạo huyết ở nhóm NC và nhóm chứng bao gồm: Giảm hemoglobin độ 1 là 35,3% và 39,2%, độ 2 là 2% và 3,9%; giảm tiểu cầu độ 1 là 21,6% và 21,6%, độ 2 là 9,8% và 11,8%.

Đối với các bệnh nhân có hạ bạch cầu độ 1,2 ở cả hai nhóm không ảnh hưởng đến quá trình điều trị; với bệnh nhân có hạ bạch cầu độ 3,4, ngoài việc tạm ngừng hoá xạ trị để bệnh nhân nghỉ ngơi và chăm sóc dinh dưỡng tốt cần dùng thuốc kích thích sinh bạch cầu, ở những chu kỳ tiếp theo một số bệnh nhân được dùng kích thích sinh bạch cầu dự phòng trước điều trị hoá chất, không có bệnh nhân nào giảm phải liều hoá trị. Một số bệnh nhân có thiếu máu độ 2 và thể trạng yếu chúng tôi sử dụng thêm kích thích sinh hồng cầu và truyền máu, không ảnh hưởng đến gián đoạn điều trị.

Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, hạ bạch cầu trung tính độ 1 là 13,2%, độ 2 là 1,9% và độ 3 là 1,9%, không có độ 4; thiếu máu độ 1 là 13,2%, độ 2 là 1,9%; hạ tiểu cầu độ 1 là 7,5%. Theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰ hạ bạch cầu độ 1 là 41%, độ 2 là 12,9%, độ 3 là 6,5%; hạ bạch cầu hạt độ 1 là 19,4%, độ 2 là 9,7%, độ 3 là 9,7%; thiếu máu độ 1 là 48,4%, độ 2 là 9,7%; hạ tiểu cầu độ 1 là 45,2%, độ 2 là 6,5%. Như vậy, kết quả NC của chúng tôi là cao hơn so với kết quả NC của Vũ Văn Thạch nhưng thấp hơn so với kết quả NC của Phan Hữu Kiệm. Theo chúng tôi tuổi cao có thể là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến tăng độc tính trên huyết học (do thường đi kèm với chứng năng sinh tuỷ kém). Phù hợp với nhận định này là trong NC của chúng tôi tuổi trung bình của nhóm NC là $59,2 \pm 1,0$ tuổi, cao hơn so với nhóm chứng ($57,2 \pm 1,0$ tuổi) và cao hơn so với trong NC của Vũ Văn Thạch ($57,8 \pm 6,07$ tuổi) nhưng thấp hơn trong NC của Phan Hữu Kiệm ($62,3 \pm 3,8$ tuổi).

Theo các NC khác trong nước, HXTĐT phác đồ CF thì độc tính trên huyết học cũng rất dao động. Theo NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, sau HXTĐT (xạ trị 40Gy và 2 chu kỳ CF) hạ bạch cầu độ 1-2 là 5,3%, hạ bạch cầu hạt độ 1-2 là 4,5%, hạ huyết sắc tố độ 1-2 là 14,3% và độ 3 là 0,9%, hạ tiểu cầu độ 1 là 1,5%; sau hóa xạ trị đủ liều hạ huyết sắc tố, bạch cầu và bạch cầu hạt độ 1-2 lần lượt là 18,2%, 16,7% và 15,2%. Kết quả này thấp hơn rất nhiều so với NC của chúng tôi, có thể là do nhiều bệnh nhân trong NC của tác giả sử dụng liều hóa chất thấp hơn so với liều chuẩn (25,8% bệnh nhân sử dụng liều hóa chất < 80%), tỷ lệ mở thông dạ dày cao (83,3%) và được thực hiện trước điều trị giúp bệnh nhân được chăm sóc nâng đỡ thể trạng tốt hơn góp phần làm giảm các độc tính trên huyết học. Theo Bùi Quang Huy⁶⁷, tỷ lệ hạ bạch cầu là 42,4% trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1 và 2 tương ứng là 23,7% và 18,7%; tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 59,4% trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 1 và 2 tương ứng là 30,5% và 28,9%; tỷ lệ thiếu máu và hạ tiểu cầu đều chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ tương ứng là 35,6% và 8,5%. Theo Nguyễn Đình Châu⁶⁸ hạ bạch cầu hạt độ 1,2 là 35%, hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 12%; thiếu máu độ 1-2 là 35% và giảm tiểu cầu độ 1,2 là 11%. Theo Trịnh Lê Huy và CS⁷¹ hạ bạch cầu và bạch cầu hạt độ 1-2 đều là 16,7%, hạ huyết sắc tố độ 1-2 là 22,3%, hạ tiểu cầu độ 1 là 2,8%, không có độc tính độ 3,4. Theo NC của Nguyễn Trọng Tiến⁹² cho thấy hạ bạch cầu là 16,7% trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1 và 2 tương ứng là 13,9% và 2,8%; tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 19,4% trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 1 và 2 tương ứng là 16,7% và 2,7%; thiếu máu và hạ tiểu cầu đều chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ tương ứng là 11,1% và 2,8%.

Theo NC của Conroy T⁶, nhóm phác đồ FOLFOX có 51,9% bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính trong đó độ 1-2 là 23%, độ 3 là 22%, độ 4 là 7%; nhóm phác đồ CF có 53,9% bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính trong đó độ 1-2 là 52%, độ 3 là 5% và độ 1 là 1%; tỷ lệ bệnh nhân hạ tiểu cầu là 46,7% trong đó

độ 1,2 là 40%, độ 3 là 5% và độ 4 là 2% ở nhóm FOLFOX, tương đương với nhóm CF (49,2% bệnh nhân hạ tiểu cầu trong đó độ 1-2 là 41%, độ 3 là 2% và độ 4 là 6%). Nhiều NC khác của các tác giả nước ngoài cho thấy HXTĐT phác đồ CF có độc tính trên huyết học so với NC của chúng tôi đều cao hơn rất nhiều như: Theo NC của Münch và CS¹⁰⁷, tỷ lệ độc tính trên huyết học \geq độ 3 là 58%; theo Honing J và CS⁹⁹, tỷ lệ độc tính trên huyết học \geq độ 3 là 19%; theo Blom và CS¹⁰⁸, tỷ lệ xuất hiện độc tính \geq độ 3 là 41%.

Trên gan, thận

Tăng SGOT độ 1 và độ 2 ở nhóm NC lần lượt là 29,5% và 7,8%, nhóm chứng lần lượt là 23,5% và 7,8%; $p > 0,05$. Tăng SGPT độ 1 và độ 2 ở nhóm NC lần lượt là 27,5% và 7,8%, nhóm chứng lần lượt là 23,5% và 3,9%; $p > 0,05$. Tăng ure độ 1 và độ 2 ở nhóm NC lần lượt là 5,9% và 2,0%, nhóm chứng lần lượt là 21,6% và 3,9%; p tương ứng là 0,02 và 0,56. Tăng Creatinine độ 1 và độ 2 ở nhóm NC lần lượt là 5,9% và 0%, ở nhóm chứng lần lượt là 21,6% và 7,8%; p tương ứng là 0,02 và 0,04.

Kết quả trên cho thấy độc tính trên gan ở nhóm NC gặp nhiều hơn ở nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong khi đó độc tính trên thận gặp ở nhóm chứng nhiều hơn so với nhóm NC, đặc biệt tăng ure độ 1 và tăng creatinin độ 1,2 ở nhóm chứng cao hơn so với nhóm NC là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm bệnh nhân NC có tuổi cao hơn, thể trạng kém hơn và bệnh nền nhiều hơn so với nhóm chứng (bảng 3.1 và 3.2) có thể là nguyên nhân phối hợp làm tăng tỷ lệ độc tính trên gan ở nhóm NC so với nhóm chứng. Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, tăng men gan chỉ ở độ 1 với tỷ lệ 32,1%, không ghi nhận độc tính trên thận. Theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰, tăng men gan cũng chỉ ở độ 1,2 (độ 1 là 45,2%, độ 2 là 3,2%); không ghi nhận độc tính nào trên thận. Theo NC của Nguyễn Trọng Tiến⁹², tỷ lệ bệnh nhân bị tăng

men gan và creatinin đều chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ tương ứng là 16,7% và 13,9%. Theo Conroy T⁶, tăng SGOT và SGPT độ 1-2 là 11% và 8%, cao hơn so với ở nhóm CF (đều là 2%, $p = 0,011$); tăng creatinine độ 1-2 ở nhóm FOLFOX là 3%, nhóm CF là 12%, không có độ 3,4, sự khác biệt là có ý nghĩa ($p = 0,007$).

Như vậy, qua các phân tích trên cho thấy phác đồ FOLFOX có độc tính trên gan là tương đương so với phác đồ CF nhưng độc tính trên thận thì thấp hơn rõ rệt.

Bảng 4.5. Độc tính trên huyết học, gan, thận trong một số NC

Độc tính		Vũ Văn Thạch ⁶⁹	Phan Hữu Kiệm ⁷⁰	Bùi Quang Huy ⁶⁷	Conroy T và CS ⁶		Chúng tôi	
					FOL FOX	CF	FOLF OX	CF
Hạ bạch cầu	Độ 1	-	41%	23,7%	-	-	29,4%	31,4%
	Độ 2	-	12,9%	18,7%	-	-	15,7%	19,6%
	Độ 3-4	-	6,5%	0%	-	-	3,9%	7,8%
Hạ bạch cầu hạt	Độ 1	13,2%	19,4%	30,5%	23%	52%	23,5%	27,5%
	Độ 2	1,9%	9,7%	28,9%			7,8%	9,8%
	Độ 3-4	1,9%	9,7%	0%	29%	6%	2,0%	5,9%

Bảng 4.6. Độ tính trên huyết học, gan, thận trong một số NC (tiếp)

Độc tính		Vũ Văn Thạch ⁶⁹	Phan Hữu Kiệm ⁷⁰	Bùi Quang Huy ⁶⁷	Conroy T và CS ⁶		Chúng tôi	
					FOL FOX	CF	FOLF OX	CF
Giảm Hemoglobin	Độ 1	13,2%	48,4%	35,6%	-	-	35,3%	39,2%
	Độ 2	1,9%	9,7%	0%	-	-	2%	3,9%
Hạ tiểu cầu	Độ 1	7,5%	45,2%	8,5%	40%	41%	21,6%	21,6%
	Độ 2	0%	6,5%	0%			9,8%	11,8%
	Độ 3-4	0%	0%	0%	7%	8%	0%	0%
Tăng SGOT	Độ 1	32,1%	48,4%	0%	11%	2%	29,5%	23,5%
	Độ 2			0%			7,8%	7,8%
Tăng SGPT	Độ 1			0%	8%	2%	27,5%	23,5%
	Độ 2			0%			7,8%	3,9%
Tăng ure	Độ 1	0%	0%	0%	-	-	5,9%	21,6%
	Độ 2	0%	0%	0%	-	-	2,0%	3,9%
Tăng creatinin	Độ 1	0%	12,9%	0%	3%	12%	5,9%	21,6%
	Độ 2	0%	0%	0%			0%	7,8%

4.3.2. Trên các cơ quan khác

Đối với các cơ quan khác ngoài huyết học và gan, thận chúng tôi ghi nhận hầu hết là các tác dụng không mong muốn chỉ ở độ 1,2; cao nhất là viêm niêm TQ, độ 1,2 chiếm 60,8% ở nhóm NC, thấp hơn so với ở nhóm chúng (64,7%), $p > 0,05$.

Viêm niêm mạc TQ

Đây là một trong những tác dụng không mong muốn do xạ trị khi liều xạ trị vượt ngưỡng chịu đựng của tế bào niêm mạc TQ vì trường chiếu xạ thường

phải mở rộng theo chiều dài của TQ. Biểu hiện của viêm niêm mạc TQ do xạ trị là cảm giác bỏng rát vùng chiếu xạ, ban đầu chỉ đau rất nhẹ khi nuốt, sau bệnh nhân đau nhiều, không ăn được phải dùng xạ trị, điều trị hỗ trợ bằng kháng sinh, giảm viêm, giảm đau và với các bệnh nhân không mở thông dạ dày có thể phải tạm nuôi dưỡng đường tĩnh mạch. Viêm niêm mạc TQ trong NC của chúng tôi ở nhóm NC thấp hơn so với nhóm chứng và không có nhiều sự khác biệt với kết quả NC của các tác giả trong nước HXTĐT với phác đồ FOLFOX như: Vũ Văn Thạch⁶⁹ (xạ trị 50Gy, kỹ thuật 3D-CRT), viêm niêm mạc TQ đều ở độ 2 và 3 với tỷ lệ lần lượt là 15,1% và 7,5%; Phan Hữu Kiệm⁷⁰ (xạ trị 50,4-64,4Gy, kỹ thuật 3D-CRT, hoặc IMRT, hoặc VMAT), viêm niêm mạc TQ độ 1 là 38,7%, độ 2 là 16,1%, không gặp độ > 2. Theo Conroy T⁶, viêm niêm mạc TQ ở nhóm phác đồ FOLFOX độ 1-2 là 15%, độ 3-4 là 7%, tương đương với nhóm phác đồ CF, độ 1-2 là 14%, độ 3-4 là 9%.

Các kết quả của các tác giả trên cũng như kết quả NC của chúng tôi là thấp hơn rất nhiều so với các NC gần đây sử dụng HXTĐT với phác đồ CF. Viêm niêm mạc TQ theo Nguyễn Đình Châu⁶⁸ (xạ trị 50,4-66Gy, kỹ thuật 3D-CRT, hoặc IMRT, hoặc VMAT) là 97%; theo Nguyễn Trọng Tiến⁹² (xạ trị 64,8Gy, kỹ thuật VMAT) là 94,5%, chỉ gặp độ 1-2; theo Bùi Quang Huy⁶⁷ (xạ trị 50,4Gy, kỹ thuật VMAT), tỷ lệ viêm niêm mạc TQ là 96,6%, trong đó có 15,3% bệnh nhân viêm độ 3. Kết quả của các tác giả này cao hơn so với NC của chúng tôi cả về mức độ độc tính và tỷ lệ gặp phải. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi lại cao hơn so với NC của của Nguyễn Đức Lợi⁶¹ (xạ trị 60Gy, kỹ thuật 3D-CRT), tỷ lệ viêm niêm mạc TQ độ 1-2 là 43,9%; của Trịnh Lê Huy và CS⁷¹ (xạ trị 50,4Gy, kỹ thuật 3D-CRT), viêm niêm mạc TQ độ 1-2 là 41,7%. So với rất nhiều NC khác của các tác giả nước ngoài HXTĐT phác đồ CF, viêm niêm mạc TQ độ 1-2 giao động từ 59-71,4%, độ 3-4 từ 11,9-30% thì kết quả NC của chúng tôi lại là rất thấp^{93,94,96,106,109,110}.

Viêm khí phế quản

Tác dụng không mong muốn này cũng do xạ trị và cũng chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ 41,2%, tương đương với nhóm chứng (37,3%) với $p = 0,69$; biểu hiện chủ yếu là ho khan, tuy nhiên nhiều khi ho nhiều làm bệnh nhân rất mệt mỏi; ít gặp hơn là ho có đờm trắng và đôi khi đờm đục kèm sốt nếu bội nhiễm. Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, viêm phổi do xạ trị gặp 28,3% trong đó độ 1 là 17%, độ 2 là 11,3%. Theo Bùi Quang Huy⁶⁷, viêm phổi độ 1 là 20,3%, độ 2 là 8,4%, độ 3 là 6,8%, không gặp độ 4.

Buồn nôn và nôn

Đây là hai tác dụng không mong muốn do hoá trị khá phổ biến và cũng là những yếu tố tác động mạnh đến tâm lý của người bệnh ngay cả khi nó chưa xảy ra. Kết quả NC của chúng tôi chỉ gặp độ 1 ở cả hai nhóm với tỷ lệ buồn nôn và nôn tương ứng ở nhóm NC là 19,6% và 5,9%, nhóm chứng là 68,8% và 21,6%. Sự khác biệt ở hai nhóm là có ý nghĩa thống kê (p tương ứng là 0,001 và 0,02). Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, buồn nôn ở độ 1,2 (17% và 1,9%), nôn cũng chỉ ở độ 1,2 (13,2% và 3,8%). Theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰, buồn nôn độ 1 là 19,4%, nôn độ 1 là 9,7%. Theo Conroy T, buồn nôn độ 1-2 là 47%, độ 3 là 2%, nôn độ 1,2 là 21%, độ 3-4 là 4% ở phác đồ FOLFOX; còn ở phác đồ CF buồn nôn độ 1-2 là 58%, độ 3 là 3%, nôn độ 1-2 là 31%, độ 3-4 là 2%. Theo Nguyễn Đức Lợi⁶¹ buồn nôn độ 1 là 40,9%, nôn độ 1 là 6,1%.

Viêm niêm mạc miệng

Tác dụng không mong muốn này cũng do hoá trị và theo kết quả NC cũng chỉ gặp độ 1-2, ở nhóm NC là 17,6%, nhóm chứng là 13,7%, $p > 0,05$. Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, viêm niêm mạc miệng độ 1,2 và 3 với tỷ lệ 9,4%, 3,8% và 1,9%. Theo Nguyễn Đức Lợi⁶¹, viêm niêm mạc miệng là 0,8% và ở độ 1. Tỷ lệ này rất thấp so với NC của chúng tôi. Theo Conroy T⁶, viêm niêm

mạc ở nhóm FOLFOX độ 1-2 là 15%, độ 3 là 5%, ở nhóm CF độ 1-2 là 23% và độ 3 là 2%.

Ỉa chảy

Ỉa chảy do hoá trị gặp ở độ 1 với tỷ lệ ở nhóm NC là 9,8%, ở nhóm chứng là 13,7%; sự khác biệt giữa hai nhóm là không ý nghĩa thống kê ($p = 0,54$). Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, ỉa chảy cũng chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ 5,7%. Theo Phan Hữu Kiệm⁷⁰, ỉa chảy độ 1 là 9,7%. Theo NC của Bùi Quang Huy⁶⁷, ỉa chảy độ 1 là 18,6%, độ 2 là 8,4%, không gặp độ 3,4. Theo Conroy T⁶, ỉa chảy ở nhóm FOLFOX độ 1-2 là 14%, độ 3 là 2% tương đương ở nhóm CF (độ 1-2 là 14% và độ 3 là 1%).

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Cũng chỉ ở độ 1 với tỷ lệ ở nhóm NC là 15,7% và 13,7%, ở nhóm chứng đều là 3,9%; chủ yếu là rối loạn cảm giác. Sự khác biệt giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong kết quả NC về HXTĐT phác đồ FOLFOX của các tác giả Vũ Văn Thạch⁶⁹ và Phan Hữu Kiệm⁷⁰ thì không thấy đề cập đến bệnh lý thần kinh ngoại biên. Tuy nhiên theo Conroy T⁶, bệnh lý thần kinh cảm giác độ 1-2 ở nhóm FOLFOX là 18,3%, cao hơn so với nhóm CF (0,8%), sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,0001$; loạn cảm độ 1-2 là 47% ở nhóm NC, cao hơn rất nhiều so với nhóm chứng (2%) với $p = 0,0001$. Sự khác biệt về chứng tộc có thể là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về kết quả của chúng tôi và các tác giả trong nước so với tác giả nước ngoài.

Hội chứng bàn tay, bàn chân

Gặp 11,8%, cao hơn so với nhóm chứng (3,9%) tuy nhiên đều chỉ ở độ 1 và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,14$); biểu hiện là ban đỏ bàn tay, bàn chân, dị cảm nhẹ, không ảnh hưởng đến sinh hoạt. Theo Conroy T, độ 1-2 là 7% ở nhóm FOLFOX, thấp hơn so với nhóm CF (13%); độ 3-4 là 1% ở cả hai nhóm.

Rụng tóc

Rụng tóc là tác dụng không mong muốn khá hay gặp khi hoá trị. Việc rụng tóc đôi khi là vấn đề quan tâm lo lắng rất lớn đối với bệnh nhân, thậm chí trong thực hành lâm sàng có bệnh nhân sẵn sàng từ chối hoá trị vì lo rụng tóc. Trong NC của chúng tôi chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ 3,9% ở nhóm NC, thấp hơn rất nhiều so với ở nhóm chứng (31,4%) với $p = 0,001$. Theo NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, rụng tóc ở độ 1-2 chiếm 38,6%, tỷ lệ này cao hơn rất nhiều so với NC của chúng tôi. Theo Conroy T⁶, rụng tóc chỉ gặp độ 1-2, ở nhóm FOLFOX là 1,5% trong khi ở nhóm CF là 9,4%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,006$. Như vậy, phác đồ FOLFOX ít gặp rụng tóc một cách rõ rệt so với phác đồ CF.

Viêm da

Viêm da do xạ trị chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ ở 41,2% ở nhóm NC và 35,3% ở nhóm chứng, $p = 0,84$. Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, 100% bệnh nhân có tác dụng phụ trên da trong đó đỏ da là 7,5%, xạm da là 90,6% và loét da là 1,9%. Theo NC của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, tổn thương da do xạ trị gặp 88,2%. Theo Bùi Quang Huy⁶⁷, có 28,8% bệnh nhân có biểu hiện viêm da ngực trong quá trình điều trị, tuy vậy mức độ nhẹ, chủ yếu là đỏ da và xạm da, điều trị bằng thuốc bôi chống bỏng, vệ sinh vùng da viêm sau 10 ngày bệnh nhân ổn định.

Chảy máu TQ

Đây là biến chứng nguy hiểm của bệnh, có thể dẫn đến tử vong nhanh chóng nếu chảy máu với số lượng lớn. Trong NC của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào chảy máu TQ. Theo Vũ Văn Thạch⁶⁹, có 7,6% chảy máu TQ trong đó độ 1 là 3,8%, độ 2 là 1,9% và độ 5 là 1,9% (tử vong do chảy máu TQ).

Bảng 4.7. Tác dụng không mong muốn ngoài huyết học, gan, thận trong một số NC

Độc tính		Vũ Văn Thạch ⁶⁹	Phan Hữu Kiệm ⁷⁰	Bùi Quang Huy ⁶⁷	Conroy T và CS ⁶		Chúng tôi	
					FOL FOX	CF	FOLF OX	CF
Viêm TQ	Độ 1	-	38,7%	96,6%	15%	14%	45,1%	51,0%
	Độ 2	15,1%	16,1%				15,7%	13,7%
	Độ 3-4	7,5%	0%	15,3%	7%	9%	0%	0%
Viêm khí phế quản	Độ 1	17%	-	20,3%	-	-	41,2%	37,3%
	Độ 2	11,3%	-	8,4%	-	-	0%	0%
	Độ 3-4	0%	-	6,8%	-	-		
Buồn nôn	Độ 1	17%	19,4%	30,5%	47%	58%	19,6%	68,8%
	Độ 2	1,9%	0%	28,9%			0%	0%
	Độ 3-4	0%		0%	2%	3%		
Nôn	Độ 1	13,2%	9,7%	35,6%	21%	31%	5,9%	21,6%
	Độ 2	3,8%	0%	0%			0%	0%
	Độ 3-4	0%			4%	2%		
Viêm niêm mạc miệng	Độ 1	9,4%	-	-	15%	23%	13,7%	9,8%
	Độ 2	3,8%	-	-			3,9%	3,9%
	Độ 3-4	1,9%	-	-	5%	2%	0%	0%
Ỉa chảy	Độ 1	5,7%	9,7%	18,6%	14%	14%	9,8%	13,7%
	Độ 2	0%	0%	8,4%			0%	0%
	Độ 3-4			0%	2%	1%		

Bảng 4.8. Tác dụng không mong muốn ngoài huyết học, gan, thận trong một số NC (tiếp)

Độc tính		Vũ Văn Thạch ⁶⁹	Phan Hữu Kiệm ⁷⁰	Bùi Quang Huy ⁶⁷	Conroy T và CS ⁶		Chúng tôi	
					FOL FOX	CF	FOLF OX	CF
Bệnh lý thần kinh ngoại biên	Độ 1	-	-	-	18,3%	0,8%	15,7%	13,7%
	Độ 2						7,8%	7,8%
Hội chứng bàn tay, chân	Độ 1	-	-	-	7%	13%	11,8%	3,9%
	Độ 2						0%	0%
	Độ 3-4				1%	1%		
Rụng tóc	Độ 1	-	-	-	1,5%	9,4%	3,9%	31,4%
	Độ 2						0%	0%
Viêm da	Độ 1	7,5%	-	28,8%	-	-	41,2%	35,3%
	Độ 2	90,6%					0%	0%
	Độ 3-4	1,9%		0%				

4.3.3. Biến chứng muộn do xạ trị

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các biến chứng muộn do xạ trị chỉ ở độ 1-2 và tương đương nhau ở cả 2 nhóm ($p > 0,05$), bao gồm:

Chít hẹp TQ do xạ trị độ 1,2 ở nhóm NC là 31,4% và 2%, ở nhóm chứng là 27,5% và 3,9%. Kết quả này có phần thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Đức Lợi⁶¹, tỷ lệ hẹp TQ là 40,2%, trong đó độ 1 chiếm 32,6%, độ 2 chiếm 6,8%, độ 3 chiếm 0,8%; của Trịnh Lê Huy và CS⁷¹, hẹp TQ độ 1 là 36,1%, độ 2 là 8,3% và độ 3 là 2,8%; của Nguyễn Đình Châu⁶⁸, tỷ lệ hẹp TQ là 4%; của Kuai¹¹⁰, biến chứng hẹp TQ là 55,4%.

Trong NC của chúng tôi ghi nhận xơ phổi chỉ ở độ 1 với tỷ lệ 5,9% ở nhóm NC và 11,8% ở nhóm chứng ($p = 0,30$); không gặp trường hợp nào rò TQ. Theo NC của Nguyễn Đình Châu⁶⁸, rò TQ là 3% và viêm phổi độ 5 là 2%.

KẾT LUẬN

Hai nhóm là tương đồng về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Tuy nhiên kết quả thực hiện phác đồ FOLFOX tỷ lệ gián đoạn điều trị ≥ 1 tuần là 15,7%, thấp hơn so với nhóm chứng (33,3%) với $p = 0,04$.

1. Về kết quả điều trị

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần là 27,5% và 64,6%, cao hơn so với nhóm chứng là 25,5% và 60,8%; $p = 0,82$ và $p = 0,68$.

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn theo giai đoạn bệnh II và III lần lượt là 33,3% và 23,3%, tương đương với nhóm chứng (33,3% và 20,0%); p so sánh lần lượt là 1,0 và 0,75.

Chỉ số toàn trạng trong quá trình điều trị ít bị suy giảm hơn so với nhóm chứng: PS = 1 là 39,2%, cao hơn so với nhóm chứng (9,8%) với $p = 0,001$.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 18 và 24 tháng lần lượt là 90,1%, 64,7% và 45,1%; cao hơn so với nhóm chứng (84,3%, 54,9% và 39,2%) với $p > 0,05$. Sống thêm toàn bộ trung bình là $19,9 \pm 0,81$ tháng so với $18,4 \pm 0,79$ ở nhóm chứng, $p = 0,67$.

Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 12, 18 và 24 tháng lần lượt là 80,4%, 58,9% và 41,2%, cao hơn so với nhóm chứng (72,5%, 47,1% và 39,2%) với $p > 0,05$. Sống thêm không tiến triển trung bình là $18,5 \pm 0,89$ tháng so với $17,2 \pm 0,90$ ở nhóm chứng, $p = 0,59$.

Yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm đối với nhóm NC là kích thước u (95% CI: 2,273-13,642; $p = 0,001$) và đáp ứng điều trị (95% CI: 1,22-5,278; $p = 0,024$), đối với nhóm chứng là gián đoạn điều trị (95% CI: 1,177-5,620; $p = 0,018$).

Không có trường hợp nào tử vong trong quá trình điều trị. Tái phát và di căn tương đương với nhóm chứng: $< 5\%$ cho 1 vị trí và chủ yếu xảy ra trong năm đầu.

2. Về độc tính và tác dụng không mong muốn

*** Độc tính trên hệ tạo huyết là chủ yếu ở độ 1,2 và thấp hơn so với nhóm chứng nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$):**

- Giảm bạch cầu độ 1 và 2 là 29,4% và 15,7%; độ 3,4 là 3,9%.
- Giảm bạch cầu hạt độ 1 và 2 là 23,5% và 7,8%; độ 3,4 là 2%.
- Giảm hemoglobin độ 1 và 2 là 35,3% và 2%.
- Giảm tiểu cầu độ 1 và 2 là 21,6% và 9,8%.

*** Độc tính trên gan ở độ 1,2 và bằng hoặc lớn hơn không đáng kể với nhóm chứng ($p > 0,05$):**

Tăng SGOT độ 1 và 2 là 29,5% và 7,8%, tăng SGPT độ 1 và 2 là 27,5% và 7,8%.

*** Độc tính trên thận chỉ ở độ 1,2 và thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng:**

- Tăng ure độ 1 và 2 là 5,9% và 2,0%, thấp hơn so với nhóm chứng là 21,6% và 3,9% với $p = 0,02$ và $p = 0,56$.
- Tăng Creatinine độ 1 và 2 là 5,9% và 0%, thấp hơn so với nhóm chứng là 21,6% và 7,8% với $p = 0,02$ và $p = 0,04$.

*** Tác dụng không mong muốn trên các cơ quan khác ngoài huyết học, gan, thận chỉ ở độ 1-2:**

- Buồn nôn độ 1 (19,6%), nôn độ 1 (5,9%) và rụng tóc (3,9%) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng với p so sánh lần lượt là 0,001, 0,02 và 0,001.
- Viêm TQ độ 1-2 (60,8%), viêm phế quản phổi độ 1 (41,2%), viêm niêm mạc miệng độ 1 (13,7%), bệnh thần kinh ngoại biên (13,7%), hội chứng bàn tay bàn chân (11,8%), ỉa chảy ở độ 1 (9,8%) tương đương với nhóm chứng.

*** Biến chứng muộn do xạ trị có tỷ lệ tương đương với nhóm chứng:**

- Chít hẹp TQ chiếm tỷ lệ cao nhất với 31,4% ở độ 1, 2% ở độ 2.
- Xơ phổi ở độ 1, chiếm 5,9%.

KIẾN NGHỊ

Kết quả nghiên cứu cho thấy phác đồ FOLFOX cho kết quả tương đương với phác đồ CF về tỷ lệ đáp ứng, sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển; hiệu quả hơn trên bệnh nhân giai đoạn muộn, khối u lớn trong khi độc tính trên huyết học thấp hơn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê; độc tính trên thận, buồn nôn, nôn, rụng tóc và gián đoạn điều trị cũng như ảnh hưởng xấu lên toàn trạng thấp hơn có ý nghĩa so với phác đồ CF. Do đó chúng tôi kiến nghị:

1. Phác đồ FOLFOX cần được đưa vào sử dụng rộng rãi điều trị cho UTTQ không còn chỉ định phẫu thuật tại các cơ sở y tế có máy xạ trị.

2. Xuất phát từ những ưu điểm so với phác đồ CF, phác đồ FOLFOX nên được coi là ưu tiên lựa chọn hàng đầu cho những bệnh nhân có thể trạng kém, bệnh ở giai đoạn muộn, khối u kích thước lớn, chức năng thận kém, sợ rụng tóc, nôn và buồn nôn, bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân có chức năng sinh tủy kém, tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch.

DANH MỤC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ VỀ ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Nguyễn Quang Hưng, Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Tuyết Mai, Võ Văn Xuân (2019), “Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn không mô được bằng phác đồ FOLFOX”. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 4, tr 112-117.
2. Nguyễn Quang Hưng, Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Tuyết Mai, Võ Văn Xuân (2019), “So sánh kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn không mô được bằng phác đồ FOLFOX với phác đồ CF”. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 5 – 2019, tr 365-371.
3. Nguyễn Quang Hưng, Nguyễn Tuyết Mai, Võ Văn Xuân, Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Thị Tố Quyên (2022), “So sánh kết quả lâu dài giữa hoá xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX với phác đồ CF trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn không mô được tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hoá”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1 – 2022, tr 84-88.
4. Nguyễn Quang Hưng, Nguyễn Tuyết Mai, Võ Văn Xuân, Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Thị Tố Quyên (2022), “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn không mô được hoá xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hoá”. *Tạp chí Y học Lâm sàng*, số 127 (9 – 2022), tr 28-33.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lương Ngọc Khuê, Mai Trọng Khoa và và CS (2020), *Ung thư thực quản*, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu, Bộ Y tế, ed, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Devita, Hellman and Rosenberg's cancer (2011), "Cancer of the Esophagus. Cancer", *Principles & practice of oncology 10th Edition. s.l. : Wolters Kluwer Heath /Lippincott Williams & Wilkins*. 45, tr. 1353-1427.
3. PhD Hyuna Sung and MSc Jacques Ferlay, ME et al (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", *CA CANCER J CLIN*(71), tr. 209–249.
4. NCCN (2022), *Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. NCCN Guidelines version 2.2022*, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, ed.
5. Cooper JS, MD Guo và Herskovic A et al (1999), "Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01)", *JAMA*. 281(17), tr. 1623-1627.
6. Conroy T et al. (2014), "Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial", *Lancet Oncol* 15, tr. 305-314.
7. Tarone RE., Blot WJ (2018), *Esophageal cancer*, 4th ed, Cancer Epidemiology and Prevention, Oxford University Press.

8. McCormack VA et al. (2017), "Informing etiologic research priorities for squamous cell esophageal cancer in Africa: a review of setting-specific exposures to known and putative risk factors.", *Int J Cancer*. 140, tr. 259-271.
9. Arnold M et al. (2017), "Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030", *Am J Gastroenterol*. 112, tr. 1247-1255.
10. B. Li, S. P. Tang., K. Z. Wang (2016), "Esophagus cancer and occupational exposure to asbestos: results from a meta-analysis of epidemiology studies", *Dis Esophagus*. 29(5), tr. 421-8.
11. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn và Nguyễn Tuyết Mai (2010), "Ung thư thực quản", *Điều trị nội khoa bệnh ung thư.*, NXB Y học, tr. 113-126.
12. Trịnh Văn Minh (2015), *Giải phẫu thực quản*, Giải phẫu người, Tập 2, ed, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
13. H. Mashimo, S. R. Gordon., S. K. Singh (2020), "Advanced endoscopic imaging for detecting and guiding therapy of early neoplasias of the esophagus", *Ann N Y Acad Sci*. 1482(1), tr. 61-76.
14. M. Takahashi et al. (2014), "Endoscopic diagnosis of early neoplasia of the esophagus with narrow band imaging: correlations among background coloration and iodine staining findings", *J Gastroenterol Hepatol*. 29(4), tr. 762-8.
15. L. Di et al. (2019), "Endoscopic features and associated histology of an basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus at the very early stage", *BMC Cancer*. 19(1), tr. 513.
16. M. di Pietro, M. I. Canto., R. C. Fitzgerald (2018), "Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy", *Gastroenterology*. 154(2), tr. 421-436.

17. Yamamoto H. Osawa H (2014), "Present and future status of flexible spectral imaging color enhancement and blue laser imaging technology", *Dig Endosc.* 26 Suppl 1:105–115.
18. Yoshida N et al. (2013), "The ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of invasion depth of colorectal neoplasms", *J. Gastroenterol.* 10.1007/s00535-013-0772-7.
19. C. Pesenti et al. (2019), "Characterization of subepithelial lesions of the stomach and esophagus by contrast-enhanced EUS: A retrospective study", *Endosc Ultrasound.* 8(1), tr. 43-49.
20. B. J. Qumseya et al. (2015), "Diagnostic performance of EUS in predicting advanced cancer among patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia/early adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis", *Gastrointest Endosc.* 81(4), tr. 865-74 e2.
21. S. S. Rabinowitz, E. Grossman., F. Gress (2020), "Potential pitfalls in diagnostic EUS of the esophagus", *Endosc Ultrasound.* 9(4), tr. 272-273.
22. Shigetaka Yoshinaga et al. (2012), *Endoscopic ultrasound using ultrasound probes for the diagnosis of early esophageal and gastric cancers*, World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, MD Shigetaka Yoshinaga, PhD, ed, 218-226.
23. Nguyễn Minh Thành (2020), *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và vai trò của cắt lớp vi tính 256 dãy trong chẩn đoán ung thư thực quản*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
24. H. Wang et al (2021), "Optimal Size Criterion for Malignant Lymph Nodes and a Novel Lymph Node Clinical Staging System for Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Evaluation by Multislice Spiral Computed Tomography", *J Cancer.* 12(21), tr. 6454-6464.

25. D. Marrelli et al (2011), "High accuracy of multislices computed tomography (MSCT) for para-aortic lymph node metastases from gastric cancer: a prospective single-center study", *Ann Surg Oncol.* 18(8), tr. 2265-72.
26. Zhu-zhong Cheng (2011), "Diagnostic and application value of 64-slice spiral CT scanning in preoperative staging of esophageal cancer", *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 33(12).
27. D. Yang et al (2021), "Effects of MSCT enhanced scan image diagnosis on clinical outcome of patients after radical gastrectomy and its influence on misdiagnosis rate", *J BUON.* 26(4), tr. 1479-1484.
28. J. Qu et al. (2020), "MRI features in differentiating mucosal high-grade neoplasia from early invasive squamous cell cancer of the esophagus", *Eur Radiol.* 30(6), tr. 3455-3461.
29. G. Krupski-Berdien (2007), "[MRI of esophagus. N staging and more...]", *Radiologe.* 47(2), tr. 119-22.
30. E. L. Riedesel et al. (2020), "Serial MRI Findings After Endoscopic Removal of Button Battery From the Esophagus", *AJR Am J Roentgenol.* 215(5), tr. 1238-1246.
31. Anna Pellat et al. (2022), "The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Esophageal Cancer", *Cancers.* 14, tr. 1-14.
32. S. Gabrielson et al. (2019), "18F FDG-PET/CT evaluation of histological response after neoadjuvant treatment in patients with cancer of the esophagus or gastroesophageal junction", *Acta Radiol.* 60(5), tr. 578-585.
33. S. Liu et al. (2016), "Potential impact of (18)FDG-PET/CT on surgical approach for operable squamous cell cancer of middle-to-lower esophagus", *Onco Targets Ther.* 9, tr. 855-62.

34. T. Harustiak et al. (2021), "Prognostic role of early 18-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction", *Neoplasma*. 68(2), 423-433.
35. Q. Cao et al. (2020), "Development and validation of a radiomics signature on differentially expressed features of (18)F-FDG PET to predict treatment response of concurrent chemoradiotherapy in thoracic esophagus squamous cell carcinoma", *Radiother Oncol*. 146, 9-15.
36. N. Kumar et al. (2021), "Comparison of treatment response assessed by 18F-FDG PET/CT with the histopathological response using tumor regression grading on surgically resected specimen following neoadjuvant chemotherapy in squamous cell carcinoma of esophagus", *Nucl Med Commun*. 42(8), 928-934.
37. R. Ishihara et al. (2012), "Predicting the effects of chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus by induction chemotherapy response assessed by positron emission tomography: toward PET-response-guided selection of chemoradiotherapy or esophagectomy", *Int J Clin Oncol*. 17(3), 225-32.
38. A. Sendler (2010), "Metabolic response evaluation by PET during neoadjuvant treatment for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction", *Recent Results Cancer Res*. 182, tr. 167-77.
39. V. Malik et al. (2010), "Early repeated 18F-FDG PET scans during neoadjuvant chemoradiation fail to predict histopathologic response or survival benefit in adenocarcinoma of the esophagus", *J Nucl Med*. 51(12), 1863-9.
40. Tae Jung Kim et al. (2009), "Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy", *RSNA Education Exhibit*, 403-421.

41. A. R. Haas, A. Vachani., D. H. Stermann (2010), "Advances in diagnostic bronchoscopy", *Am J Respir Crit Care Med.* 182(5), tr. 589-97.
42. Carolyn C. Compton et al. (2012), "Esophagus and Esophagogastric Junction. AJCC Cancer Staging Atlas, 7th Editions. s.l.", *American Joint Committee on Cancer*, tr. 129-141.
43. PhD Zhigang Li MD., Thomas W.Rice MD (2012), "Diagnosis and Staging of Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction", *Surgical Clinics of North America.* 92(5), tr. 1105-1126.
44. Thomas W. Rice et al (2017), "8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice", *Ann Cardiothorac Surg.* 6(2): 119–130.
45. J. L. Tokar, O. Haluszka., D. S. Weinberg (2007), "Endoscopic therapy of dysplasia and early-stage cancers of the esophagus", *Semin Radiat Oncol.* 17(1), tr. 10-21.
46. S. Seewald et al. (2018), "Management of Early-Stage Adenocarcinoma of the Esophagus: Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection", *Dig Dis Sci.* 63(8), tr. 2146-2154.
47. Yuichiro Tanishima et al (2021), "Comparison of laparoscopic surgery and hand-assisted laparoscopic surgery in esophagectomy: A propensity score-matched analysis", *Asian J Endosc Surg.* 14(1):21-27.
48. Ryan A. Beasley (2012), "Medical Robots: Current Systems and Research Directions", *Journal of Robotics.* 2012/Article ID 401613, tr. 1-14.
49. Stephen G Chun et al (2017), "Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer", *Surg Oncol Clin N Am.* 26(2):257-276.
50. Lisa A Kachnic, Kathryn Winter và et al (2011), "Longitudinal Quality-of-Life Analysis of RTOG 94-05 (Int 0123):A Phase III Trial of

Definitive Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer", *Gastrointest Cancer Res.* 4(2), tr. 45-52.

51. S. Johnson et al. (2020), "Radiation induced apoptosis and pulmonary fibrosis: curcumin an effective intervention?", *Int J Radiat Biol.* 96(6), tr. 709-717.
52. M. Arroyo-Hernandez et al. (2021), "Radiation-induced lung injury: current evidence", *BMC Pulm Med.* 21(1), tr. 9.
53. M. Khan et al. (2018), "Radiation-Induced Myelitis: Initial and Follow-Up MRI and Clinical Features in Patients at a Single Tertiary Care Institution during 20 Years", *AJNR Am J Neuroradiol.* 39(8), tr. 1576-1581.
54. K. Wang., J. E. Tepper (2021), "Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention", *CA Cancer J Clin.* 71(5), tr. 437-454.
55. Crosby T et al. (2013), "Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial", *Lancet Oncol.* 14, tr. 627-637.
56. Suntharalingham M et al. (2014), "The initial Report of RTOG 0436: A Phase III Trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for patients with esophageal cancer treated without surgery", *LBA GI Symposium.*
57. M. K. Gibson et al. (2020), "Phase II Study of Preoperative Chemoradiotherapy with Oxaliplatin, Infusional 5-Fluorouracil, and Cetuximab Followed by Postoperative Docetaxel and Cetuximab in Patients with Adenocarcinoma of the Esophagus: A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2205)", *Oncologist.* 25(1), tr. e53-e59.

58. Peter Thuss-Patience và Alexander Stein (2022), "Immunotherapy in Squamous Cell Cancer of the Esophagus", *Curr Oncol*. 29(4), tr. 2461-2471.
59. Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam II (2015), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, 2, Bộ Y tế, ed, Nhà Xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
60. Sergio L. Favareto, Cecilia F. Sousa và et al (2021), "Clinical Prognostic Factors for Patients With Esophageal Cancer Treated With Definitive Chemoradiotherapy", *Cureus*. 13(10), tr. 18894.
61. Nguyễn Đức Lợi (2015), *Đánh giá hiệu quả phác đồ hoá xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III,IV tại Bệnh viện K*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
62. Bùi Quang Huy (2020), *Đánh giá kết quả xạ trị điều biến liều thể tích hình cung (VMAT) kết hợp hóa trị trong ung thư thực quản 1/3 giữa dưới giai đoạn cT3,4N0-2M0*, Luận văn chuyên khoa II, Đại học Y Hà Nội.
63. Lê Văn Quảng và Trịnh Lê Huy (2021), *Hoá trị liệu bệnh ung thư*, NXB Y học.
64. PhD Bing-Yen Wang MD và et al (2019), "Comparison Between Esophagectomy and Definitive Chemoradiotherapy in Patients With Esophageal Cancer", *The Annals of Thoracic Surgery*. 107, tr. 1060-1067.
65. Minsky B.D et al. (2002), "INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy", *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20(5), tr. 1167-1174.
66. Peng Zhang, Mian Xi et al (2014), "The Modified Glasgow Prognostic Score Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Inoperable Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma Undergoing Chemoradiotherapy", *J Cancer*. 5(8), tr. 689-695.

67. Alexandra D. Dreyfuss et al (2021), "The efficacy and safety of definitive concurrent chemoradiotherapy for non-operable esophageal cancer", *Cancer Medicine*. 10(4), tr. 1275-1288.
68. Nguyễn Đình Châu và CS (2020), "Kết quả lâu dài điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô vảy thực quản bằng hóa xạ trị đồng thời triệt căn tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108.", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 4, tr. 119-125.
69. Vũ Văn Thạch (2020), *Đánh giá kết quả hoá - xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn II-IVA bằng phác đồ FOLFOX tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội*, Luận văn Chuyên khoa II, Đại Học Y Hà Nội.
70. Phan Hữu Kiệm (2021), *Nhận xét đáp ứng bước đầu của phác đồ FOLFOX6 kết hợp đồng thời xạ trị ung thư thực quản tại Bệnh viện K*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
71. Trịnh Lê Huy và Phạm Anh Đức (2021), "Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn II,III bằng xạ trị gia tốc kết hợp hóa chất", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*. 3(11), 80-85.
72. Phạm Việt Hùng (2011), *Đánh giá kết quả của phẫu thuật thực quản không mở ngực trong điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện Việt Đức*, Luận văn thạc sỹ, Trường Đại học y Hà Nội.
73. E. A. Eisenhauer et al. (2009), "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)", *Eur J Cancer*. 45(2), tr. 228-47.
74. Brown L.M, Devesa S.S., Chow W.H (2008), "Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus Among White Americans by Sex, Stage, and Age", *JNCI J Natl Cancer Inst*. 100(16), tr. 1184-1187.

75. P. S. Roy et al. (2021), "Clinico-epidemiological profile and treatment outcomes in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus following docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy: experience from a cancer care center in Northeast India", *J Egypt Natl Canc Inst.* 33(1), tr. 35.
76. Napier K.J, Scheerer M., et Misra S (2014), "Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities", *World J Gastrointest Oncol.* 6(5), tr. 112-120.
77. Y. Maehara (2010), "Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus", *Int J Clin Oncol.* 15(2), tr. 125.
78. M. Morita et al. (2010), "Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: epidemiology, clinical findings, and prevention", *Int J Clin Oncol.* 15(2), tr. 126-34.
79. Y. Toh et al. (2010), "Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis", *Int J Clin Oncol.* 15(2), tr. 135-44.
80. Cook MB et al. (2012), "Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium", *Gastroenterology.* 142, tr. 744 - 753.
81. Kodama M., et Kakegawa T (2000), "Treatment of superficial cancer of the esophagus: A summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan", *Surgery.* 123(4), tr. 432-439.
82. Lordick F et al. (2016), "Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann Oncol.* 27(suppl_5), tr. 50-57.

83. Q. Shi et al. (2018), "Clinical Analysis of Endoscopic Submucosal Dissection for the Synchronous Multiple Primary Early Cancers in Esophagus and Stomach: 12 Cases Report", *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 28(9), tr. 1068-1073.
84. P. N. Thota et al. (2017), "Correlation between endoscopic forceps biopsies and endoscopic mucosal resection with endoscopic ultrasound in patients with Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and early cancer", *Surg Endosc*. 31(3), tr. 1336-1341.
85. E. Rayner-Hartley et al. (2015), "Diagnosis and management of Barrett's esophagus: A retrospective study comparing the endoscopic assessment of early esophageal lesions in the community versus a specialized centre", *Can J Gastroenterol Hepatol*.
86. L. Di et al. (2021), "Early verrucous cell carcinoma of the esophagus: a case report and endoscopic and histologic features", *BMC Gastroenterol*. 21(1), tr. 466.
87. H. Manner et al. (2013), "Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion", *Clin Gastroenterol Hepatol*. 11(6), tr. 630-5; quiz e45.
88. M. J. Lada et al. (2014), "Eliminating a need for esophagectomy: endoscopic treatment of Barrett esophagus with early esophageal neoplasia", *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 26(4), tr. 274-84.
89. H. C. Yip., P. W. Chiu (2017), "Endoscopic diagnosis and management of early squamous cell carcinoma of esophagus", *J Thorac Dis*. 9(Suppl 8), tr. S689-S696.
90. Jia Guo, Zhaoqi Wang et al (2020), "A prospective analysis of the diagnostic accuracy of 3 T MRI, CT and endoscopic ultrasound for preoperative T staging of potentially resectable esophageal cancer", *Comparative Study: Cancer Imaging*. 10.

91. Rizwan Sultan et al (2016), "Diagnostic accuracy of CT scan in staging resectable esophageal cancer", *Journal of Pakistan Medical Association*. 66(1), tr. 90-92.
92. Nguyễn Trọng Tiến (2019), *Đánh giá kết quả xạ trị VMAT kết hợp hóa chất trong ung thư thực quản 1/3 trên tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội.
93. Kato K, Muro K et al (2011), "Phase II sutudy of chemoradiotherapy with 5 FU and Cisplatin for stage II - III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906)", *Int. J. Radiation Oncol Biol. Phys.* Vol 81(No3), tr. 684-690.
94. Kaneko K et al. (2003), "Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the oesophagus", *Br J Cancer*. 88(1), tr. 18-24.
95. Tahara M, Ohtsu A et al (2005), "Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatement of esophageal cancer", *Jpn J Clin Oncol*. 35(6), tr. 316-323.
96. Kumekaw Y, Kaneko K et al (2006), "Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma", *J Gastroenterol*. 41, tr. 425-432.
97. Kaoru Ishida, Nobutoshi Ando et al (2004), "Phase II study of Cisplatin and 5Fu with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carconome of esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group", *Jpn J Clin Oncol*, tr. 615-619.
98. J. Wang et al. (2018), "Clinical complete response after chemoradiotherapy for carcinoma of thoracic esophagus: Is esophagectomy always necessary? A systematic review and meta-analysis", *Thorac Cancer*. 9(12), tr. 1638-1647.

99. Honing J et al. (2014), "A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients", *Ann Oncol.* 25(3), tr. 638.
100. Peng Zhang, Mian Xi et al (2016), "Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil versus concurrent cisplatin and docetaxel with radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis", *Oncotarget.* 7(28).
101. Yasushi Toh, Hodaka Numasaki et al (2019), "Current status of radiotherapy for patients with thoracic esophageal cancer in Japan, based on the Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan from 2009 to 2011 by the Japan Esophageal Society", *Esophagus volume.* 17, tr. 25–32.
102. Rei Umezawa, Keiichi Jingu et al (2015), "Long-term results of chemoradiotherapy for stage II-III thoracic esophageal cancer in a single institution after 2000 -with a focus on comparison of three protocols", *BMC Cancer.* 15: 813.
103. Hurmuzlu M, Monge O et al (2010), " High-dose definitive concomitant chemoradiotherapy in non-metastatic advanced esophageal cancer: toxicity and outcome", *Diseases of the Esophagus.* 23, tr. 244-252.
104. Jie Li, Youling Gong et al (2018), "Comparison of the clinical efficacy between single-agent and dual-agent concurrent chemoradiotherapy in the treatment of unresectable esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis", *Radiation Oncology.* 13:12.
105. Shao-Hua Xie et al (2017), "Cause of death in patients diagnosed with esophageal cancer in Sweden: a population-based study", *Oncotarget.* 8, tr. 51800-51809.

106. Li Q, Liu M et al (2010), "Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma", *Diseases of the Esophagus*. 23, tr. 253-259.
107. Münch S et al. (2017), "Comparison of neoadjuvant chemoradiation with carboplatin/ paclitaxel or cisplatin/ 5-fluoruracil in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Radiat Oncol Lond Engl*. 12.
108. Blom R.L.G.M et al. (2014), "Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens in patients with potentially curable esophageal carcinoma", *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 27(4), tr. 380-387.
109. S. Martini et al. (2018), "Volumetric modulated arc therapy (VMAT) in the treatment of esophageal cancer patients", *Med Oncol*. 35(12), tr. 150.
110. Kuai- Le Zhao et al (2003), "Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy for clinical T1-2 esophageal carcinoma", *World J Gastroenterol*. 9(6), tr. 1374-1376.

PHỤ LỤC
Phụ lục 1
THANG ĐIỂM PS CỦA ECOG
(EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP)

- ✓ PS = 0: Hoạt động bình thường, không có triệu chứng bệnh.
- ✓ PS = 1: Có triệu chứng bệnh nhưng hoạt động bình thường.
- ✓ PS = 2: Có triệu chứng bệnh, nằm dưới 50% thời gian thức tỉnh.
- ✓ PS = 3: Có triệu chứng bệnh, nằm trên 50% thời gian thức tỉnh, không nằm liệt giường.
- ✓ PS = 4: Nằm liệt giường 100% thời gian thức tỉnh

Phụ lục 2
TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG TRÊN KHỐI U ĐẶC
RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST 1.1)

- ✓ Đáp ứng hoàn toàn: Khối u và hạch tan hoàn toàn trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, triệu chứng cơ năng hết hoàn toàn, ít nhất kéo dài trong 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.
- ✓ Đáp ứng một phần: Giảm $\geq 50\%$ kích thước lớn nhất của các tổn thương và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần.
- ✓ Bệnh không thay đổi: Giảm dưới 50% hoặc không tăng trên 25% tổng số tổn thương và không xuất hiện tổn thương mới.
- ✓ Bệnh tiến triển: Tăng kích thước của các tổn thương $> 25\%$ hoặc xuất hiện bất kỳ một tổn thương mới.

Phụ lục 3

**GIAI ĐOẠN TNM UNG THƯ THỰC QUẢN THEO HIỆP HỘI PHÒNG
CHỐNG UNG THƯ HOA KỲ AJCC 2017 PHIÊN BẢN 8 QUY ĐỔI VỀ
AJCC 2010 PHIÊN BẢN 7**

Giai đoạn	Ung thư biểu mô vảy					Giai đoạn theo AJCC 2010
	T	N	M	G	Vị trí u	
0	Tis	N0	M0	N/A	Bất kỳ	0
IA	T1a	N0	M0	1, X	Bất kỳ	IA
IB	T1a	N0	M0	2-3	Bất kỳ	IB
	T1b	N0	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IB
	T2	N0	M0	1	1/3 dưới	IB
	T2	N0	M0	1	1/3 trên và giữa	IIA
IIA	T2	N0	M0	2-3, X	1/3 dưới	IIA
	T2	N0	M0	2-3, X	1/3 trên và giữa	IIB
	T3	N0	M0	1	1/3 dưới	IB
	T3	N0	M0	1	1/3 trên và giữa	IIA
	T3	N0	M0	2-3	1/3 dưới	IIA
IIB	T3	N0	M0	2-3	1/3 trên và giữa	IIB
	T3	N0	M0	X	Bất kỳ	IIB
	T1	N1	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIB
IIIA	T1	N2	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIIA
	T2	N1	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIB
IIIB	T2	N2	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIIA
	T3	N1	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIIA
	T3	N2	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIIB
	T4a	N0	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIIA
	T4a	N1	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIIC
IVA	T4a	N2	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIIC
	T4b	Bất kỳ	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIIC
	Bất kỳ	N3	M0	Bất kỳ	Bất kỳ	IIIC
IVB	Bất kỳ	Bất kỳ	M1	Bất kỳ	Bất kỳ	IV

Phụ lục 4

**THỜI ĐIỂM THỰC HIỆN CÁC CHỈ SỐ TỪ KHI LỰA CHỌN ĐẾN HẾT
TUẦN THỨ 4 SAU KẾT THÚC ĐIỀU TRỊ (TUẦN 0 – TUẦN 15)**

Chỉ số đánh giá		Trước điều trị	Trong điều trị		Tuần thứ 4 sau kết thúc điều trị
			Hàng tuần	Trước hóa trị	
Khám lâm sàng toàn diện	Thời gian phát hiện bệnh	x			
	Tiền sử liên quan	x			
	Các triệu chứng cơ năng	x	x	x	x
	Toàn trạng	x	x	x	x
	Cân nặng	x	x	x	x
	BMI	x			
	Buồn nôn	x	x	x	x
	Nôn	x	x	x	x
	ỉa chảy	x	x	x	x
	Niêm mạc hô hấp	x	x	x	x
	Rụng tóc	x	x	x	x
	Niêm mạc miệng	x	x	x	x
	Hạch ngoại vi	x	x	x	x
	Bệnh thần kinh ngoại biên	x	x	x	x
	Da	x	x	x	x
Cận lâm sàng	Bạch cầu	x		x	x
	Bạch cầu hạt	x		x	x
	Hemoglobin	x		x	x
	Tiểu cầu	x		x	x
	SGOT	x		x	x
	SGPT	x		x	x

Chỉ số đánh giá	Trước điều trị	Trong điều trị		Tuần thứ 4 sau kết thúc điều trị
		Hàng tuần	Trước hóa trị	
Ure	x		x	x
Creatinin	x		x	x
MSCT thực quản	x			x
Xquang phổi	x			x
Siêu âm ổ bụng	x			x
Nội soi TQ	x			x
Mô bệnh học	x			
Dấu hiệu khác liên quan	x	x	x	x

Phụ lục 5

PHÂN ĐỘ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN THEO

CTCAE V4.0

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Trên lâm sàng				
Mệt mỏi	Mệt mỗi ít, giảm khi nghỉ ngơi	Mệt mỗi mức độ trung bình, không giảm khi nghỉ ngơi, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Mệt mỗi nặng, không giảm khi nghỉ ngơi, mất khả năng thực hiện một số hoạt động chăm sóc bản thân	Liệt giường
Nôn	1 lần trong 24h	2 – 5 lần trong 24h: Cần chỉ định hỗ trợ dinh dưỡng một phần qua truyền tĩnh mạch < 24h	≥ 6 lần trong 24 h Cần chỉ định hỗ trợ dinh dưỡng một phần hoặc hoàn toàn qua truyền tĩnh mạch ≥ 24h	Có thể làm đe dọa đến tính mạng
Buồn nôn	Buồn nôn, chán ăn mà không cần thay đổi thói quen ăn uống	Kém ăn nhưng không gây sụt cân đáng kể, không mất nước hoặc suy dinh dưỡng; cần chỉ định hỗ trợ dinh dưỡng một phần qua truyền tĩnh mạch < 24h	Kém ăn uống, hoặc ăn lỏng; ăn qua sonde cần chỉ định hỗ trợ dinh dưỡng một phần hoặc hoàn toàn qua truyền tĩnh mạch ≥ 24h	Có thể làm đe dọa đến tính mạng

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Viêm niêm mạc miệng	Nổi ban, trợt, loét nhẹ	Nổi ban, phù nề hoặc loét, còn ăn được	Nổi ban, phù nề, hoặc không ăn được	Cần nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch
Viêm thực quản	Nuốt khó ít, nuốt đau nhẹ có thể dùng thuốc giảm đau không opioid. Có thể phải ăn đồ ăn mềm	Nuốt khó, nuốt đau dùng giảm đau gây nghiện, ăn đồ ăn hàm nhừ, lỏng	Nuốt khó, nuốt đau, mất nước, giảm cân (>15% so với trước). Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch, mở thông dạ dày.	Tắc nghẽn hoàn toàn, loét, thủng, dò. Chảy máu thực quản.
Viêm tủy sống	Biểu hiện viêm tủy nhẹ	Dấu hiệu viêm tủy nặng	Phát hiện dấu hiệu thần kinh tại chỗ hoặc cắt ngang dưới mức tủy bị xạ trị	Liệt 1 chi, 2 chi dưới hoặc tứ chi
Tim	Không có triệu chứng hoặc sự đảo chiều của sóng T và ST thoáng qua hoặc nhịp xoang >110l/p	Đau thắt ngực khi gắng sức Viêm màng ngoài tim nhẹ Kích thước tim bình thường Sự biến đổi của sóng T và ST ORS thấp	Đau thắt ngực nặng Tràn dịch màng tim Viêm màng ngoài tim co thắt Suy tim trung bình Tăng kích thước tim Diện tim bất thường	Chèn ép tim cấp Suy tim nặng Viêm màng ngoài tim co thắt nghiêm trọng

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Viêm da do xạ	Đỏ da nhẹ hoặc tróc vảy khô	Da đỏ vừa, tróc vảy ướt thành mảng, hầu hết ở vùng nếp gấp, phù trung bình	Tróc vảy ướt đáng kể, đường kính $\geq 1,5\text{cm}$, không chỉ giới hạn ở nếp gấp, phù ấn lõm	Loét hoặc hoại tử da cả bề dày lớp bì; có thể gây chảy máu không do chấn thương hoặc bào mòn da
Xạm da	Nhẹ và khu trú	Lan rộng và thấy rõ		
Thay đổi sắc tố da	Nhẹ và khu trú	Lan rộng và nặng		
Hội chứng bàn tay bàn chân	Tê, dị cảm, ban đỏ bàn tay và/hoặc bàn chân, khó chịu nhưng không ảnh hưởng đến sinh hoạt	Da đỏ đau, sưng bàn tay và/hoặc bàn chân, ảnh hưởng đến sinh hoạt	Da bong vảy ẩm ướt, loét, rộp da, đau khó chịu nhiều, không làm việc/hoạt động chức năng được	Viêm da xuất tiết, hoại tử, cần phẫu thuật
Rụng tóc	Rụng dưới 50% bình thường lượng tóc, không nhận thấy khi nhìn từ xa, cần thay đổi	Rụng tóc $\geq 50\%$ so với bình thường, dễ dàng nhận ra, cần đội tóc giả	Rụng hết	

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
	kiểu tóc nhưng không cần đội tóc giả			
Viêm phế quản phổi	Không có triệu chứng hoặc ho khan	Triệu chứng nhẹ, sốt	Triệu chứng nặng, hạn chế tự chăm sóc, cần Oxy hỗ trợ	Đe dọa tính mạng, cần can thiệp thông khí nhân tạo
Ỉa chảy	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày, không kiểm soát, chỉ định vào viện, hạn chế tự chăm sóc bản thân	≥10 lần/ngày, đe dọa tính mạng, cấp cứu tích cực
Tổn thương thần kinh ngoại biên	Nhẹ	Vừa phải	Nặng, hạn chế tự chăm sóc	
Hẹp thực quản	Xơ hóa nhẹ, khó nuốt thức ăn rắn, không đau khi nuốt	Không có khả năng ăn thức ăn rắn bình thường, chỉ ăn thức ăn mềm, có thể phải nong thực quản	Xơ hóa nặng, chỉ có thể ăn lỏng, có thể đau khi nuốt, có chỉ định nong thực quản	Hoại tử, thủng, dò

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Xơ phổi	Giảm oxy máu nhẹ; Xơ hóa phổi <25% thể tích phổi	Giảm oxy máu vừa phải; bằng chứng của tăng áp động mạch phổi; X quang phổi xơ hóa 25-50%	Giảm oxy máu nghiêm trọng; bằng chứng của suy tim bên phải; X quang phổi xơ hóa > 50 - 75%	Hậu quả đe dọa tính mạng (ví dụ, biến chứng huyết động / phổi); đặt nội khí quản có chỉ định hỗ trợ thở máy; X quang phổi xơ hóa > 75% với tổn thương nặng
Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Trên hệ tạo huyết				
Giảm Bạch cầu (G/l)	3 – 3,9	2 - 2,9	1 -1,9	< 1,0
Giảm Bạch cầu hạt (G/l)	1,5 – 1,9	1 – 1,4	0,5 -0,9	< 0,5
Giảm Hemoglobin (g/l)	>100	80 -100	65-79	< 65
Giảm Tiểu cầu (G/l)	>75	50-74,9	25-49,9	< 25
Trên gan thận				
Tăng SGOP (AST)	< 2,5 lần	2,6-5 lần	5,1-20 lần	> 20 lần
Tăng SGPT (ALT)	< 2,5 lần	2.6-5 lần	5,1-20 lần	> 20 lần
Tăng Urê (mmol/l)	7,6-10,9 lần	11-18 lần	> 18 lần	> 18 lần
Tăng Creatinine	< 1,5 lần	1,5-3 lần	3,1-6 lần	> 6 lần

* Đánh giá mức độ đau theo thang điểmVAS (Visual Analog Scale).

Phụ lục 6

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN KHÔNG MÔ
ĐƯỢC BẰNG HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI PHÁC ĐỒ FOLFOX

(Đánh giá từ đầu đến kết thúc theo dõi sau điều trị)

1. HÀNH CHÍNH:

Họ tên bệnh nhân:..... Số bệnh án.....

Sinh năm:.....Giới: 1. Nam 2. Nữ

Nghề nghiệp:.....

Địa chỉ:.....

Địa chỉ liên lạc:.....

Điện thoại:.....

Ngày vào viện:.....Ngày ra viện.....

Bác sĩ điều trị:.....

Ngày bắt đầu phác đồ.....Ngày kết thúc điều trị.....

2. LÂM SÀNG:**2.1. Tiền sử:**☐ Hút thuốc Số năm hút.....Số bao/năm.....Số điếu/ngày.....☐ Uống rượu: Thường xuyên/Không thường xuyên, Số lượng (ml)/lần:.....☐ Hội chứng trào ngược dạ dày thực quản☐ Gia đình có người bị ung thư ☐ Bị một ung thư khác, trong vòng.....năm

Tiền sử khác:.....

.....

2.2. Triệu chứng lâm sàng:

- Thời gian mắc (từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi đi khám):.....tháng.

☐ Nuốt nghẹn ☐ Đau ngực ☐ Nôn ☐ Sặc ☐ Khàn tiếng☐ Ho khan/có đờm

- Gầy sút:.....kg trong thời gian.....tháng. Cao:... .cm,

Cân nặng hiện tại:.....kg, BMI...

- Triệu chứng cơ năng khác:.....
- Da:..... Niêm mạc:.....
- Hạch cổ: Vị trí.....di động/không di động, kích thước.....cm, số lượng.....
-
- Triệu chứng khác:.....

3. CẬN LÂM SÀNG:

- Hình thái u qua nội soi: Sùi....Loét....Thâm nhiễm; Xâm lấn: $>1/2$ chu vi, $<1/2$ chu vi
- Vị trí u qua nội soi: $1/3$ trên $1/3$ giữa $1/3$ dưới
- Mô bệnh học: SCC.....AC.....Độ mô học:.....G1.....G2.....G3.....G4.....GX

- MSCT:

- + **T (khối u nguyên phát):** Xâm lấn: $>1/2$ chu vi, $<1/2$ chu vi, Kích thước u:.....cm

Tx: Không xác định được u nguyên phát.

T0: Không có bằng chứng của khối u nguyên phát. **Tis:** Loạn sản nặng.

T1a: Khối u xâm lấn màng đáy hoặc cơ niêm. **T1b:** Khối u xâm lấn dưới niêm mạc.

T2: Khối u xâm lấn lớp cơ. **T3:** Khối u xâm lấn lớp áo ngoài, mỡ cạnh TQ.

T4a: Khối u xâm lấn màng phổi, màng tim, cơ hoành có khả năng cắt bỏ.

T4b: Khối u xâm lấn cấu trúc khác: động mạch chủ, cột sống, khí quản ...

- + **N (hạch vùng):** Kích thước: <1 cm $1-1,5$ cm $>1,5$ cm

Nx: Không xác định được hạch vùng. **N0:** Không có di căn hạch vùng.

N1: Di căn 1-2 hạch vùng. **N2:** Di căn 3-6 hạch vùng. **N3:** Di căn trên 6 hạch vùng.

- + Tổn thương khác:.....
-
-

- Các xét nghiệm khác để đánh giá tình trạng bệnh chung:

- + XQ tim phổi:.....

Đau ngực ($0,1,2,3 = \text{độ } 0,1,2,3$)									
Buồn nôn ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Nôn ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Tổn thương TK ngoại biên ($0,1,2,3 = \text{độ } 0,1,2,3$)									
Viêm NM TQ ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Viêm NM họng miệng ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Viêm NM đường HH ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Viêm phổi ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Viêm da do xạ ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Viêm tủy sống ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
HC bàn tay bàn chân ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Rụng tóc ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Ỉa chảy ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Giảm Bạch cầu ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Giảm Bạch cầu hạt ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Giảm Hb ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Giảm Tiểu cầu ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									
Tăng SGOT ($0,1,2,3,4 = \text{độ } 0,1,2,3,4$)									

0,1,2,3,4)										
Tăng SGPT (0,1,2,3,4 = độ 0,1,2,3,4)										
Tăng Ure (0,1,2,3,4 = độ 0,1,2,3,4)										
Tăng Creatinine (0,1,2,3,4 = độ 0,1,2,3,4)										
Dùng Filgrastim (1: có, 0: không)										
Dùng Erythropoietin (1: có, 0: không)										
Truyền máu (1: có, 0: không)										
Mở thông dạ dày (1: có, 0: không)										
Đặt stent thực quản (1: có, 0: không)										
Đáp ứng u trên Nội soi (1: Hoàn toàn, 2: Một phần, 3:Tiến triển, 0: Không đáp ứng)										
Đáp ứng u trên MSCT (1: Hoàn toàn, 2: Một phần, 3:Tiến triển, 0: Không đáp ứng)										
Đáp ứng hạch trên MSCT(1: Hoàn toàn, 2: Một phần, 3:Tiến triển, 0: Không đáp ứng)										
Khác:										

7. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ TẠI CÁC THỜI ĐIỂM (THÁNG):

Nội dung	3	6	9	12	18	24
Còn sống						
Hẹp TQ (<i>Nội soi</i>) <i>Ghi 0,1,2,3,4 = độ 0,1,2,3,4</i>						
Xơ phổi (<i>CLVT/XQ</i>) <i>Ghi 0,1,2,3,4 = độ 0,1,2,3,4</i>						
Viêm tủy sống <i>Ghi 0,1,2,3,4 = độ 0,1,2,3,4</i>						
Tái phát T (<i>MSCT, Nội soi</i>): Thời điểm						
Tái phát N (<i>MSCT</i>): Vị trí Thời điểm						
Di căn (<i>MSCT</i>): Vị trí Thời điểm						
Chuyển phác đồ						
Tử vong: Nguyên nhân Thời điểm						
Nội dung khác liên quan trực tiếp bệnh						

Kết thúc thu thập số liệu ngày.....tháng....năm 20...

Chủ nhiệm đề tài

Người thu thập số liệu

Nguyễn Quang Hưng

Phụ lục 7

CÁC HOÁ CHẤT SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

Cisplatin

* Dược động học

- Thay đổi nhiều tùy theo liều lượng, tốc độ truyền, bồi phụ nước qua đường tĩnh mạch và dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Mối liên quan giữa tác dụng điều trị hoặc độc tính với nồng độ cisplatin hoặc platin trong huyết tương chưa được xác định rõ ràng.

- Sau tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố nhanh vào các mô, nhiều nhất là ở thận, gan, buồng trứng, tử cung. Phần lớn thuốc gắn với protein huyết thanh. Thời gian bán huỷ trong huyết tương theo 2 pha: pha 1 có $T_{1/2} = 25-49$ phút, pha 2 có $T_{1/2} = 58-73$ giờ. Thải trừ chủ yếu qua thận.

* Cơ chế tác dụng

- Là thuốc chống UT do kim tế bào. Tính chất hoá sinh rất giống các chất alkyl hoá, có tác dụng chọn lọc trên phân tử DNA.

* Chỉ định

- UTBM vảy (UTTQ và UT vùng đầu cổ), UT tinh hoàn, UT buồng trứng.

* Cách dùng

- Trước khi dùng thuốc phải truyền 1-2 lít dung dịch glucose 5% trong 8-12 giờ. Sau khi dùng thuốc vẫn phải truyền dịch để lợi niệu trong vòng 24 giờ.

- Trong điều trị UTTQ khi phối hợp với thuốc chống UT khác: liều từ 75 – 100mg/m² da.

* Tai biến và độc tính

- Độc tính trên thận có liên quan với liều, nếu suy thận thì thuốc sẽ bị tích lũy và cần phải giảm liều.

- Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

- Các phản ứng quá mẫn: phù mắt, khó thở, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp. Có thể thấy rối loạn nhịp tim, chán ăn và tăng transaminase.

- Thường gặp: Viêm miệng, viêm màng nhầy, tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đoạn tĩnh mạch tiêm thuốc chuyển sang màu nâu.

- Ít gặp: Rụng tóc, viêm da.

* Chống chỉ định

- Tuyệt đối: Người dị ứng với Cisplatin hoặc các thuốc có platin. Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

- Tương đối: Có tổn thương chức năng thận. Có tổn thương thính giác.

- Không phối hợp với các aminosid.

Fluorouracil

* Dược động học

- Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào các khối u, niêm mạc tiêu hóa, tủy xương, gan và các mô khác của cơ thể.

- Trong một số khối u, thuốc tồn tại lâu hơn so với ở mô lành. Nửa đời thải trừ trung bình khỏi huyết tương của thuốc tiêm tĩnh mạch vào khoảng 16 phút (từ 8 đến 20 phút) và phụ thuộc vào liều dùng. Thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi qua nước tiểu sau 6 giờ, hơn 90% thải trừ ngay giờ đầu.

* Cơ chế tác dụng

- Fluorouracil là thuốc chống chuyển hóa pyrimidin có fluor. Khi fluorouracil chuyển hóa theo con đường đồng hóa, thuốc phong bế phản ứng methyl hóa acid deoxyuridylic thành acid thymidilic. Do đó fluorouracil cản trở sự tổng hợp acid deoxyribonucleic (DNA) và ức chế ở mức độ kém hơn sự tạo thành acid ribonucleic (RNA). Fluorouracil tác động đặc hiệu lên pha S của chu kỳ phân bào.

* Chỉ định

- UTBM tuyến ống tiêu hóa đại tràng, trực tràng, vú.

- UT đầu, cổ.

- UTBM buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, gan và tụy.

* Cách dùng

- Dùng phối hợp với thuốc độc tế bào khác: Liều 300-600mg/m²/ngày. Mỗi đợt 2-5 ngày, cách nhau 3-4 tuần.

- Có thể tiêm bắp, liều tối đa 750mg/lần.

* Tai biến và độc tính

- Thường gặp là: Viêm miệng, viêm màng nhầy, tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đoạn tĩnh mạch tiêm thuốc chuyển sang màu nâu nhạt.

- Ít gặp: Rụng tóc, viêm da.

* Chống chỉ định

- Quá nhạy cảm với thuốc.

- Phụ nữ có thai. Nếu là thuốc tiêm không dùng cả cho phụ nữ cho con bú.

Oxaliptatin

* Dược động học

- Oxaliptatin biến đổi nhanh và rộng nhờ quá trình sinh chuyển hóa không thông qua enzym thành một loạt các chất trung gian chứa gốc platin có hoạt tính.

- Phân bố: Sau truyền tĩnh mạch 2 giờ, khoảng 85% oxaliptatin phân bố nhanh vào các tổ chức trong cơ thể và thải trừ qua nước tiểu. Hoạt tính chống UT chỉ thể hiện ở các loại chất chuyển hóa chứa platin có trong phân huyết tương siêu lọc.

- Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Các dẫn chất platin thải trừ qua nước tiểu và qua phân với tỷ lệ tương ứng khoảng 54% và 2% trong vòng 5 ngày.

* Cơ chế tác dụng

- Oxaliptatin là một thuốc chống UT chứa platin, thuộc nhóm thuốc alkyl hóa. Các chất chuyển hóa chứa platin liên kết đồng hóa trị với các chuỗi base đặc hiệu của DNA tạo thành liên kết chéo với DNA ở cùng sợi (intrastrand) và đối sợi (interstrand). Các liên kết chéo này ức chế DNA sao chép và phiên mã. Oxaliptatin không có tính đặc hiệu đối với các pha của chu trình tế bào.

* Chỉ định

Oxaliptatin kết hợp với fluorouracil và leucovorin được dùng trong phác đồ điều trị hỗ trợ, tân bổ trợ UT đại – trực tràng.

Phối hợp fluorouracil, leucovorin và irinotecan điều trị UT trực tràng muộn tái phát hoặc tiến triển.

*** Cách dùng**

- Phác đồ phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin (FOLFOX 4) được dùng trong 2 ngày liên tục, nhắc lại sau 2 tuần:

+ Ngày 1: Oxaliplatin $85\text{mg}/\text{m}^2$ và leucovorin $200\text{mg}/\text{m}^2$ (pha loãng bằng dextrose 5%) dùng đồng thời, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Tiếp theo, fluorouracil $400\text{mg}/\text{m}^2$ tiêm trực tiếp tĩnh mạch trong 2 - 4 phút và sau đó truyền tĩnh mạch fluorouracil $600\text{mg}/\text{m}^2$ (pha loãng với 500ml dextrose 5%) trong 22 giờ.

+ Ngày 2: Leucovorin $200\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Tiếp theo, fluorouracil $400\text{mg}/\text{m}^2$ tiêm trực tiếp tĩnh mạch trong 2 – 4 phút sau đó truyền tĩnh mạch fluorouracil $600\text{mg}/\text{m}^2$ (pha loãng với 500ml dextrose 5%) trong 22 giờ.

*** Tai biến và độc tính**

- Thuốc có thể gây mệt mỏi, sốt, đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, buồn nôn và nôn, tiêu chảy, đau bụng, táo bón, chán ăn, viêm miệng, khó tiêu, rối loạn vị giác...

- Trên hệ tạo máu có thể gây thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính.

- Thuốc có thể làm tăng SGOT và SGPT, tăng bilirubin toàn phần, creatinin huyết thanh, mất nước, giảm kali huyết...

- Bệnh lý thần kinh ngoại biên (phụ thuộc liều: 76%, cấp: 64%, dai dẳng: 43%), đau lưng (11%), chuột rút (9%), đau khớp (7%). Các triệu chứng này xuất hiện trong vòng vài giờ cho đến 1 – 2 ngày khi dùng thuốc, có thể phục hồi được (trong vòng 14 ngày) và có thể tái phát ở những liều kế tiếp. Truyền tĩnh mạch calci gluconat và maginesi sulfat có thể làm giảm độc tính thần kinh.

*** Chống chỉ định**

- Mẫn cảm với oxaliplatin, các dẫn chất platin và bất kì thành phần nào của thuốc.

- Người mang thai, thời kỳ cho con bú. Suy thận nặng ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/phút}$).

Leucovorin (Calcium folinate)

*** Dược động học**

- Folinat calci được hấp thu tốt từ các liều uống hoặc tiêm bắp, được biến đổi nhanh thành các folat có hoạt tính sinh học. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của acid folinic đạt được khoảng 10 phút từ một liều tiêm tĩnh mạch, sinh khả dụng giống như với các liều tiêm bắp nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn.

- Folat được tập trung trong gan và dịch não tủy mặc dù được phân bố trong tất cả các mô của cơ thể, bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ vào phân.

*** Cơ chế tác dụng**

- Acid folinic là dẫn xuất 5-formyl của acid tetrahydrofolic, dạng có hoạt tính của acid folic. Acid folinic là một chất đối kháng hóa sinh và được dùng chủ yếu làm thuốc giải độc các thuốc đối kháng acid folic.

*** Chỉ định**

- Phòng và điều trị ngộ độc do các chất đối kháng acid folic, dùng phối hợp với fluorouracil trong điều trị UT đại – trực tràng.

- Phòng và điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ do thiếu folat trong quá trình điều trị một số thuốc như pyrimethamin, trimethoprim, sulfasalazin...

*** Cách dùng**

- Tiêm tĩnh mạch được tiến hành trong 5 đến 10 phút vì thuốc chứa calci; khi truyền tĩnh mạch tốc độ tối đa được khuyến cáo tương đương với acid folinic 160mg/phút.

- Liều uống không được lớn hơn 25 đến 50mg/lần vì sự hấp thu có thể bão hòa. Folinat natri được tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

*** Tai biến và độc tính**

- Thấp trên người, ngay cả khi dùng dài ngày:

- + Ít gặp: Phản ứng quá mẫn, kể cả phản vệ.

- + Hiếm gặp: Sốt, mất ngủ, tình trạng kích động, trầm cảm, rối loạn tiêu hóa.

- Chưa thấy trường hợp quá liều nào, kể cả khi dùng liều cao (chỉ có liều cần dùng cho cơ thể là được sử dụng, còn lại được thải trừ).

- * Chống chỉ định: Tiền sử quá mẫn với acid folinic hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Phụ lục 8

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

*(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu không cần
bí mật vô danh)*

Họ và tên đối tượng:

Tuổi :

Địa chỉ :

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy
cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu :

.....

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào
nghiên cứu này (đồng ý lấy máu/nước tiểu..... để xét nghiệm). Tôi xin tuân thủ
các quy định của nghiên cứu

Thanh Hóa, ngày tháng năm 201...

Họ tên của người làm chứng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Họ tên của Đối tượng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Phụ lục 9

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu cần phải bí mật vô danh)

Tôi,

Xác nhận rằng

- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu thực địa lâm sàng.....
.....tại
.....Phiên bản ICF
....., ngày/...../....., Trang), và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.

- Tôi đã có thời gian và cơ hội được cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

Có

Không

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này

Ký tên của người tham gia	Ngày / tháng / năm
Nếu cần,	
* Ghi rõ họ tên và chữ ký của người làm chứng	Ngày / tháng / năm
Ghi rõ họ tên và chữ ký của người hướng dẫn	Ngày / tháng / năm

Phụ lục 10

SỞ Y TẾ THANH HÓA
BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập- Tự do- Hạnh phúc

Số: 558/ BV- QĐ

Thanh Hóa, ngày 08 tháng 12 năm 2015

QUYẾT ĐỊNH

Về việc cho triển khai đề tài nghiên cứu khoa học

GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THANH HOÁ

- Căn cứ Luật Khoa học và Công nghệ đã được Quốc hội nước cộng hoà XHCN Việt Nam thông qua ngày 09/06/2000;
- Căn cứ chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn của Giám đốc Bệnh viện quy định trong “Quy chế Bệnh viện” ban hành kèm theo Quyết định số: 1895/BYT-QĐ ngày 19 tháng 9 năm 1997 của Bộ trưởng Bộ Y tế;
- Căn cứ Quyết định số: 326/BV – QĐ ngày 04 tháng 09 năm 2014 về việc kiện toàn HDKH – KT bệnh viện.
- Căn cứ biên bản Hội nghị Hội đồng khoa học kỹ thuật Bệnh viện ngày 18/11/2015;
- Xét đề nghị của Chủ tịch HDKH – KT Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hoá;

QUYẾT ĐỊNH

Điều 1: Đồng ý cho triển khai nghiên cứu đề tài:

“Nghiên cứu điều trị ung thư thực quản giai đoạn không mổ được bằng hóa xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX”

Thuộc chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

Chủ đề tài: BsCKI Nguyễn Quang Hưng, Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa

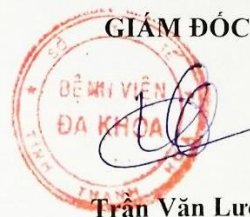
Điều 2: Chủ đề tài có trách nhiệm báo cáo kết quả và tiến độ nghiên cứu cho Hội đồng khoa học kỹ thuật. Nộp báo cáo hoàn thiện về thư ký Hội đồng khoa học đúng thời gian và quy định để đưa vào lưu trữ.

Điều 3: Trung tâm Ung bướu, các khoa, phòng liên quan và chủ đề tài có tên ở điều 1 chịu trách nhiệm thi hành quyết định này. ✓

Nơi nhận:

- Như điều 1.
- Sở Y tế (B/C)
- Lưu KHTH, HDKH

GIÁM ĐỐC



Trần Văn Lượng

Phụ lục 11
MỘT SỐ HÌNH ẢNH TỪ NGHIÊN CỨU

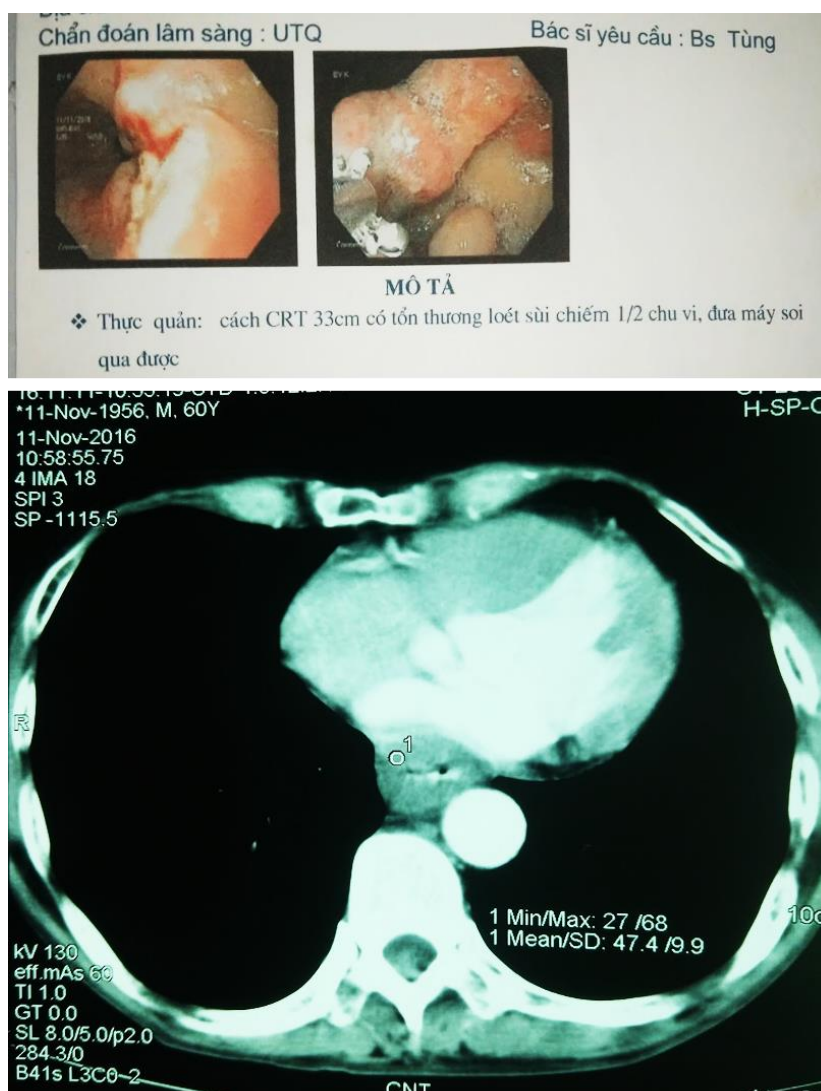
Bệnh nhân Tăng Hữu K, sinh năm 1956, nam, đ/c Hà Nội

Số hồ sơ: 16103418

Chẩn đoán: SCC, 1/3 dưới T3N1M0/Gout.

Điều trị phác đồ FOLFOX, đạt OS 16 tháng

Hình ảnh khối u TQ trên nội soi và MSCT.



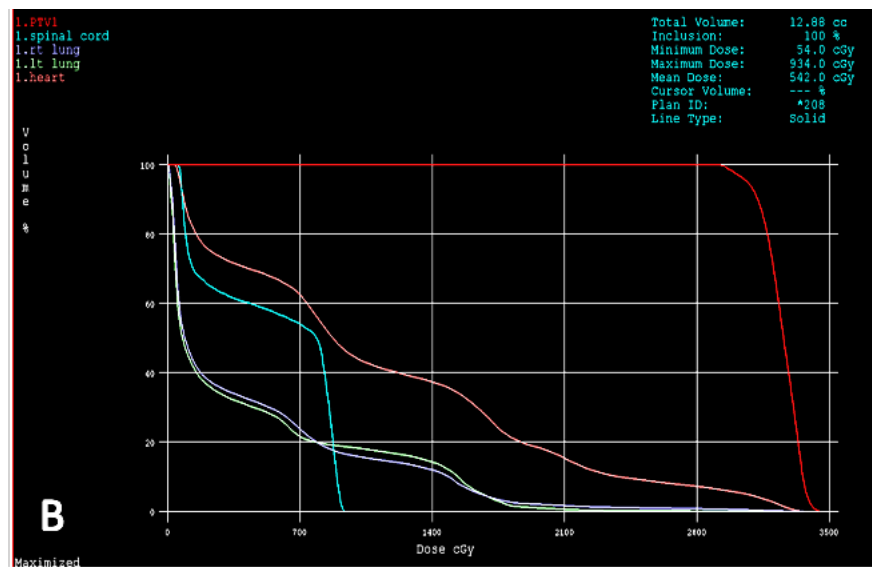
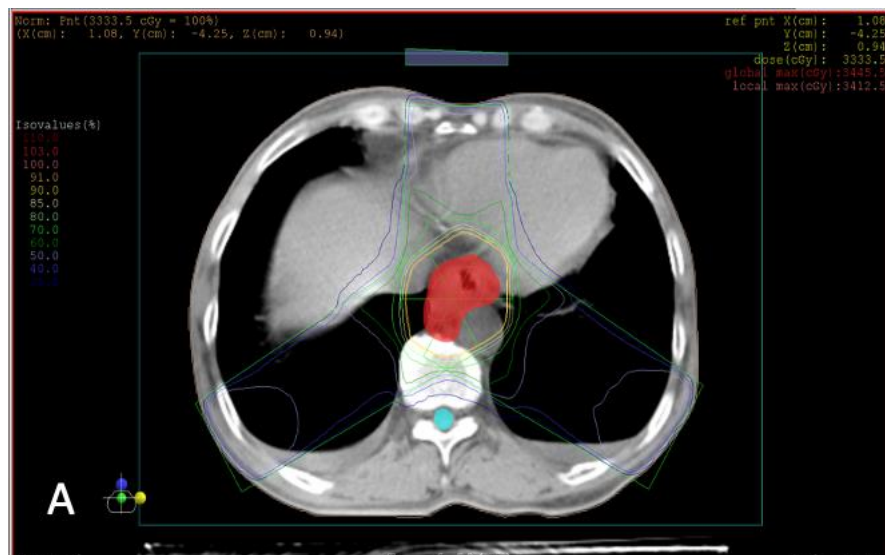
Bệnh nhân Lê Hải H, 1956, nam, đ/c Thanh Hoá

Số hồ sơ: 170309

Chẩn đoán: SCC, 1/3 dưới T3N1M0/THA,

Điều trị phác đồ CF, đạt OS 21 tháng

Hình ảnh lập kế hoạch với PTV, đường đồng liều, trường chiếu và biểu đồ DVH



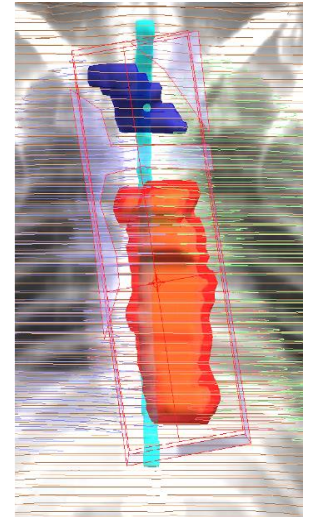
Bệnh nhân Lê Đình M, 1954, nam, đ/c Thanh Hoá,

Số hồ sơ: 170431

Chẩn đoán: SCC, 1/3 giữa T3N2M0,

Điều trị phác đồ FOLFOX; kết quả: OS 22 tháng, PFS 22 tháng

Hình ảnh 3D lập kế hoạch xạ trị



Hình ảnh điều trị cho bệnh nhân trên hệ thống máy gia tốc tuyến tính

