

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Ung thư thực quản (UTTQ) đứng hàng thứ 7 trong các loại bệnh ung thư về tỉ lệ mới mắc (604.000 ca mới) và đứng thứ 6 về tỉ lệ tử vong chung (544.000 ca tử vong) trong năm 2020. Khoảng 70% bệnh nhân ung thư thực quản là nam, tỉ lệ mới mắc và tỉ lệ tử vong ở nam gấp 2-3 lần so với nữ. Tỉ lệ mắc ung thư thực quản cao được ghi nhận ở Trung Quốc, Nam Phi, Đông Phi, các nước phía Nam của Châu Âu và vùng trung tâm phía Nam của Châu Á với tỉ lệ là 7-18/100.000 dân. Theo những số liệu ghi nhận ung thư tại Việt Nam năm 2020, ung thư thực quản xếp hàng thứ 4 trong bệnh ung thư đường tiêu hoá , sau ung thư dạ dày, ung thư trực tràng và ung thư đại tràng với 3.281 ca mắc mới và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư xếp hàng thứ 9 với 3.080 ca chiếm 2,5%.

Ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ bao gồm ung thư thực quản giai đoạn IIb đến IIIc, là những trường hợp ung thư thực quản có khối u (T) xâm lấn qua lớp cơ thực quản đến mô quanh thực quản (T3,T4) hoặc có di căn hạch vùng (N1-3). Điều trị UTTQ vẫn là một vấn đề khó khăn phức tạp, thường phối hợp 3 phương pháp: hóa trị, xạ trị và phẫu thuật phụ thuộc vào vị trí u, giai đoạn bệnh, thể trạng bệnh nhân.

Ở Nhật Bản, theo Hiệp Hội ung thư lâm sàng Nhật Bản hóa trị tân hỗ trợ với cisplatin cộng với 5-fluorouracil (FP) đã trở thành điều trị chuẩn mới đối với ung thư thực quản giai đoạn II hoặc III; còn khối u T4 và / hoặc di căn hạch M1 thì hóa xạ trị được xem là điều trị tiêu chuẩn. Tác giả Ui T và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu so sánh hiệu

quả việc sử dụng phác đồ hoá trị docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil và FP trước phẫu thuật cho thấy cải thiện đáng kể tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển và tỉ lệ sống còn toàn bộ ở nhóm điều trị với DCF ($p=0,013$, HR 0,473; $p=0,001$, HR 0,344).

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Hàn Thanh Bình cho thấy tỉ lệ sống 2 năm sau xạ trị đơn thuần là 9,33% , còn tác giả Nguyễn Đức Lợi ghi nhận tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau hoá xạ trị triệt để ở UTTQ giai đoạn III, IV là 31,1%, tỉ lệ sống còn 2 năm là 48,2%. Tương tự, tác giả Dương Thuỳ Linh báo cáo tỉ lệ đáp ứng sau hoá xạ trị đồng thời với FOLFOX là 56,2%, còn nghiên cứu của Phạm Đình Phúc là 33,3%. Các nghiên cứu này không đề cập đến tỉ lệ phẫu thuật sau điều trị hoá xạ trị.

Đối với ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ, hoá trị tân hỗ trợ cho tỉ lệ đáp ứng mô học như thế nào? các tác dụng không mong muốn (TDKMM) do hoá trị ra sao? và tỉ lệ phẫu thuật cắt bỏ được sau hoá trị tân hỗ trợ cũng như tỉ lệ sống còn sau mổ là bao nhiêu? Hiện nay, các nghiên cứu tại Việt Nam chỉ đánh giá hiệu quả của phẫu thuật đơn thuần, xạ trị đơn thuần, hoá xạ trị đồng thời triệt để đối với UTTQ giai đoạn tiến xa tại chỗ. Để hiểu rõ hơn về hiệu quả của hoá trị trước phẫu thuật đối với ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu sau:

1. Xác định tỉ lệ đáp ứng về hình ảnh học và mô học sau hoá trị tân hỗ trợ, tỉ lệ phẫu thuật cắt thực quản sau hoá trị tân hỗ trợ đối với ung thư thực quản tiến xa tại chỗ.
2. Đánh giá độc tính của hóa trị tân hỗ trợ trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ.

3. Đánh giá thời gian sống còn chung, sống còn không bệnh của bệnh nhân ung thư thực quản tiến xa tại chỗ sau hoá trị tân hỗ trợ.

2. Tính cấp thiết của đề tài

Nhiều nghiên cứu về điều trị ung thư thực quản tại Việt Nam đã được báo cáo, chủ yếu là phẫu thuật thực quản, xạ trị triệt để hay hoá xạ trị đồng thời điều trị ung thư thực quản giai đoạn II-III có thể phẫu thuật, nhưng còn thiếu những đề tài kết hợp nhiều phương pháp với nhau. Đề tài này chúng tôi thực hiện là thực sự cần thiết, trong một chừng mực kết quả nghiên cứu giúp đa dạng hoá kết quả điều trị ung thư thực quản tại Việt Nam cũng như của nhiều quốc gia, nhiều vùng trên thế giới.

3. Những đóng góp mới của luận án

Luận án đã cung cấp kết quả khả quan về tỉ lệ đáp ứng ở những bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ sau hoá trị tân hỗ trợ phác đồ DCX/DCF có độ dung nạp tốt, tàn tỉ lệ phẫu thuật cắt u thực quản, biến chứng phẫu thuật thấp.

4. Bố cục luận án

Luận án gồm 129 trang: phần Đặt vấn đề 3 trang, Tổng quan tài liệu 33 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 25 trang, Kết quả nghiên cứu 32 trang, Bàn luận 30 trang, Kết luận và Kiến nghị 2 trang. Có 69 bảng, 14 biểu đồ, 23 hình và 146 tài liệu tham khảo (14 tiếng Việt và 132 tiếng Anh).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. UNG THUR THỰC QUẢN

1.1.1. Dịch tế học

Ung thư thực quản (UTTQ) đứng thứ 7 trong các loại ung thư thường gặp (604.000 trường hợp) và đứng thứ 6 trong các nguyên nhân gây tử vong (544.000 trường hợp) do ung thư trên toàn thế giới. Ung thư thực quản đứng thứ 7 trong số các ung thư gây tử vong hàng đầu ở nam giới tại Hoa Kỳ chiếm tỉ lệ 4%.

Tại Việt Nam, xuất độ ung thư thực quản ngày càng gia tăng. Theo Globocan 2020, ung thư thực quản đứng hàng thứ 14 trong các bệnh ung thư thường gặp nhất chiếm 1,8% với 3281 trường hợp mới, và đứng hàng thứ 9 về tử vong do bệnh ung thư chiếm 2,5% với 3080 trường hợp.

1.1.2. Điều Trị

1.1.2.1. Phẫu thuật

1.1.2.2. Ung thư thực quản ngực

Phẫu thuật cắt thực quản, phẫu thuật cắt thực quản theo Ivor-Lewis (nội soi ngực) và phẫu thuật cắt bỏ thực quản ba trường mô là những phẫu thuật thực quản thường được thực hiện nhất ở Bắc Mỹ, trong khi phẫu thuật cắt bỏ thực quản và nạo hạch (ba trường mô) mở rộng thường được thực hiện ở châu Á.

Phẫu thuật cắt thực quản qua khe hoành có thể được thực hiện để điều trị ung thư thực quản cổ, ngực và thực quản tâm vị.

1.1.2.3. Ung thư thực quản 1/3 dưới - tâm vị

Ung thư thực quản tại chỗ nối thực quản dạ dày hoặc thực quản đoạn bụng đều được phẫu thuật bằng cách cắt bỏ thực quản cùng một phần dạ dày hoặc cắt dạ dày mở rộng, có hoặc không cắt bỏ thực quản

đoạn ngực. Phương pháp này không được áp dụng đối với các u thực quản 1/3 dưới do khó khăn trong việc đảm bảo biên phẫu thuật ở thực quản an toàn.

1.1.3. Hoá trị

Mục tiêu của hóa trị ở bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa trên tiên triển là giảm nhanh các triệu chứng (bao gồm triệu chứng nuốt nghẹn do u), cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống. Trong một phân tích gộp từ ba nghiên cứu so sánh hóa trị với chăm sóc giảm nhẹ, kết quả cho thấy có một lợi ích đáng kể về sống còn toàn bộ ở nhóm bệnh nhân được hóa trị so với nhóm bệnh nhân chỉ được chăm sóc giảm nhẹ, chính vì thế có sự cải thiện trung vị sống còn 4,3 tháng đến 11 tháng.

Bên cạnh đó, hiệu quả của hoá trị tân hỗ trợ còn phụ thuộc vào chọn lựa phác đồ hoá trị.

1.1.3.1. Hoá trị đơn chất

Hóa trị đơn chất là một lựa chọn thích hợp cho những bệnh nhân già yếu hoặc người lớn tuổi, nhiều bệnh lý mạn tính đi kèm. Trong nhiều nghiên cứu, hoá trị đơn chất với paclitaxel hoặc docetaxel có tỷ lệ đáp ứng từ 15% đến 24%; tỷ lệ đáp ứng khi hoá trị bằng irinotecan lần lượt là 14% và 20%.

Một số loại fluoropyrimidine đường uống hiện có, đang được sử dụng như hoá trị đơn chất cho tỷ lệ đáp ứng cao (41%), nhưng trung vị sống còn không vượt quá chín tháng trong hầu hết các báo cáo. Các nghiên cứu pha III đã chứng minh sự tương đương giữa 5-FU tiêm truyền, capecitabine và S-1.

1.1.3.2. Hoá trị kết hợp (bộ đôi, bộ ba)

Hoá trị kết hợp cho kết quả đáp ứng cao hơn ở bệnh nhân ung thư thực quản tiến triển (tỷ lệ đáp ứng lên đến 65 %) được báo cáo trong các thử nghiệm pha II. Mặc dù vậy, thời gian đáp ứng và sống còn so với hoá trị đơn chất vẫn không xác định chắc chắn.

- Cisplatin - capecitabine : Capecitabine là một fluoropyrimidine đường uống . Capecitabine cho hiệu quả tương đương khi thay thế cho FU truyền được so sánh trực tiếp trong hai thử nghiệm ngẫu nhiên. Một phân tích gộp của hai thử nghiệm này đã kết luận rằng, cisplatin - capecitabine có tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ sống còn toàn bộ tốt hơn .
- Phác đồ docetaxel: được sử dụng ở hầu hết các bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày, thực quản dạ dày tiến triển và ung thư thực quản tế bào gai, bao gồm các phác đồ DCF/DCX (docetaxel-cisplatin-FU/ capecitabine).
- Phác đồ Docetaxel, cisplatin, và fluorouracil (DCF) cải biên hoặc TCF được so sánh với cisplatin - FU trong thử nghiệm đa quốc gia TAX-325, trong đó 457 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị. Nhóm hoá trị có docetaxel có tỷ lệ đáp ứng cao hơn (37% so với 25%), thời gian u tiến triển (5,6 tháng so với 3,7 tháng) và tỷ lệ sống còn tại thời điểm 2 năm (18% so với 9%).
- Về độc tính tiêu chảy độ 3-4 ở nhóm có Docetaxel cao hơn (20% so với 8%), giảm bạch cầu trung tính cũng gặp nhiều hơn (30% so với 14 %). Tuy nhiên, vai trò của cisplatin vẫn chưa chắc chắn. Kết quả tương tự (tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 38%, trung vị sống còn 9,5 tháng) được báo cáo khi kết hợp docetaxel và FU truyền mà không có cisplatin.

- Phác đồ DCF cải biên cho hiệu quả tương tự và khả năng dung nạp được cải thiện. Trong một so sánh ngẫu nhiên giữa DCF cải biên (không sử dụng G-CSF) so với DCF tiêu chuẩn (có sử dụng G-CSF) ở 85 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày di căn, DCF cải biên có hiệu quả hơn (trung vị sống còn toàn bộ 18,8 tháng so với 12,6 tháng) và không sử dụng G-CSF ghi nhận ít độc tính hơn.

1.1.3.3. Liệu pháp miễn dịch và nhắm trúng đích

- ❖ PDL1: Pembrolizumab là một kháng thể đơn dòng, được dùng trong điều trị ung thư thực quản tiến triển có biểu hiện PD-L1 hoặc dMMR (mismatch repair deficient).
- ❖ Kháng EGFR
- ❖ Ức chế Her2: Khuyến cáo sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích ức chế Her-2 ở những bệnh nhân ung thư tế bào tuyến, có Her2(3+) hoặc có FISH(+)/ Her2 (2+).

1.1.4. Xạ trị

Xạ trị là phương pháp điều trị có vai trò quan trọng trong điều trị ung thư thực quản, với chỉ định điều trị triệt để và chỉ định điều trị trước phẫu thuật. Hoá xạ đồng thời triệt để có hiệu quả cải thiện sống còn toàn bộ ở một số ít bệnh nhân. Những bệnh nhân được can thiệp điều trị trước mổ, hóa xạ trị cải thiện tỷ lệ biên an toàn (R0) sau phẫu thuật, đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn và kéo dài thời gian sống còn toàn bộ.

Tại Việt Nam, tác giả Nguyễn Thị Hà đã báo cáo kết quả hoá xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 giữa – dưới giai đoạn II-III với phác đồ hoá trị Paclitaxel- Carboplatin kết hợp liệu xạ trị 41,4Gy/23Fx và phẫu thuật cho tỉ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR) là 43,2%. Và trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Như An cho thấy tỉ lệ phẫu

thuật của ung thư thực quản 1/3 giữa – dưới giai đoạn II-III sau hoá xạ trị tiền phẫu là 68,8%, tỉ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR) là 45,5%, và tỉ lệ R0 là 100%.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu can thiệp không nhóm chứng

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh: bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn IIb-IVa theo phân độ AJCC 8th, không có di căn xa (có bằng chứng giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến hoặc ung thư biểu mô tế bào gai) trên 18 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu, chỉ số tổng trạng từ 0-1 theo thang điểm ECOG.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có chống chỉ định hoá trị, chỉ số tổng trạng từ 3-4 theo thang điểm ECOG, có các bệnh đồng mắc không kiểm soát được: tình trạng nhiễm trùng đang xảy ra hoặc hoạt động, đái tháo đường không kiểm soát được, suy tim sung huyết có triệu chứng, bệnh phổi mô kẽ hoạt động, các bệnh lý đường ruột mạn tính nghiêm trọng gây tiêu chảy, viêm gan hay suy thận nặng hoặc bệnh lý tâm thần hay tình trạng xã hội làm hạn chế việc tuân thủ yêu cầu của nghiên cứu, tăng nguy biến chứng, phụ nữ có thai hoặc cho con bú, có ASA-PS \geq 3.

2.2. Cỡ mẫu và phương pháp nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính là 81 bệnh nhân. Các đặc điểm liên quan đến người bệnh, đặc điểm khối u nguyên phát và đặc điểm điều trị là các biến số chính được thu thập. Bên cạnh các biến số chính, các biến số

phụ thuộc sẽ được thống kê thành ba nhóm số liệu chính để đáp ứng 3 mục tiêu chính của nghiên cứu.

2.3. Quy trình nghiên cứu

Sau khi hội chẩn, bệnh nhân có chỉ định hóa trị được hẹn khám và làm hồ sơ tại phòng khám Ung bướu.

Bác sĩ điều trị: khám lâm sàng, chỉ định cận lâm sàng, khám chuyên khoa (nếu cần), đánh giá giai đoạn bệnh, chỉ định phác đồ điều trị phù hợp với biên bản hội chẩn (DCX, DCF – nếu nuốt nghẹn độ 2,3), giải thích chi phí, hẹn ngày hóa trị dự kiến.

Bác sĩ ghi nhận và xử trí các tác dụng không mong muốn của hoá trị (TDKMM)

Sau hoá trị 3-6 chu kỳ, bệnh nhân được thăm khám và chỉ định xét nghiệm, bao gồm xét nghiệm huyết học, chức năng gan thận, CT ngực bụng và nội soi thực quản dạ dày không sinh thiết để đánh giá đáp ứng của hoá trị tân hỗ trợ. Bệnh nhân được hội chẩn chuyên khoa Ung Bướu và Ngoại Tiêu hoá:

- Những trường hợp có chỉ định mổ và được bệnh nhân đồng thuận, chúng tôi thực hiện kỹ thuật mổ 3 trường mổ: ngực, bụng và cổ.
- Bệnh nhân không có chỉ định can thiệp phẫu thuật, không đồng ý mổ và có chỉ định xạ trị được hẹn khám và làm hồ sơ xạ trị.

2.4. Phương pháp phân tích số liệu

- Các dữ liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án sẽ được mã hoá trong phần mềm Excel và SPSS 22.0. Chúng tôi chọn ngưỡng sai lầm $\alpha = 0,05$ trong các trường hợp so sánh và ước lượng, giá trị $p \leq 0,05$ được xem như có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi dùng đường cong Kaplan-Meier để ước lượng sống còn của các bệnh nhân.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 22/07/2019 đến 31/12/2020 chúng tôi đã thực hiện hoá trị tân hỗ trợ cho 112 trường hợp ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Chợ Rẫy.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi trung bình của bệnh nhân là $61,1 \pm 6,9$ (thấp nhất 43 tuổi, cao nhất 80 tuổi). Trong đó có 62 bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm 55,3%. Tỷ số nam:nữ là 111:1.

Tất cả bệnh nhân có triệu chứng nuốt nghẹn, trong đó 41 bệnh nhân (36,6%) có cả hai triệu chứng nuốt nghẹn và sụt cân.

Những bệnh nhân trong nghiên cứu có chỉ số tổng trạng (ECOG) 0-1, trong đó 36 bệnh nhân (32,1%) được đánh giá ECOG 0, 67,9% bệnh nhân có ECOG 1.

3.1.2. Đặc điểm khối u nguyên phát

Hơn 50% bệnh nhân được chẩn đoán u thực quản 1/3 giữa, còn lại là u thực quản 1/3 trên (10,7%) và u thực quản 1/3 dưới-tâm vị (38,4%). Tất cả bệnh nhân đều có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tế bào gai. Phần lớn bệnh nhân trước hoá trị là giai đoạn IVa (65,2%), giai đoạn III (33,9%).

3.1.3. Đặc điểm hoá trị

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng phác đồ hoá trị DCX chiếm 93,8%, chỉ có 6,2% bệnh nhân đã được hoá trị phác đồ DCF do triệu chứng nuốt nghẹn quá nhiều, không thể uống thuốc được.

3.1.4. Đặc điểm phẫu thuật

Phẫu thuật cắt u thực quản là phẫu thuật khó và phức tạp, thời gian nằm viện trung bình 20 ngày, thời gian phẫu thuật thì ngược là 174 phút,

thời gian mổ trung bình là 421 phút (7 giờ). Thời gian chuẩn bị trước mổ trung bình là 7 ngày.

Trong các biến chứng sau phẫu thuật, khàn tiếng sớm do tổn thương thần kinh quặt ngược thường gặp chiếm 31,9% (22/69 bệnh nhân), 9 trường hợp rò miệng nối sớm chiếm 13%, 6 trường hợp tụ dịch vết mổ chiếm tỉ lệ 8,7%, 5 trường hợp viêm phổi sau mổ chiếm 7,2%, 4 trường hợp tràn khí dưới da chiếm 5,8%, 2 trường hợp hẹp miệng nối chiếm 2,9%, 1 trường hợp rò đường chấp và 1 trường hợp nhiễm trùng vết mổ chiếm 1,4%. Không ghi nhận chảy máu sau mổ, bung thành bụng, thoát vị vết mổ, tràn khí sau mổ, nhiễm trùng tiểu và tử vong chu phẫu.

3.1.5. Đặc điểm xạ trị

Có 24 bệnh nhân sau hoá trị được chuyển sang xạ trị khi bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật hoặc u đáp ứng kém với hoá trị tân hỗ trợ không thể phẫu thuật sau hoá trị.

Tác dụng không mong muốn trong quá trình thực hiện xạ trị chủ yếu là độ I, viêm phổi do xạ trị và viêm da do xạ chiếm 79,2%, viêm thực quản do xạ chiếm 54,2%. Những bệnh nhân này chỉ cần điều trị triệu chứng, không cần điều trị đặc hiệu, không làm ảnh hưởng điều trị.

3.2. TỈ LỆ ĐÁP ỨNG SAU HOÁ TRỊ TÂN HỖ TRỢ

3.2.1. Tỉ lệ đáp ứng sau hoá trị tân hỗ trợ

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều là giai đoạn tiến xa tại chỗ (giai đoạn IIb-IVa), có chỉ định hoá trị tân hỗ trợ. Có 110 (98,2%) bệnh nhân ở giai đoạn T3-T4 tại thời điểm chẩn đoán. Sau hoá trị tân hỗ trợ, có 1 (0,9%) bệnh nhân T3 chuyển T1, 25 (22,3%) bệnh nhân T3 chuyển T2; đối với u T4, có 4 (3,6%) bệnh nhân chuyển T1, 41 (36,6%) bệnh nhân chuyển T2, 20 (17,9%) bệnh nhân chuyển T3.

Phần lớn bệnh nhân có đáp ứng với hoá trị được chuyển sang phẫu thuật cắt u thực quản, trong đó bệnh nhân đáp ứng 1 phần chiếm 88,4% (99 bệnh nhân), bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm 4,5%, còn khoảng 7,1% bệnh nhân đáp ứng kém với hoá trị.

Kết quả sau hoá trị tân hỗ trợ cho thấy số bệnh nhân giai đoạn II tăng lên 80,4%, giai đoạn I là 5,4%, số bệnh nhân giai đoạn III giảm còn 8,9%, giai đoạn IVa là 5,4%.

3.2.2. Tỷ lệ phẫu thuật sau hoá trị tân hỗ trợ

Trong nghiên cứu, tỉ lệ phẫu thuật cắt thực quản nội soi sau hoá trị tân hỗ trợ là 69 bệnh nhân chiếm 61,6%.

Chúng tôi ghi nhận được trước mổ chủ yếu là giai đoạn II là 55 bệnh nhân chiếm 79,7%; còn giai đoạn sau mổ ghi nhận được 14 bệnh nhân giai đoạn 0 chiếm 20,3%, 11 bệnh nhân giai đoạn I chiếm 15,9%, 21 bệnh nhân giai đoạn II chiếm 30,4%, 14 bệnh nhân giai đoạn III chiếm 20,3%,

Bên cạnh đó, chúng tôi có đánh giá đáp ứng mô học thông qua kết quả giải phẫu bệnh sau mổ. Tỷ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn được ghi nhận ở 18 trường hợp chiếm 26,1%. Có 67/69 bệnh nhân chiếm 97,1% đã phẫu thuật cắt được u đã được hoá trị tân hỗ trợ với phác đồ DCX, và 2/69 bệnh nhân đã hoá trị với phác đồ DCF chiếm 3%.

3.3. ĐỘC TÍNH CỦA HOÁ TRỊ TÂN HỖ TRỢ

Về độc tính hoá trị trên hệ tạo máu (bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu) chúng tôi ghi nhận phần lớn trường hợp là bình thường (>80%). Huyết sắc tố giảm độ I-II chiếm 75,9%. Độc tính độ III-IV chúng tôi chỉ ghi nhận được 3 bệnh nhân giảm bạch cầu (2,7%), 9 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt (8%), 4 bệnh nhân giảm huyết sắc tố (3,6%). Trong nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào bị sốt giảm bạch

cầu do hoá trị. Ngoài ra, hoá trị còn gây ra tác dụng ngoại ý khác trên các cơ quan như da niêm, hệ tiêu hoá. Độc tính ghi nhận được như hội chứng bàn tay chân chiếm 67%, buồn nôn chiếm 78,6%, nôn chiếm 70%, viêm miệng 56,2% và rụng tóc chiếm 67%. Tương tự độc tính trên gan thận, các tác dụng ngoại ý trên da, hệ tiêu hoá không ghi nhận độ III-IV do hoá trị.

3.4. TỈ LỆ SỐNG CÒN CHUNG VÀ SỐNG CÒN KHÔNG BỆNH TIẾN TRIỂN

3.4.1. Tỉ lệ tiến triển di căn/ tái phát sau điều trị

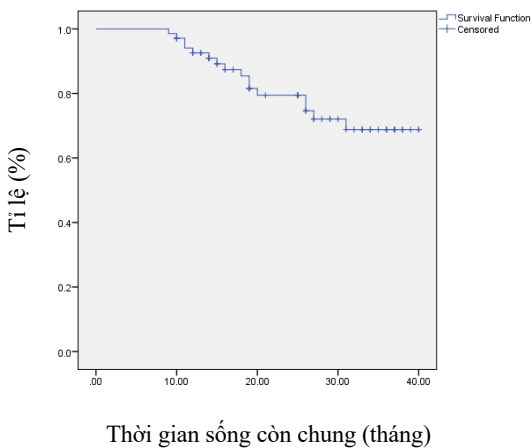
Trong quá trình theo dõi bệnh, chúng tôi ghi nhận được 47/112 trường hợp tiến triển di căn xa và tái phát sau điều trị chiếm 41,9%.

Trong nghiên cứu có 47 bệnh nhân ghi nhận u tái phát tại chỗ hoặc tiến triển di căn xa chiếm 41,9%. Trong 47 bệnh nhân này có 42 bệnh nhân đã chết chiếm 89,4%, những bệnh nhân này chỉ có 20 bệnh nhân đồng ý điều trị đặc hiệu sau tái phát, còn 27 bệnh nhân tái phát không tiếp tục điều trị.

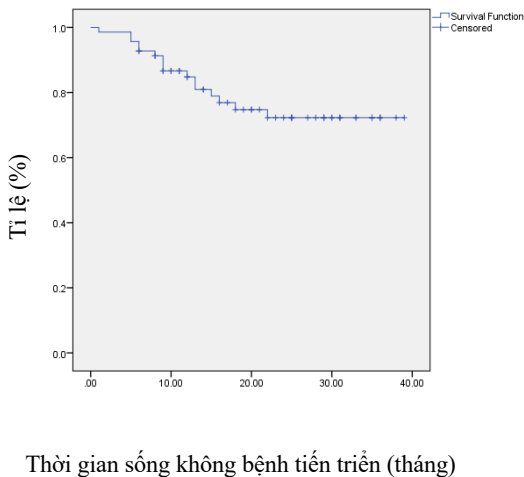
3.4.2. Tỉ lệ sống còn nhóm bệnh nhân phẫu thuật sau hoá trị tân hỗ trợ

Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier, chúng tôi ước lượng:

- Tỉ lệ sống không bệnh tiến triển của bệnh nhân tại thời điểm 1 năm là 92,5%, tại thời điểm 2 năm là 79,4%, tại thời điểm 3 năm là 68,8%.



Biểu đồ 3.1. Biểu đồ Kaplan Meier ước lượng tỉ lệ sống còn chung nhóm hoá trị có phẫu thuật



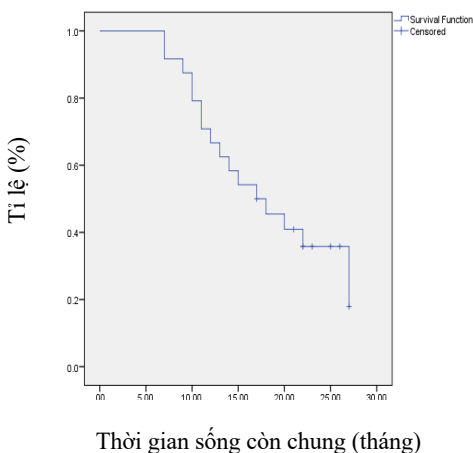
Biểu đồ 3.2. Biểu đồ Kaplan Meier ước lượng tỉ lệ sống không bệnh tiến triển nhóm hoá trị có phẫu thuật

- Tỷ lệ sống không bệnh tiến triển của bệnh nhân tại thời điểm 1 năm là 84,8%, tại thời điểm 2 năm là 72,2%, tại thời điểm 3 năm là 62,7%.

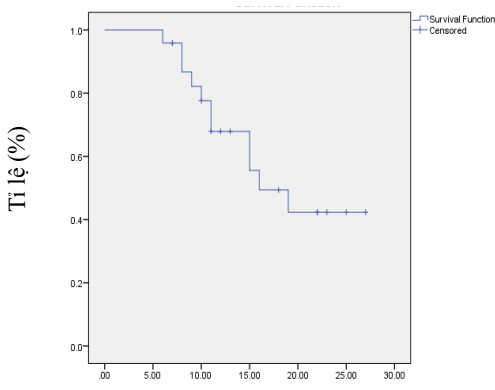
3.4.3. Tỷ lệ sống còn nhóm bệnh nhân xạ trị sau hoá trị tân hỗ trợ

Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier, chúng tôi ước lượng tỷ lệ sống còn chung nhóm bệnh nhân xạ trị sau hoá trị tân hỗ trợ tại thời điểm 1 năm là 70,8%, tại thời điểm 2 năm là 45,5% (Biểu đồ 3.3).

Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier, chúng tôi ước lượng tỷ lệ sống còn chung nhóm bệnh nhân xạ trị sau hoá trị tân hỗ trợ tại thời điểm 1 năm là 67,9%, tại thời điểm 2 năm là 42,3% (Biểu đồ 3.4).



Biểu đồ 3.3. Biểu đồ Kaplan Meier ước lượng tỷ lệ sống còn chung nhóm xạ trị sau hoá trị tân hỗ trợ



Thời gian sống không bệnh tiến triển (tháng)

Biểu đồ 3.4. Biểu đồ Kaplan Meier ước lượng tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển nhóm xạ trị sau hoá trị tân hỗ trợ

Trong quá trình xạ trị, bệnh nhân được xạ trị ở 2 mức liều là 50Gy (83,3%) và 50,4Gy (16,7%). Khi dùng các phép kiểm phân tích cho thấy tỉ lệ sống còn của nhóm bệnh nhân xạ trị sau hoá trị tân hỗ trợ không liên quan đến liều xạ trị ($p=0,091$).

3.4.4. Tỉ lệ sống còn theo nhóm điều trị

Khi phân tích tỉ lệ sống còn chung và tỉ lệ sống không bệnh tiến triển giữa các nhóm điều trị UTTQ bao gồm hoá trị đơn thuần, hoá trị và xạ trị và hoá trị kết hợp phẫu thuật cắt u cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa khi sử dụng log rank test ($p < 0,001$). Điều này có nghĩa tỉ lệ sống còn chung và tỉ lệ sống không bệnh tiến triển cao hơn ở nhóm bệnh nhân UTTQ hoá trị được mổ so với nhóm hoá trị không phẫu thuật, và xạ trị sau hoá trị trên bệnh nhân UTTQ giúp cải thiện tỉ lệ

sống còn chung cũng như tỉ lệ sống không bệnh tiến triển so với nhóm bệnh nhân chỉ hoá trị tân hỗ trợ đơn thuần

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Liệu pháp hoá trị tân hỗ trợ kết hợp phẫu thuật đã cho thấy nhiều kết quả đáng mong đợi, và một số nghiên cứu cho thấy tăng tỉ lệ sống còn, thời sống không bệnh tiến triển và giảm tỉ lệ tái phát. Là một giải pháp thay thế cho việc cắt bỏ để điều trị khu trú ung thư thực quản, ngày càng có nhiều bằng chứng ủng hộ hóa trị tân hỗ trợ với những lợi ích tiềm năng là tăng khả năng điều trị khỏi bằng cách giảm kích thước khối u, loại bỏ các tổn thương vi thể và cải thiện sống còn. Đồng thời, hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật đã không chứng minh được hiệu quả về sống còn rõ ràng so với nhóm bệnh nhân ung thư thực quản chỉ phẫu thuật đơn thuần.

Tại Trung Tâm Ung Bướu - Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi thực hiện hoá trị tân hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến xa trị chỗ từ năm 2016. Trong thời gian 22/07/2019 đến 30/12/2020, chúng tôi thực hiện 112 trường hợp hoá trị ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ.

4.1. TỈ LỆ ĐÁP ỨNG SAU HÓA TRỊ TÂN HỖ TRỢ

CT scan và siêu âm nội soi cho thấy hình ảnh đáp ứng điều trị là giảm kích thước thành thực quản và hạch, tuy nhiên khó phân biệt mô xơ với u còn lại.

4.1.1. Tỉ lệ đáp ứng sau hoá trị tân hỗ trợ

Nhìn chung, tỉ lệ đáp ứng sau hoá trị tân hỗ trợ cao, thường trên 60%. Kết quả của chúng tôi có cao hơn kết quả của các tác giả khác, nguyên nhân là chúng tôi hoá trị ít nhất 3 chu kỳ chiếm 52,7%, còn lại

là 4-6 chu kỳ chiếm 47,3%; trong khi các tác giả khác chỉ hoá trị tân hỗ trợ từ 2-3 chu kỳ.

Nhóm bệnh nhân được phẫu thuật sau hoá trị tân hỗ trợ, kết quả của chúng tôi là giai đoạn II-III chiếm 56,5%, tương tự tác giả Ui T là 58%. Điều này chứng tỏ hiệu quả của hoá trị tân hỗ trợ trong việc giảm giai đoạn bệnh của UTTQ tăng khả năng phẫu thuật cắt được u.

Bảng 4.1. Tỷ lệ đáp ứng sau hoá trị tân hỗ trợ

Tác giả	n	Tỷ lệ đáp ứng (%)
Yokota	16	62,5
Matsumoto	55	70,9
Ui T	38	63,2
Chúng tôi	112	92,9

4.1.2. Tỷ lệ phẫu thuật được sau hoá trị tân hỗ trợ

Số liệu của các tác giả khác cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ung thư thực quản phẫu thuật được sau hoá trị tân hỗ trợ thay đổi 22,8% - 94,5% (bảng 4.2). Tỷ lệ đạt được R0 thay đổi 80% - 98%.

Tỷ lệ phẫu thuật sau hoá trị tân hỗ trợ của chúng tôi là 61,6%; nằm trong tỷ lệ thay đổi của các tác giả khác. Tỷ lệ này thấp hơn các tác giả Ui T, Hara, Matsumoto, Yokota có phần vì bị ảnh hưởng bởi quyết định của bệnh nhân (bệnh nhân lẽ ra có thể phẫu thuật được nhưng từ chối phẫu thuật, phải chuyển xạ trị). Những trường hợp được phẫu thuật của chúng tôi đều đạt biên phẫu thuật R0 (100%) dù trước hoá trị tất cả bệnh nhân đều ở giai đoạn III-IVa, điều này gián tiếp nói lên vai trò của hoá trị tân hỗ trợ trong việc thu nhỏ tổn thương, giảm giai

đoạn bệnh, tăng khả năng đưa nguyên tắc cắt bỏ về mặt ung thư học cho UTTQ.

Bảng 4.2. Tỷ lệ phẫu thuật sau hoá trị tân hỗ trợ theo tác giả

Tác giả	n	Tỷ lệ phẫu thuật được (%)	Tỷ lệ R0/R1(%)	
			R0	R1
Matsumoto	55	94,5	90,4	9,6
Hara	42	98	98	2
Ui T	38	97	79	21
Yokota	16	75	83,4	8,3
Huang Z	16	22,8	94,9	-
Chúng tôi	112	61,6	100	-

4.1.3. Tỷ lệ đáp ứng mô học sau hoá trị tân hỗ trợ

Tỷ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn của chúng tôi là 26,1 %, tương tự các tác giả Ui T, Watanabe. Điều này một lần nữa chứng minh lợi ích của hoá trị tân hỗ trợ, bên cạnh làm tăng tỷ lệ phẫu thuật cắt u và tỷ lệ R0 sau phẫu thuật còn giúp đạt tỷ lệ đáp ứng mô học cao, đặc biệt tỷ lệ đạt đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR) hơn 10%.

Bảng 4.3. Tỷ lệ đáp ứng mô học sau hoá trị tân hỗ trợ theo tác giả

Tác giả	n	Tỷ lệ đáp ứng mô học (%)	Tỷ lệ đạt pCR
			(%)
Ui T	38	63	13,1
Matsumoto	55	45,1	7,8

Watanabe	51	60,8	11,1
Chúng tôi	112	45,5	26,1

4.2. ĐỘ TÍNH CỦA HÓA TRỊ TÂN HỖ TRỢ

4.2.1. Tác dụng ngoại ý do hoá trị trên hệ tạo máu

Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ giảm bạch cầu hạt là 8%, thấp hơn các tác giả khác, có thể do chúng tôi sử dụng capecitabine viên uống thay thế 5FU truyền tĩnh mạch, thuốc uống dung nạp tốt, bệnh nhân không phải truyền 5-FU dài ngày nên hạn chế tác dụng ngoại ý.

4.2.2. Tác dụng ngoại ý của hoá trị trên các hệ cơ quan khác

Chúng tôi ghi nhận buồn nôn chiếm 86,6%, nôn ói chiếm 74,1%, viêm miệng 58%, tiêu chảy 35,7%. Số liệu của tác giả trong nước Nguyễn Đức Lợi cũng tương tự chúng tôi, không ghi nhận tác dụng ngoại ý độ 3,4.

4.3. TỈ LỆ SỐNG CÒN VÀ SỐNG KHÔNG BỆNH TIẾN TRIỂN SAU HOÁ TRỊ TÂN HỖ TRỢ

4.3.1. Tỉ lệ tiến triển di căn

Tỉ lệ di căn xa trong nghiên cứu của chúng tôi là 25%. Kết quả này tương tự với các tác giả Shapiro (39%), Mariette (25,6%).

4.3.2. Tỉ lệ sống còn sau phẫu thuật.

Bảng 4.4. Thời gian sống ước lượng sau hoá trị tân hỗ trợ

Tác giả	n	Thời gian sống còn chung (tháng)	Thời gian sống không bệnh tiến triển (tháng)
Yokota	16	35,9	15,7

Chúng tôi	112	27,6	24,8
-----------	-----	------	------

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian sống còn chung và thời gian sống không bệnh tiến triển của chúng tôi tương tự tác giả Yokota. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận kết quả tỉ lệ sống còn chung ở nhóm phẫu thuật sau hoá trị 1 năm là 92,5%, 2 năm là 79,4%. Khi so sánh với các nghiên cứu về phẫu thuật ung thư thực quản đơn thuần thì kết quả của chúng tôi cao hơn, cụ thể tác giả Phạm Đức Huân, Triệu Triều Dương báo cáo tỉ lệ sống còn chung 1 năm lần lượt là 70%, 64,2%; và 2 năm lần lượt là 47%, 52,9%.

Bên cạnh đó, khi so sánh với kết quả của các nghiên cứu về hoá trị tân hỗ trợ ung thư thực quản, tỉ lệ sống còn tại thời điểm 1 năm của chúng tôi tương tự tác giả Yokota, Nomura, đều trên 90%; và tương tự với tỉ lệ sống còn chung tại thời điểm 2 năm trên 70%. (bảng 4.5).

Bảng 4.5. Tỉ lệ sống còn toàn bộ sau phẫu thuật có hoá trị tân hỗ trợ

Tác giả	Tỉ lệ sống còn chung sau phẫu thuật (%)	
	1 năm	2 năm
Yokota	90	-
Yamashita	76,7	-
Nomura	93,1	85,4

Chúng tôi 92,5 79,4

Tương tự, kết quả nghiên cứu về tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển của nhóm phẫu thuật sau hoá trị tân hỗ trợ 1 năm là 69,8%, 2 năm là 55,6%, tương tự tác giả Nomura là 71,1%, 51,8%.

Bảng 4.6. Tỉ lệ sống còn chung ở nhóm hoá-xạ trị

Tác giả	Tỉ lệ sống còn chung (%)		
	12 tháng	18 tháng	24 tháng
Nguyễn Đức Lợi	92,7	67,6	48,2
Hàn Thanh Bình	20,9	-	9,3
Chúng tôi	70,8	-	45,5

Chúng tôi có tỉ lệ sống còn chung của nhóm bệnh nhân được xạ trị sau hoá trị tương đương kết quả hoá xạ đồng thời của tác giả Nguyễn Đức Lợi và thời gian sống còn trung bình ở nhóm bệnh nhân hoá xạ trị của chúng tôi là 18 tháng, thấp hơn so với tác giả Nguyễn Đức Lợi là 23,9 tháng, có thể do số lượng bệnh nhân ít, thời gian theo dõi ngắn. Nghiên cứu của tác giả Hàn Thanh Bình có tỉ lệ sống còn thấp hơn có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu chỉ có xạ trị triệt để đơn thuần.

CHƯƠNG 5: KẾT LUẬN

Qua 112 trường hợp ung thư thực quản tiến xa tại chỗ được hoá trị tân hỗ trợ trước phẫu thuật, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Tỉ lệ đáp ứng sau hoá trị tân hỗ trợ với phác đồ DCX/DCF cho UTTQ giai đoạn tiến xa tại chỗ là 92,9% mà phần lớn là đáp

ứng một phần (88,4%). Sau hoá trị tân hỗ trợ, 61,6% được phẫu thuật cắt thực quản với 100% đạt biên phẫu thuật R0. Tỷ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR) là 26,1%.

2. Hoá trị tân hỗ trợ với phác đồ DCX/DCF cho UTTQ giai đoạn tiến xa tại chỗ gây độc tính trên hệ tạo máu độ I-II ở 75,9% trường hợp (giảm huyết sắc tố), ít gặp ở độ III-IV; ít gây độc tính trên gan, thận, gây độc tính trên da-niêm mạc và tiêu hoá (hội chứng bàn tay chân, buồn nôn, nôn, viêm miệng, rụng tóc) ở độ I-II với 56,2%-78,6%, không có ở độ III-IV.
3. Tỷ lệ sống còn chung 1 năm, 2 năm và 3 năm sau phẫu thuật là 92,5%; 79,4% và 68,8%. Tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển 1 năm, 2 năm và 3 năm sau phẫu thuật là 84,4%; 72,2% và 62,7%.

Tỷ lệ sống còn chung 1 năm và 2 năm nhóm hoá-xạ trị là 70,8% và 45,4%. Tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển 1 năm và 2 năm nhóm hoá-xạ trị là 67,9% và 42,3%.

Các kết quả trên cho thấy, hoá trị tân hỗ trợ phác đồ DCX/DCF trong ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ là phác đồ dung nạp tốt, làm tăng tỷ lệ phẫu thuật cắt u ở những bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn IIb-IVa, biến chứng phẫu thuật thấp. Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 1 năm, 2 năm, 3 năm cao hơn ở nhóm bệnh nhân có phẫu thuật sau hoá trị so với nhóm hoá -xạ trị, không phẫu thuật.

KIẾN NGHỊ

Hoá trị tân hỗ trợ với phác đồ DCX/DCF nên được áp dụng điều trị cho ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ (giai đoạn IIb-IVa) vì dễ áp dụng, có hiệu quả. Đây là phác đồ điều trị dung nạp tốt, ít tác dụng phụ.

Hoá trị tân hỗ trợ với các phác đồ bộ đôi, bộ ba, có thể là bộ tứ nhằm tăng hiệu quả của hoá trị, giúp giảm giai đoạn bệnh, làm tăng khả năng phẫu thuật ung thư thực quản. Vì vậy, chúng tôi kiến nghị cần có thêm nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên có nhóm so sánh đánh giá hiệu quả của các phác đồ hoá trị tân hỗ trợ khác nhau trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ và các nghiên cứu có thời gian theo dõi dài hơn đánh giá kết quả lâu dài trên nhóm bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ đã được phẫu thuật sau hoá trị tân hỗ trợ.