

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ TẠI VÙNG

Vũ Anh Hải^{1*}, Phạm Thị Hoan¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời điều trị ung thư thực quản (UTTQ) giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng và phân tích một số yếu tố liên quan. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, không đối chứng trên 61 bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô vảy thực quản, được hóa xạ trị đồng thời kỹ thuật xạ 3D và phác đồ hóa chất Paclitaxel-Carboplatin (PC) chu kỳ hàng tuần tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2019 - 11/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 56,8 (32 - 75); 100,0% là nam giới. BN thuyên giảm và không còn triệu chứng sau điều trị chiếm 80,3%. Triệu chứng nuốt nghẹn giảm rõ rệt sau điều trị ($p < 0,001$). Đánh giá đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, tỷ lệ đáp ứng chung là 81,9%, BN đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất (55,7%), tỷ lệ tiến triển khi hóa xạ trị thấp (3,3%). Phác đồ an toàn, chỉ gặp biến chứng nhẹ, viêm da có tỷ lệ cao nhất (67,0%). Phân tích ghi nhận thể trạng người bệnh tốt hơn, giai đoạn bệnh theo T (Tumor), theo N (Node) và TNM (Tumor - Node - Metastasis) sớm hơn là những yếu tố tiên lượng đáp ứng tốt hơn sau điều trị ($p < 0,05$). **Kết luận:** Hóa xạ trị đồng thời tiên phẫu và triệt căn có hiệu quả khả quan, dung nạp tốt.

Từ khóa: Ung thư thực quản; Tiến triển tại chỗ tại vùng; Hóa xạ trị đồng thời.

TREATMENT RESULTS OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCOREGIONAL ADVANCED-STAGE OF ESOPHAGEAL CANCER

Abstract

Objectives: To evaluate the treatment results of concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced-stage esophageal cancer and analyze some related factors. **Methods:** A retrospective, descriptive, uncontrolled study on 61 patients who were diagnosed with squamous cell carcinoma esophagus and treated with

¹Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103

*Tác giả liên hệ: Vũ Anh Hải (vuanhhai.ncs@gmail.com)

Ngày nhận bài: 25/10/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 15/12/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i2.1065>

concurrent chemoradiotherapy using 3D radiotherapy technique with Paclitaxel-Carboplatin regimen in weekly cycles at Military Hospital 103 from January 2019 to November 2022. **Results:** The mean age was 56.8 (32 - 75); 100.0% was male. Patients who had clinical responses after treatment accounted for 80.3%. Symptoms of dysphagia were significantly reduced after treatment ($p < 0.001$). The response rate was 81.9%, with the highest rate of partial response patients (55.7%) according to the RECIST 1.1 criteria. The progression rate during chemotherapy and radiotherapy was low (3.3%). The regimen was safe, with only mild complications, and dermatitis accounted for the highest rate (67.0%). Analysis showed that better patient status and earlier disease stage, according to T, N, and TNM, were predictive factors for a better response after treatment ($p < 0.05$). **Conclusion:** Concurrent preoperative and radical chemoradiotherapy is effective and well tolerated.

Keywords: Esophageal cancer; Locoregional advanced stage; Concurrent chemoradiotherapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN (2020), trên thế giới có 604.100 ca UTTQ mới được chẩn đoán (chiếm 3,1% số ca ung thư mới) và 544.076 ca tử vong (5,5%) [1]. Tiên lượng chung của BN UTTQ rất xấu, tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ khoảng 10% và tỷ lệ sống sau 5 năm ở BN được phẫu thuật từ 15 - 40% [2]. Điều trị UTTQ là điều trị đa mô thức, phối hợp giữa phẫu thuật, hóa chất và xạ trị. Hóa xạ trị đồng thời là phương pháp điều trị chính cho bệnh ở giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc không thể phẫu thuật. Tại Bệnh viện Quân y 103, hóa xạ trị đồng thời, xạ trị kết hợp hóa chất phác đồ PC được chỉ định trong điều trị UTTQ với mục đích hỗ trợ trước mổ hoặc triệt căn đã được áp dụng nhiều

năm qua. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời điều trị UTTQ giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng và xác định một số yếu tố liên quan.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

61 BN UTTQ, được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ 01/2019 - 10/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN lần đầu được chẩn đoán xác định UTTQ biểu mô vảy; được điều trị hóa xạ trị; hồ sơ bệnh án đầy đủ chỉ tiêu nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN đã điều trị ung thư trước đó; BN không tuân thủ liệu trình, quy trình theo dõi, đánh giá kết quả điều trị.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, không có nhóm chứng.

* *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu có chủ đích.

* *Phương pháp xác định cỡ mẫu*: Lấy mẫu toàn bộ.

* *Quy trình hóa xạ trị đồng thời UTTQ tiến triển tại chỗ tại vùng tại Bệnh viện Quân y 103*:

- Chỉ định:

Hoá xạ trị đồng thời triệt căn: UTTQ đoạn cổ - 1/3 trên mọi giai đoạn; UTTQ giữa dưới giai đoạn II, III, IVA không có khả năng phẫu thuật; các trường hợp UTTQ có chỉ định phẫu thuật triệt căn nhưng BN từ chối hoặc mắc các bệnh chống chỉ định phẫu thuật.

Hoá xạ trị đồng thời tiền phẫu: UTTQ giữa dưới giai đoạn II, III, IVA có khả năng phẫu thuật.

Chức năng gan, thận, tủy xương cho phép điều trị hóa xạ trị đồng thời: Bạch cầu ≥ 4 G/L, hemoglobin ≥ 100 g/L, tiểu cầu ≥ 100 G/L, creatinine ≤ 132 μ mol/L, GOT/GPT ≤ 2 lần giới hạn bình thường.

- Chống chỉ định:

BN có bệnh kết hợp nặng không cho phép hóa xạ trị đồng thời, phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

- Điều trị:

Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu, liều xạ là 41,4Gy và 5 chu kỳ PC hàng tuần;

hóa xạ trị đồng thời triệt căn, liều xạ là 50,4Gy và 6 chu kỳ PC hàng tuần.

Hóa chất phác đồ PC hàng tuần với liều: Paclitaxel 50 mg/m² diện tích da cơ thể, Carboplatin AUC = 2, truyền tĩnh mạch ngày thứ 1.

- Theo dõi và đánh giá đáp ứng:

Sau kết thúc hoá xạ trị 4 tuần đánh giá đáp ứng chủ quan và khách quan (theo tiêu chuẩn RECIST 1.1).

* *Chỉ tiêu nghiên cứu*:

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: Tuổi; giới tính; triệu chứng cơ năng; hình ảnh tổn thương trên nội soi thực quản; giai đoạn TNM theo AJCC lần thứ 8 (2017).

Đặc điểm điều trị: Liều xạ trị, liều hóa chất và mở thông dạ dày nuôi dưỡng.

Đánh giá tỷ lệ đáp ứng chủ quan, khách quan (theo RECIST 1.1). Phân tích mối liên quan đáp ứng khách quan với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng.

* *Xử lý số liệu*: Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 26.0. Tính các giá trị trung bình, tỷ lệ %; so sánh các tỷ lệ bằng kiểm định Chi - bình phương (χ^2), khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ điều trị theo hướng dẫn của Bộ Y tế và được thực hiện thường quy tại Bệnh viện Quân y 103. Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng khoa học

theo Quyết định số 3389/QĐ-HVQY Quân y 103 cho phép sử dụng và công
ngày 17/8/2023. Các thông tin của BN bố. Nhóm tác giả cam kết không có
được giữ bí mật. Số liệu được Bệnh viện xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm BN nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Trung vị tuổi (năm)		56,8 (32 - 75)	
Giới tính	Nam	61	100,0
	< 1/2 chu vi	21	34,4
Kích thước u trên nội soi	1/2 - 3/4 chu vi	23	37,7
	> 3/4 chu vi	17	27,9
Hình thái u trên nội soi	Thể sùi	17	27,9
	Thể loét	7	11,5
	Thể sùi + loét	36	59,0
	Thể sùi + thâm nhiễm	1	1,6
Giai đoạn T	T2	11	18,0
	T3	42	68,9
	T4	8	13,1
Giai đoạn N	N0	6	9,8
	N1	22	36,1
	N2	28	45,9
	N3	5	8,2
Giai đoạn bệnh	II	11	18,0
	III	42	68,9
	IVA	8	13,1

Triệu chứng hay gặp là nuốt nghẹn (88,5%) và sụt cân (70,5%). Các triệu chứng ít gặp hơn bao gồm đau sau xương ức (37,7%), nuốt đau (16,4%) và khàn tiếng (3,3%). Hình thái u là thể sùi + loét hay gặp nhất (59%). Ở giai đoạn T3, di căn hạch chiếm chủ yếu (68,9% và 90,2%).

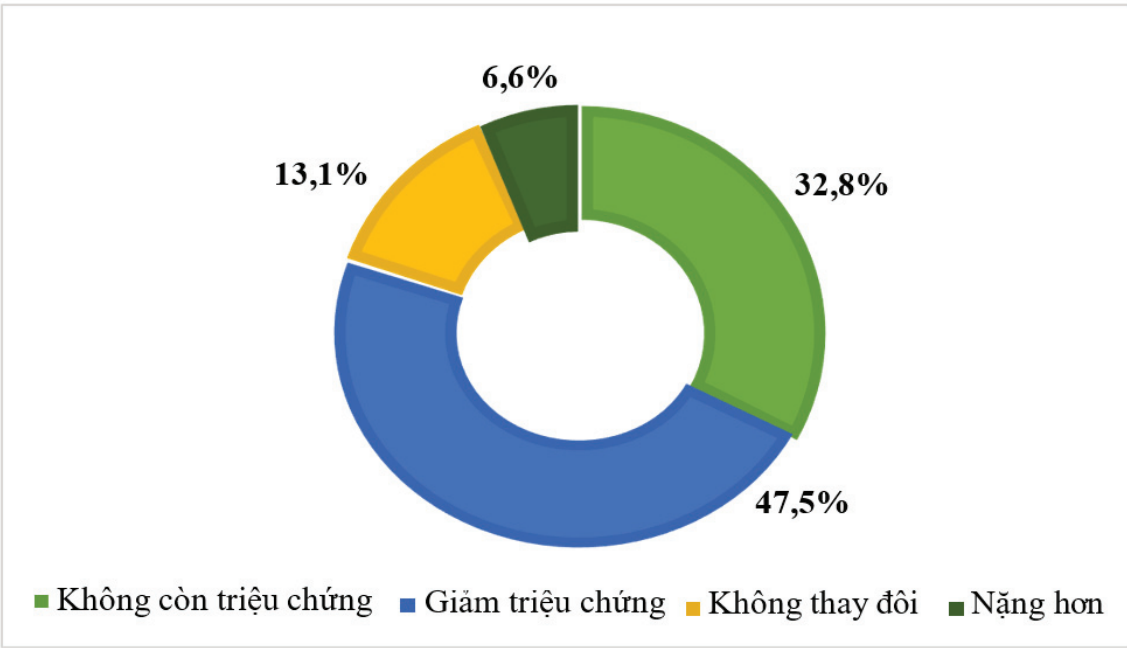
Bảng 2. Đặc điểm điều trị BN.

Phương pháp điều trị		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Liều xạ trị	41,4Gy	40	65,6
	50,4Gy	21	34,4
Liều hóa chất (% so với liều tiêu chuẩn)	≥ 85%	60	98,4
	< 85%	1	1,6
Mở thông dạ dày	Có	12	19,7
	Không	49	80,3

Hầu hết BN điều trị với liều hóa chất ≥ 85% liều chuẩn (98,4%). Mở thông dạ dày trước hóa xạ trị được thực hiện ở 19,7% người bệnh.

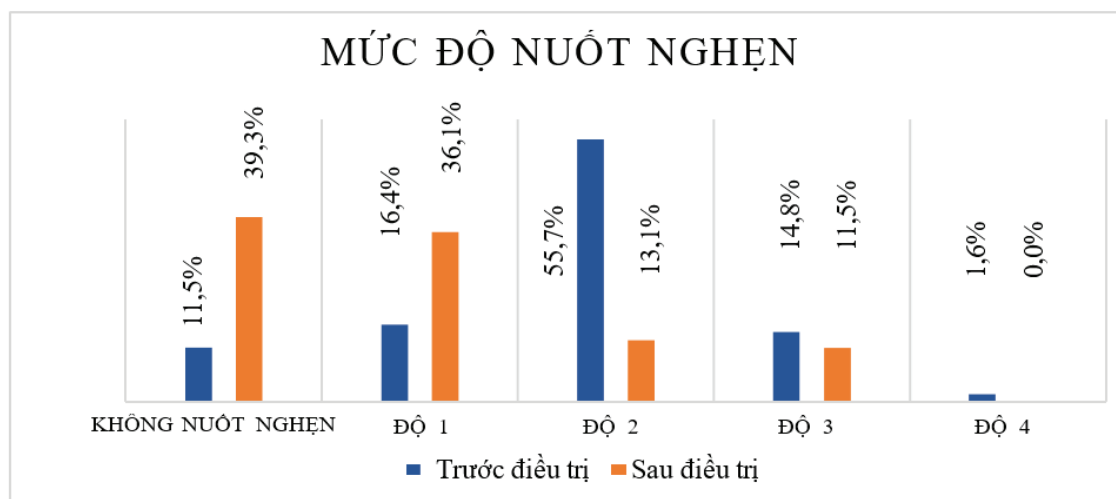
2. Đáp ứng sau hóa xạ trị

** Đáp ứng chủ quan:*



Biểu đồ 1. Đáp ứng chủ quan.

Giảm và không còn triệu chứng cơ năng sau hóa xạ trị chiếm 80,3%.



Biểu đồ 2. Mức độ nuốt nghẹn trước và sau hóa xạ trị.

Triệu chứng nuốt nghẹn giảm rõ rệt sau điều trị: Tỷ lệ BN nuốt nghẹn độ 2, độ 3 giảm, không còn BN nuốt nghẹn độ 4 ($p < 0,001$).

** Đáp ứng khách quan:*

Bảng 3. Đáp ứng với hóa xạ trị theo RECIST 1.1.

Đáp ứng	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Hoàn toàn	16	26,2
Một phần	34	55,7
Bệnh giữ nguyên	9	14,8
Tiến triển	2	3,3

Tỷ lệ đáp ứng với hóa xạ trị là 81,9%. BN đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất (55,7%). Tỷ lệ tiến triển khi hóa xạ trị là 3,3%.

** Độc tính hóa xạ trị:*

Kết quả ghi nhận các biến chứng gồm viêm thực quản: 28 BN (46,0%); chán ăn: 29 BN (47,5%); nôn, buồn nôn: 35 BN (57,0%); viêm da: 41 BN (67,0%); viêm phổi sau xạ: 1 BN (1,6%); giảm bạch cầu: 5 BN (8,2%). Không xảy ra biến chứng chảy máu khối u hay rò thực quản. Tất cả là biến chứng mức độ nhẹ (độ I, II)

3. Mối liên quan giữa một số yếu tố với đáp ứng điều trị khách quan

Bảng 4. Mối liên quan giữa đáp ứng hóa xạ trị với một số yếu tố lâm sàng.

Yếu tố		Có đáp ứng n (%)	Không đáp ứng n (%)	p
Tuổi	≤ 60	36 (59,0)	5 (8,2)	0,153
	> 60	14 (23,0)	6 (9,8)	
PS	0	33 (54,1)	2 (3,3)	0,003
	1	15 (24,6)	6 (9,8)	
	2	2 (3,3)	3 (4,9)	
Vị trí u	1/3 trên	4 (6,6)	2 (3,3)	0,217
	1/3 giữa	25 (41)	3 (4,9)	
	1/3 dưới	21 (34,4)	6 (9,8)	
Kích thước u	≤ 5cm	23 (37,7)	3 (4,9)	0,325
	> 5cm	27 (44,3)	8 (13,1)	

BN ở nhóm thể trạng tốt hơn có tỷ lệ đáp ứng với hóa xạ trị cao hơn ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa nhóm tuổi, vị trí và kích thước u với kết quả đáp ứng điều trị ($p > 0,05$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa đáp ứng hóa xạ trị với giai đoạn bệnh và liều xạ trị.

Yếu tố		Có đáp ứng n (%)	Không đáp ứng n (%)	p
Giai đoạn T	T2	11 (18,0)	0	0,002
	T3	36 (59,0)	6 (9,9)	
	T4	3 (4,9)	5 (8,2)	
Giai đoạn N	0	6 (9,8)	0	< 0,05
	1	20 (32,8)	2 (3,3)	
	2	22 (36,1)	6 (9,8)	
	3	2 (3,3)	3 (4,9)	
Giai đoạn TNM	II	11 (18,0)	0	0,002
	III	36 (59,0)	6 (9,8)	
	IVa	3 (4,9)	5 (8,2)	
Liều xạ trị	41,4Gy	35 (57,4)	5 (8,2)	0,164
	50,4Gy	15 (24,6)	6 (9,8)	

Giai đoạn T, N và TNM sớm có đáp ứng với hóa xạ trị tốt hơn giai đoạn muộn ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa liều xạ trị với đáp ứng, $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

Tuổi mắc bệnh trung bình của BN trong nghiên cứu của chúng tôi là $56,79 \pm 8,82$ (32 - 75). Triệu chứng thường gặp nhất là nuốt nghẹn trong bệnh UTTQ, với tỷ lệ ghi nhận trong nghiên cứu là 88,5% và chủ yếu là nuốt nghẹn độ 2 (55,7%). Kết quả này tương tự các nghiên cứu trong nước [3, 4]. Chúng tôi ghi nhận, khối u chủ yếu ở vị trí 1/3 giữa và 1/3 dưới, chiếm khoảng 90%. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Praveen Sridhar (94,5%) [6]. Phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC (2017) cho ung thư biểu mô vảy thực quản, kết quả cho thấy giai đoạn T3 chiếm chủ yếu (68,9%), giai đoạn hạch N1, N2 chiếm phần lớn (lần lượt là 36,1% và 45,9%). Tỷ lệ BN giai đoạn II, III và IVA trong nghiên cứu lần lượt là 18%; 68,9% và 13,1%. So với nghiên cứu của Yusuke Ishibashi, BN giai đoạn T3 chỉ chiếm 50%, có hạch N0 là chủ yếu (42%), giai đoạn III chiếm tỷ lệ cao nhất (40%) [7]. Như vậy, BN trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn muộn hơn. Điều này có thể giải thích do các BN trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi được phát hiện bệnh muộn hơn.

Về điều trị, 65,6% BN hóa xạ trị tiền phẫu với liều xạ trị là 41,4Gy và 5 chu kỳ hóa chất; 34,4% BN hóa xạ trị triệt căn với liều xạ trị là 50,4Gy và 6 chu kỳ hóa chất. Liều hóa chất của đa số BN là > 85% liều chuẩn (98,4%). Với BN nuốt

nghẹn nhiều (độ 3, 4), thể trạng kém sẽ được mở thông dạ dày nuôi dưỡng trước điều trị để đảm bảo tình trạng dinh dưỡng (19,7%). Đánh giá đáp ứng chủ quan, có 80,3% BN trong nghiên cứu có thuyên giảm triệu chứng so với trước điều trị, trong đó có 32,8% BN không còn triệu chứng. Đáng chú ý, có đến 6,6% BN có các triệu chứng nặng lên so với trước điều trị. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà, với 79,6% BN thuyên giảm triệu chứng và 9,1% BN có các triệu chứng nặng hơn trước điều trị [3]. So sánh mức độ nuốt nghẹn trước và sau điều trị, chúng tôi nhận thấy có sự thuyên giảm có ý nghĩa của mức độ nuốt nghẹn sau điều trị, với $p < 0,001$. Nuốt nghẹn là triệu chứng đặc trưng và hay gặp nhất trong UTTQ. Sự thuyên giảm triệu chứng nuốt nghẹn là triệu chứng dễ nhận thấy trên lâm sàng khi BN có đáp ứng với hóa xạ trị. Trong nghiên cứu, chúng tôi đánh giá đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECIS 1.1. Theo đó, tỷ lệ BN có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển lần lượt là 26,2%, 55,7%, 14,8% và 3,3%. Tỷ lệ BN đáp ứng một phần là cao nhất (55,7%) và bệnh tiến triển là thấp nhất (3,3%). Như vậy, tỷ lệ BN có đáp ứng với hóa xạ trị (gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần) chiếm 81,9%; BN giữ nguyên và bệnh tiến triển được xếp vào nhóm

không đáp ứng với hóa xạ trị (18,1%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Tố Quyên, với 27,3% đáp ứng hoàn toàn, 54,5% đáp ứng một phần, 15,2% bệnh giữ nguyên và 3% bệnh tiến triển [9] và nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi, tỷ lệ đáp ứng khách quan là 84,6% [8]. Tuy vậy, khi so sánh với Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Trọng Tiến (với 100% BN có đáp ứng với hóa xạ trị), kết quả đáp ứng của BN trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn [3, 4]. Điều này có thể do BN trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà có giai đoạn bệnh sớm hơn, còn Nguyễn Trọng Tiến sử dụng kỹ thuật xạ trị tiên tiến hơn là VMAT. BN ở giai đoạn theo T, N và TNM sớm hơn có đáp ứng với hóa xạ trị tốt hơn BN so với giai đoạn muộn ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị theo liều xạ 41,4Gy hay 50,4Gy. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi, tác giả nhận thấy mối liên quan giữa giai đoạn T, giai đoạn bệnh với đáp ứng hóa xạ trị (p lần lượt là 0,005 và 0,027) [8]. Shan Zhu và CS (2016) cũng ghi nhận kết quả tương tự, với $p = 0,032$ và 0,009 [10].

KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời kỹ thuật xạ 3D kết hợp PC chu kỳ hàng tuần có kết quả khả quan trong điều trị BN UTTQ giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng. Tỷ lệ

đáp ứng chủ quan và đáp ứng khách quan cao, lần lượt là 80,3% và 81,9%. Thể trạng người bệnh tốt hơn, giai đoạn bệnh theo T, N và TNM sớm hơn là những yếu tố tiên lượng đáp ứng tốt hơn sau điều trị ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
2. Huang FL and Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018; 41(3):210-215.
3. Nguyễn Thị Hà. Kết quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II,III tại Bệnh viện TWQĐ 108. *Luận văn Thạc sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội. 2021.
4. Nguyễn Trọng Tiến. Đánh giá kết quả hóa xạ trị Vmat kết hợp đồng thời hóa chất trong ung thư thực quản 1/3 trên tại Bệnh viện K. *Luận văn Thạc sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội. 2019
5. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2015; 16(9):1090-1098.

6. Sridhar P, Bhatt M, Qureshi MM, et al. Esophageal cancer presentation, treatment, and outcomes vary with hospital safety-net burden. *Ann Thorac Surg*. 2019; 107(5):1472-1479.

7. Ishibashi Y, Tsujimoto H, Hiraki S, et al. Prognostic value of preoperative systemic immunoinflammatory measures in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(11):3288-32998.

8. Nguyễn Đức Lợi. Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III, IV tại Bệnh viện

K. *Luận án Tiến sĩ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội. 2015.

9. Nguyễn Thị Tố Quyên. Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời phác đồ PC hàng tuần ung thư thực quản giai đoạn III-IVA tại bệnh viện ung bướu Thanh Hóa. *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội. 2019.

10. Zhu S, Miao CW, Wang ZT, et al. Sensitivity value of hematological markers in patients receiving chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2016; 9:6187-6193.