

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU UNG THƯ THỰC QUẢN 1/3 GIỮA - DƯỚI GIAI ĐOẠN CT3N0-2M0 BẰNG KỸ THUẬT IMRT/VMAT

Võ Văn Xuân^{1*}, Vũ Xuân Huy¹, Quách Thị Dung¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N-0-2M0 bằng kỹ thuật IMRT/VMAT.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu 46 BN ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0 được điều trị hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT liều 41.4Gy/23f và phẫu thuật từ tháng 01/2020 - 6/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 57. Triệu chứng thường gặp nhất là nuốt nghẹn 84%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 43%. Các độc tính liên quan đến xạ trị chủ yếu là viêm niêm mạc thực quản (24%) và viêm da (28%), đều ở mức độ 1.

Kết luận: Hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT là phác đồ hiệu quả và dung nạp tốt trong điều trị ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0.

Từ khóa: Hóa xạ trị tiền phẫu, ung thư thực quản, kỹ thuật IMRT/VMAT.

RESULTS OF PREOPERATIVE CHEMORADIATION THERAPY FOR 1/3 MIDDLE-DISTAL ESOPHAGEAL CANCER STAGE CT3N0-2M0 USING IMRT/VMAT TECHNIQUE

ABSTRACT:

Objectives: To evaluate the preoperative chemoradiotherapy results for middle-distal esophageal cancer stage cT3N0-2M0 using the IMRT/VMAT technique.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Võ Văn Xuân

Email: xuandr64@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/8/2024

Ngày duyệt bài: 10/9/2024

Patients and methods: Description study of 46 patients with middle-distal esophageal cancer stage cT3N0-2M0 using the IMRT/VMAT technique (41.4Gy/ 23f) and esophagectomy between January 2020 and June 2024.

Results: The mean age of the study group was 57 years. The most common symptom was dysphagia (84%). The pathologic complete response was 43%. The main toxicities associated with radiotherapy were esophagitis (24%) and dermatitis (28%), and were all grade 1.

Conclusion: Preoperative chemoradiotherapy using the IMRT/VMAT technique is an effective treatment in middle-distal esophageal cancer stage cT3N0-2M0.

Keywords: Preoperative chemoradiotherapy, esophageal cancer, IMRT/VMAT technique.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, ung thư thực quản đứng thứ 11 về tỷ lệ mắc (511.054 ca mắc mới) và thứ 7 về tỷ lệ tử vong (445.391 ca tử vong) [1]. Tại Việt Nam, năm 2022 cũng ghi nhận tổng cộng 3.686 trường hợp ung thư thực quản và có 3.470 trường hợp tử vong do ung thư thực quản.

Điều trị ung thư thực quản giai đoạn tại chỗ tại vùng là điều trị đa mô thức, xạ trị kết hợp với hóa chất và phẫu thuật là nền tảng. Trong đó, hóa xạ đồng thời tiền phẫu đã trở thành điều trị tiêu chuẩn cho ung thư thực quản giai đoạn II - IVA.

Hóa xạ tiền phẫu giúp giảm giai đoạn, giảm kích thước khối u tạo thuận lợi cho phẫu thuật, đồng thời giúp giảm tỷ lệ tái phát tại vùng, tăng thời gian sống thêm cho người bệnh. Điều này đã được chứng minh qua hai nghiên cứu pha III CROSS [2] và CALGB 9871[3]. Trong nghiên cứu CROSS, 29% BN đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Qua đó, hóa xạ đồng thời tiền phẫu đã trở thành điều trị nền tảng trong điều trị ung thư thực quản. Tuy nhiên, hóa xạ trị cũng dẫn đến một số tác dụng không mong muốn, trong nghiên cứu CROSS 100% bệnh nhân được sử dụng kỹ thuật 3D và khoảng 20% BN xuất hiện các độc tính liên quan đến điều trị từ độ 3 trở lên. Để tối ưu hóa vai trò của xạ trị,

các kỹ thuật xạ trị hiện đại đã được nghiên cứu không ngừng, trong đó phải kể đến kỹ thuật điều biến liều IMRT/VMAT với ưu điểm tăng khả năng tập trung liều vào khối u và giảm tác dụng phụ trên cơ quan lành.

Tác giả Angelo Tozzi cùng các cộng sự cũng tiến hành nghiên cứu hiệu quả hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật VMAT trên BN ung thư thực quản, kết quả cho thấy tất cả các bệnh nhân PT đều đạt diện cắt R0, tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học đạt 67%, trong đó có 27% đáp ứng hoàn toàn trong khi các độc tính liên quan điều trị thường ở mức độ 1 và 2 [4]. Từ đó thấy rằng xạ trị bằng kỹ thuật điều biến liều IMRT/VMAT trong điều trị ung thư thực quản là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn.

Với mong muốn cải thiện thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư thực quản có khả năng phẫu thuật, chúng tôi tiến hành đề tài chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu:

- Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn cT3N0-2M0.

- Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản giai đoạn cT3N0-2M0 bằng kỹ thuật IMRT/VMAT.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm

BN có chẩn đoán xác định là ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0 tại Bệnh viện K được điều trị hóa xạ tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT liều 41.4 Gy/23f và phẫu thuật từ tháng 01/2020 - 6/2024.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

Được chẩn đoán xác định ung thư thực quản 1/3 giữa dưới giai đoạn cT3N0-2M0.

Có kết quả mô bệnh học SCC hoặc AC.

Chỉ số toàn trạng từ 0-2 điểm theo ECOG.

Chức năng gan Child-Pugh A hoặc Child-Pugh B...

Tuổi từ 18-75

Chức năng cơ quan, tuỷ xương trong giới hạn cho phép:

+ Hemoglobin $\geq 90\text{g/l}$, số lượng bạch cầu hạt $\leq 1,5\text{ G/l}$.

+ Số lượng tiểu cầu $\geq 100\text{G/l}$.

+ Billirubin < 1.5 lần giới hạn trên cho phép.

+ Creatinin $< 120\text{Mmol/l}$.

+ FEV1 $> 1.5\text{ l}$.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Ung thư đồng thời.

Tiền sử điều trị hóa chất và xạ trị trước đó.

Bệnh nhân mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng.

Suy tim NYHA III/ IV, nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng, rối loạn nhịp.

2.3. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được xác định bằng công thức áp dụng cho nghiên cứu ngang mô tả với tỷ lệ đáp ứng ước tính theo nghiên cứu thử nghiệm CROSS với $p=0.29$, độ chính xác mong muốn là 0.15, khoảng tin cậy 95%. Cỡ mẫu tối thiểu: 35 BN.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

2.5. Cách thức tiến hành

Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị.

Đánh giá bệnh nhân sau điều trị.

2.6. Phân tích số liệu

Số liệu được nhập và phân tích sử dụng phần mềm SPSS 26.0. Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm:

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm BN nghiên cứu:

- Đánh giá đáp ứng:

+ Đánh giá đáp ứng trên cận lâm sàng: kết quả chụp CLVT, nội soi dạ dày thực quản. BN được đánh giá đáp ứng sau 4-6 tuần kể từ khi kết thúc hóa xạ đồng thời.

+ Đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học sau phẫu thuật.

- Các tác dụng phụ của xạ trị, hoá trị đồng thời:

+ Viêm da.

- + Viêm phổi.
- + Viêm thực quản.
- + Độc tính tim mạch.
- + Độc tính huyết học.
- Các tiêu chuẩn đánh giá:

Các tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

Đánh giá đáp ứng của u thực quản không thể đo lường trên nội soi thực quản.

Tiêu chuẩn đánh giá mức độ thoái lui của u thực quản trên GPB -Tumor regression grade(TRG).

Đánh giá độc tính cấp theo thang điểm RTOG/EORTC; độc tính muộn theo tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố có hại CT-CAE 4.03.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Phương pháp điều trị đã được đưa vào hướng dẫn điều trị tiêu chuẩn trong điều trị ung thư thực quản.

Có sự cho phép của bệnh viện.

Có sự đồng ý hợp tác của bệnh nhân.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n=46
Tuổi (năm): Trung bình (khoảng)	57 (46-71)
Giới: n (%)	
Nam	46 (100)
Nữ	0 (0)
Chỉ số toàn trạng (ECOG): n (%)	
0	30 (65)
1	16 (35)

Đặc điểm	n=46
Vị trí u nguyên phát: n (%)	
TQ 1/3 G	15 (33)
TQ 1/3 D	30 (65)
TQ 1/3 G- D	01 (2)
Chiều dài u(cm): Trung bình (khoảng)	5.5 (3.0-8.0)
Thể giải phẫu bệnh: n (%)	n=46
SCC	45 (98)
AC	1 (2)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 57 ± 6 tuổi. 100% BN nghiên cứu là nam.

Thể giải phẫu bệnh của nhóm nghiên cứu chủ yếu là SCC (98%).

Bảng 2: Các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Nuốt nghẹn	39	84
Gầy sút	31	67
Đau ngực	5	11
Nôn máu	01	2

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất là nuốt nghẹn (84%) và gầy sút cân (67%).

Bảng 3: Phác đồ hóa chất

Phác đồ	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
PC	22	48
CF	11	24
FOLFOX	13	28
Tổng	46	100

Nhận xét: Phác đồ chủ yếu được sử dụng trong hóa xạ đồng thời tiền phẫu là phác đồ PC.

3.2. Đánh giá đáp ứng

Bảng 4: Đáp ứng sau điều trị hóa xạ đồng thời

Đáp ứng trên cận lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
+ Đáp ứng hoàn toàn	15	33
+ Đáp ứng một phần	28	58
+ Không đáp ứng	4	9

Nhận xét: Trên cân lâm sàng 33% BN đáp ứng hoàn toàn, 58% BN đáp ứng một phần.

Bảng 5: Đáp ứng sau phẫu thuật

Đáp ứng trên MBH	Số BN	Tỷ lệ %
+ Đáp ứng hoàn toàn	19	43
+ Đáp ứng một phần	24	50
+ Không đáp ứng	3	7

Diện cắt	Số BN	Tỷ lệ %
+ R0	45	98
+ R1	1	2
+ R2	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ BN đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học lên tới 43% pT0N0, 98% bệnh nhân đạt diện cắt R0.

Bảng 6: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên MBH với KT xạ trị

	IMRT	VMAT	Tổng	p=0.45
Đáp ứng hoàn toàn trên MBH	7 37%	12 63%	19 100%	
Đáp ứng không hoàn toàn trên MBH	13 48%	14 52%	27 100%	
Tổng	20 43%	26 57%	100%	

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học giữa kỹ thuật xạ IMRT và VMAT với p = 0.45.

Bảng 7: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên MBH với phác đồ HC

	CF	FOLFOX	PC	Tổng	p=0.5
Đáp ứng hoàn toàn trên MBH	6 32%	4 21%	9 47%	19 100%	
Đáp ứng không hoàn toàn trên MBH	5 19%	9 33%	13 48%	27 100%	
Tổng	11 24%	13 28%	22 48%	46 100%	

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học giữa các phác đồ hóa chất PC, FOLFOX và CF với p=0.5.

Bảng 8: Các tác dụng không mong muốn liên quan đến xạ trị

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm niêm mạc thực quản	35	76	11	24	0	0	0	0	0	0
Viêm da	33	72	13	28	0	0	0	0	0	0
Viêm phổi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Độc tính tim mạch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Các tác dụng phụ liên quan đến xạ trị thường gặp nhất là viêm thực quản (24%) và viêm da (28%), trong đó, các tác dụng phụ đều

gặp ở độ 1 và không làm gián đoạn quá trình điều trị. Không có bệnh nhân nào bị viêm phổi do xạ hoặc gặp phải các độc tính tim mạch do xạ trị.

Bảng 9: Tác dụng không mong muốn liên quan hóa chất

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Thiếu máu	27	59	16	35	3	6	0	0	0	0
Hạ BC	12	26	18	39	12	26	3	7	1	2
Hạ BCTT	32	70	9	20	1	2	3	6	1	2
Hạ TC	31	67	10	22	2	4	3	7	0	0
Tăng AST	35	76	11	24	0	0	0	0	0	0
Tăng ALT	35	76	9	20	2	4	0	0	0	0
Tăng Ure	35	76	9	20	2	4	0	0	0	0
Tiêu Creatinin	45	98	1	2	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tác dụng phụ hay gặp nhất là hạ bạch cầu (74%) thiếu máu (41%), hạ tiểu cầu (33%). Độc tính hạ bạch cầu thường xảy ra trên nhóm BN sử dụng phác đồ CF/FOLFOX. Các BN hạ bạch cầu trung tính độ 3 trở lên được dự phòng kích bạch cầu, không có bệnh nhân nào sốt hạ bạch cầu hoặc phải truyền máu và các chế phẩm máu trong quá trình hóa xạ đồng thời.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả điều trị của phác đồ hóa xạ tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT trên 46 BN ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2 M0 tại Bệnh viện K. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 57±6 tuổi, 100% nhóm BN là nam. Tương tự nghiên cứu của tác giả Phạm Quang Anh với độ tuổi trung bình 54, tỷ lệ nam/nữ là 34/1. Tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 55 tuổi với tỷ lệ nam là 98%. Điều này phù hợp với dịch tễ ung thư thực quản ở Việt Nam chủ yếu là nam giới, thể giải phẫu bệnh SCC do liên quan tới yếu tố nguy cơ rượu bia, thuốc lá.

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là nuốt nghẹn (84%) và gây sút cân (67%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, u thực quản 1/3 dưới chiếm 65% và thể giải phẫu bệnh chủ yếu là

SCC (98%), chiều dài u trung bình là 5.5cm. Các phác đồ hóa chất được sử dụng trong nghiên cứu PC (48%), FOLFOX (28%), CF (24%).

Về đáp ứng sau điều trị, 33% đáp ứng hoàn toàn trên cận lâm sàng và 43% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Tỷ lệ diện cắt R0 đạt 98%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu CROSS (29%). Điều này có thể được giải thích do đối tượng bệnh nhân UT thực quản thể giải phẫu bệnh SCC trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là thể SCC chiếm 98% cao hơn ở nghiên cứu CROSS là 24% (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nhóm BN có thể GPB SCC của nghiên cứu CROSS đạt 49%). Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi, tương tự kết quả của các nghiên cứu của các tác giả trong nước Nguyễn Thị Hà [5] (pCR đạt 43%), Phạm Thị Bình Minh [6] (pCR 40%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, giữa nhóm BN sử dụng kỹ thuật xạ VMAT và IMRT không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học với p=0.45. Từ đó cho thấy hóa xạ tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT trong điều trị ung thư thực quản là phương pháp hiệu quả.

Tác dụng phụ liên quan đến xạ trị hay gặp nhất của phác đồ là viêm thực quản 24%, viêm

da 28%. Các tác dụng phụ đều là độ 1 và không làm gián đoạn quá trình điều trị của bệnh nhân. Không có bệnh nhân nào bị viêm phổi do xạ hoặc gặp phải các độc tính tim mạch do xạ trị. Các tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà với 7,5% viêm thực quản độ 3 và 2,3% bệnh nhân viêm phổi. Điều này có thể được giải thích do kỹ thuật xạ thực hiện trong hai nghiên cứu khác nhau, trong nghiên cứu của chúng tôi 100% BN sử dụng kỹ thuật IMRT/VMAT.

Các tác dụng phụ liên quan đến hóa chất hay gặp nhất là hạ bạch cầu (74%) và thiếu máu (41%), chủ yếu độ 1-2. Có 9% BN hạ BC độ 3, các bệnh nhân này được điều trị phác đồ FOLFOX/CF. Các BN hạ bạch cầu trung tính độ 3 trở lên được dự phòng kích bạch cầu, không có bệnh nhân nào sốt hạ bạch cầu hoặc phải truyền máu và các chế phẩm máu trong quá trình hóa xạ đồng thời. Các tác dụng phụ khác như tăng AST, ALT, Ure, Creatinin đều chiếm tỷ lệ thấp và chủ yếu độ 1.

Từ các kết quả trên chúng tôi nhận thấy hóa xạ trị tiền phẫu trong điều trị ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0 bằng kỹ thuật IMRT/VMAT là phương pháp hiệu quả và an toàn.

5. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị tiền phẫu trong điều trị ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0 bằng kỹ thuật IMRT/VMAT là kỹ thuật hiệu quả và an toàn. Cụ thể tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên MBH đạt 43%; 98% BN đạt diện cắt R0. Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học khác nhau giữa nhóm BN sử dụng kỹ thuật xạ trị IMRT với VMAT. Ngoài ra, các dụng phụ liên quan đến xạ trị thường đều ở mức độ nhẹ và không làm gián đoạn quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020. Accessed April 27, 2024. <https://www.iarc.who.int/news-events/the-global-landscape-of-esophageal-squamous-cell-carcinoma-and-esophageal-adenocarcinoma-incidence-and-mortality-in-2020-and-projections-to-2040-new-estimates-from-globocan-2020>
- [2]. 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. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-1098. doi:10.1016/S1470-2045(15)00040-6
- [3]. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(7):1086-1092. doi:10.1200/JCO.2007.12.9593
- [4]. Tozzi A, Iftode C, Cozzi L, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Volumetric-modulated Arc Therapy for Medium-distal Oesophageal and Gastro-oesophageal Junction Carcinoma. *Anticancer Res*. 2015;35(7):4109-4116.



- [5]. Nguyễn TH, Trịnh LH. Kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II, III tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Tạp Chí Học Việt Nam*. 2021;506(1). doi:10.51298/vmj.v506i1.1178
- [6]. Minh PTB, Anh CTT. Kết quả của hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản giai đoạn II, III tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh. *J 108 - Clin Med Pharmacy*. Published online May 5, 2023. doi:10.52389/ydls.v18i0.1777