

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

Results of neoadjuvant chemoradiotherapy in stage II, III esophageal cancer at Ho Chi Minh City Oncology Hospital

Phạm Thị Bình Minh, Cung Thị Tuyết Anh

Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị của hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn II, III tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả loạt ca 27 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn II, III được điều trị hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu với phác đồ paclitaxel/carboplatin hàng tuần (liều paclitaxel 50mg/m² da, carboplatin AUC 2) trong 5 tuần kết hợp với xạ trị (tổng liều 41,4Gy trong 23 phân liều) sau đó phẫu thuật cắt thực quản. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 57 tuổi, 100% là nam giới. Triệu chứng thường gặp là nuốt nghẹn (88,9%). Sụt cân gặp ở 66,7% bệnh nhân. Chiều dài trung bình của khối u thực quản là 5,5 ± 2cm. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn III (66,7%). Sau hóa - xạ trị, có 92,6% bệnh nhân cải thiện triệu chứng nuốt nghẹn. Đánh giá đáp ứng trên cận lâm sàng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 có 18,5% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Có 74,1% bệnh nhân được phẫu thuật cắt thực quản và 40% đạt được đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh (pCR), diện cắt R0 là 95%. Tỷ lệ khối u thoái triển hoàn toàn là 50%. Độc tính của hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu chủ yếu là độ 1-2, thường gặp là giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, viêm thực quản, viêm phổi do xạ. **Kết luận:** Hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu có hiệu quả khả quan, dung nạp tốt, độc tính không đáng kể. Đây là phương pháp điều trị phù hợp cho bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn II, III có tiềm năng phẫu thuật.

Từ khóa: Hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu, ung thư thực quản.

Summary

Objective: To describe some clinical characteristics and evaluate results of preoperative chemoradiotherapy in patients with resectable stage II, III esophageal cancer at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. **Subject and method:** A case series of 27 patients with resectable stage II, III esophageal cancer who received neoadjuvant chemoradiotherapy with a weekly regimen of paclitaxel/carboplatin (paclitaxel 50mg/m², carboplatin AUC 2) for 5 weeks and concurrent radiotherapy (41.4Gy in 23 fractions), followed by esophagectomy. **Result:** The mean age was 57 years old, the percentage of male was 100%. The most common symptom was dysphagia (88.9%). Weight loss was observed in 66.7% of patients. The mean length of tumor was 5.5 ± 2cm. The majority of patients were in stage III (66.7%). After neoadjuvant chemoradiotherapy, the overall clinical response rate reached 92.6%. The complete response according to RECIST 1.1 criteria was 18.5%. There were 74.1% of patients undergoing esophagectomy. The pathologic complete response (pCR) rate was 40% and R0 resection

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 5/4/2023

Người phản hồi: Phạm Thị Bình Minh, Email: binhminhphamyds@gmail.com - Bệnh viện Ung Bướu Thành phố HCM

rate was 95%. The complete tumor regression was achieved in 50% of patients. The common toxic effects of neoadjuvant chemoradiotherapy are leukopenia, thrombocytopenia, esophagitis, radiation pneumonitis. *Conclusion:* Neoadjuvant chemoradiotherapy is an effective and well-tolerated treatment with negligible adverse-event rates for patients with resectable stage II, III esophageal cancer.

Keywords: Neoadjuvant chemoradiotherapy, esophageal cancer.

1. Đặt vấn đề

Ung thư thực quản (UTTQ) là loại ung thư phổ biến thứ tám và là nguyên nhân tử vong do ung thư đứng hàng thứ sáu trên toàn thế giới. Điều trị UTTQ là điều trị đa mô thức nhưng phẫu thuật cắt thực quản vẫn là phương pháp điều trị chính. Tuy nhiên, bệnh nhân sau phẫu thuật cắt thực quản đơn thuần có sống còn lâu dài rất kém, ngay cả giai đoạn khu trú. Hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu là phương thức điều trị với mục tiêu tăng kiểm soát tại chỗ tại vùng, ngăn ngừa di căn xa và cải thiện sống còn. Tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu sau đó phẫu thuật cắt thực quản đã được áp dụng từ năm 2018 cho những trường hợp UTTQ có khả năng mổ được. Với mong muốn đánh giá hiệu quả bước đầu nhằm giúp ích cho việc điều trị, chăm sóc bệnh nhân UTTQ sau này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị của hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu ở bệnh nhân UTTQ giai đoạn II, III tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bao gồm 27 bệnh nhân UTTQ giai đoạn II - III có tiềm năng phẫu thuật, được hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu với paclitaxel/Carboplatin mỗi tuần trong vòng 5 tuần (Paclitaxel 50mg/m² da, carboplatin AUC 2) kết hợp với xạ trị (41,4Gy/23 phân liều) tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 4 năm 2020 đến tháng 9 năm 2022.

Sau khi kết thúc hóa xạ trị 4-6 tuần, bệnh nhân sẽ được đánh giá đáp ứng trên lâm sàng thông qua triệu chứng cơ năng, nội soi thực quản và CT scan. Các bệnh nhân đánh giá có thể phẫu thuật được thì sẽ tiến hành phẫu thuật cắt thực quản. Các bệnh

nhân đánh giá bệnh tiến triển sẽ được điều trị tiếp với hóa trị.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

UTTQ đoạn 1/3 giữa - 1/3 dưới, giai đoạn II-III (theo AJCC phiên bản thứ 8), đánh giá trước điều trị là có tiềm năng phẫu thuật.

KPS \geq 70, không có bệnh lý nội khoa nặng, dự trữ tủy đầy đủ, chức năng gan, thận bình thường.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có ung thư khác đi kèm.

Có tiền căn hóa trị hoặc xạ trị vào lồng ngực trước đây.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca.

Phương pháp thu thập số liệu: Thông qua hồ sơ bệnh án với các biến số sau:

Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, lí do nhập viện, tình trạng dinh dưỡng, vị trí bướu, kích thước bướu, loại mô học, giai đoạn bệnh.

Đánh giá độc tính cấp trong quá trình hóa xạ trị theo CTCAE 4.0.

Đánh giá đáp ứng lâm sàng thông qua triệu chứng cơ năng, nội soi thực quản và CT scan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Đánh giá đáp ứng trên giải phẫu bệnh sau phẫu thuật về diện cắt, sự thoái triển của bướu (theo phân loại của Mandard) và ghi nhận tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của bướu và hạch (pCR).

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều là nam giới có tuổi trung bình là 57 tuổi, trẻ nhất là 44 tuổi, lớn nhất là 72 tuổi, thường gặp nhóm 50-60 tuổi. Triệu chứng phổ biến là nuốt nghẹn (88,9%), đa số là

độ 1 - 2 (66,7%), không có trường hợp nuốt nghẹn độ 4. Sụt cân gặp ở 66,7% bệnh nhân và 2/3 trong số đó sụt < 10% cân nặng.

Chiều dài trung bình của bướu thực quản là 5,5 ± 2cm. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn III (66,7%),

trong đó bướu T3 chiếm 96,3% và 74% có di căn hạch. Bướu vị trí 1/3 giữa và 1/3 dưới có tỷ lệ lần lượt là 59,3% và 37%. Đặc biệt 1 trường hợp có bướu kéo dài từ 1/3 giữa đến 1/3 dưới, dài 11cm. Loại mô học tất cả là carcinôm tế bào gai.

3.2. Độ tính cấp của hóa - xạ trị đồng thời

Bảng 1. Độ tính cấp trong quá trình hóa - xạ trị đồng thời

	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Giảm bạch cầu	6 (22,2)	11 (40,7)	2 (7,4)	0
Giảm bạch cầu hạt	7 (25,9)	0	2 (7,4)	0
Giảm tiểu cầu	10 (37,0)	1 (3,7)	0	0
Viêm thực quản	5 (18,5)	6 (22,2)	0	0
Viêm phổi	11 (40,7)	1 (3,7)	0	0

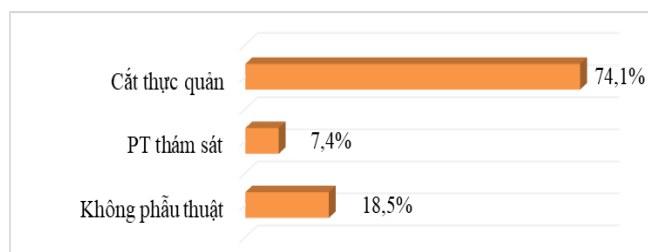
Độc tính chủ yếu là độ 1-2, thường gặp là giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, viêm thực quản và viêm phổi do xạ. Chỉ có 2 trường hợp giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt độ 3 (7,4%).

Thiếu máu, tăng men gan chỉ gặp ở độ 1 và chiếm tỷ lệ thấp. Buồn nôn và nôn cũng ít xảy ra và các bệnh nhân vẫn duy trì được chế độ dinh dưỡng tốt, không sụt cân thêm. Không có trường hợp nào độc tính độ 4.

Đánh giá đáp ứng với hóa - xạ trị đồng thời

Đáp ứng lâm sàng: Sau hóa-xạ trị, có 92,6% bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng nuốt nghẹn. Trên nội soi thực quản, có 51,9% trường hợp không còn thấy bướu. Đánh giá trên hình ảnh CT scan, theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 18,5% và đáp ứng một phần là 44,4%.

3.3. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật

Có 20/27 bệnh nhân được phẫu thuật cắt thực quản (chiếm 74,1%). Các nguyên nhân không phẫu thuật gồm: 1 bệnh nhân từ chối phẫu thuật; 4 bệnh nhân bệnh tiến triển trước phẫu thuật hoặc ghi nhận trong phẫu thuật thám sát; 2 bệnh nhân gián đoạn điều trị do giãn cách xã hội vì dịch COVID-19, khi tái khám được đánh giá đáp ứng lâm sàng hoàn toàn và bác sĩ điều trị quyết định không phẫu thuật. Các trường hợp bệnh tiến triển được điều trị tiếp với hóa trị.

Diện cắt R0 đạt được ở 19/20 bệnh nhân (chiếm 95%). Có 1 bệnh nhân diện cắt R2 do bướu dính vào phế quản gốc trái. Mức độ thoái triển của bướu theo phân loại của Mandard gồm các mức độ: TRG 1 (đáp ứng hoàn toàn), TRG 2-3 (đáp ứng một phần) và TRG 4-5 (đáp ứng kém) chiếm tỷ lệ lần lượt là 50%, 30% và 20%. Nghiên cứu ghi nhận tình trạng di căn hạch như sau: 65% không di căn hạch (ypN0), 25% di căn hạch ypN1, 5% ypN2 và 5% ypN3. Tỷ lệ đạt pCR là 8 trường hợp (chiếm 40%).

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Nghiên cứu này có 27 bệnh nhân với độ tuổi trung bình là 57 tuổi. Đỉnh tuổi cao nhất là 50-60 tuổi. Kết quả này khá tương đồng với 2 nghiên cứu

được thực hiện trong nước của Nguyễn Thị Hà và Nguyễn Thị Như An, cho thấy độ tuổi trung bình là 55 tuổi [1, 3]. Nghiên cứu NEOCRTEC5010 tại Trung Quốc cũng ghi nhận đa số bệnh nhân ≤ 60 tuổi, trung bình là 56 tuổi [10].

Nuốt nghẹn là triệu chứng thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 88,9%. Đa số đều nuốt nghẹn độ 1-2, không có trường hợp nuốt nghẹn độ 4. Đây cũng là đặc điểm được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác. Tỷ lệ bệnh nhân nuốt nghẹn độ 1-2 trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà và Nguyễn Thị Như

An lần lượt là 81,8% và 71,9% [1, 3]. Điều này cho thấy các bệnh nhân UTTQ giai đoạn có thể phẫu thuật thường đi khám tương đối sớm. Ngược lại, trong nghiên cứu của Nguyễn Quốc Bảo thu nhận các bệnh nhân UTTQ điều trị với hóa - xạ trị đồng thời triệt để, đa số bệnh nhân đi khám khi tình trạng nuốt nghẹn nặng hơn chiếm tỷ lệ 65,7%, tương ứng tình trạng bướu cũng tiến triển hơn, giai đoạn T4 chiếm gần 50% không còn phù hợp với điều trị phẫu thuật [2].

Bảng 2. Vị trí bướu thực quản trong các nghiên cứu (%)

Vị trí	NC này	N.T. Hà [3]	N.T.N. An [1]	CROSS [8]	NEOCRTEC 5010 [10]
1/3 giữa	59,3	47,7	43,8	25	70,5
1/3 dưới	40,7	52,3	56,2	58	17,9

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu này có bướu thực quản đoạn 1/3 giữa. Trái ngược với 2 nghiên cứu trong nước và thử nghiệm CROSS nhưng tương tự với thử nghiệm NEOCRTEC5010 [8].

Chiều dài bướu trong nghiên cứu này trung bình là 5,5cm. Bướu càng dài thì thể tích xạ trị càng lớn và sẽ làm tăng nguy cơ độc tính của xạ trị. Ngoài ra, một phân tích gộp gồm 41 nghiên cứu chỉ ra rằng chiều dài bướu có liên quan đến kết quả sống còn và có thể được coi là yếu tố tiên lượng hiệu quả, giúp phân tầng nguy cơ trước điều trị. Tuy nhiên, ngưỡng giới hạn để phân loại chiều dài bướu có sự khác biệt trong các nghiên cứu khác nhau và hiện tại vẫn chưa có con số tối ưu [9].

Về giai đoạn bệnh, đa số bệnh nhân ở giai đoạn III với bướu T3 chiếm 96,3% và 74% có di căn hạch. Kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu. Theo P. van Hagen, nhóm hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu có tỷ lệ bướu T3 là 84% và di căn hạch là 65% [8]. Hay theo Hong Yang, nhóm hóa - xạ trị có 54,9% là T3, 84,4% có di căn hạch và giai đoạn III chiếm 83,9% [10].

4.2. Độc tính cấp của hóa – xạ trị đồng thời

Các độc tính thường gặp trong nghiên cứu này bao gồm giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, viêm thực quản và viêm phổi do xạ. Hầu hết đều ở độ 1-2. Khi so sánh độc tính độ 3-4 trong nghiên cứu này với

một số nghiên cứu sử dụng cùng liều xạ và phác đồ hóa trị, kết quả cho thấy độc tính nặng không nhiều (< 10%) và khá tương đồng giữa đa số nghiên cứu [1, 3, 8]. Trong các nghiên cứu sử dụng phác đồ hóa trị và liều xạ trị khác, độc tính huyết học và ngoài huyết học độ 3-4 có xu hướng cao hơn. Theo Hong Yang, sử dụng vinorelbine và cisplatin, gần 50% bị độc tính giảm bạch cầu độ 3 và 4. Điều này cho thấy, phác đồ xạ trị 41,4Gy/23 lần cùng lúc với hóa trị paclitaxel/carboplatin có độ dung nạp tốt và khá an toàn cho bệnh nhân điều trị ngoại trú [10].

4.3. Kết quả đáp ứng với hóa - xạ trị đồng thời

Đáp ứng lâm sàng đánh giá trên hình ảnh CT scan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 ghi nhận đáp ứng hoàn toàn là 18,5%. Tỷ lệ này theo Nguyễn Thị Hà là 22,7% và Nguyễn Thị Như An là 37,5% [1, 3]. Điều này cho thấy sự khác biệt lớn giữa các nghiên cứu. Một nghiên cứu ghi nhận độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương của CT scan trong chẩn đoán đáp ứng hoàn toàn là 35%, 83% và 47% [5]. Độ chính xác thấp có thể lí giải vì UTTQ thường có hiện tượng viêm, phù nề, xơ hóa quanh bướu sau điều trị tạo nên hình ảnh dương tính giả và chẩn đoán phụ thuộc vào kinh nghiệm của bác sĩ chẩn đoán hình ảnh. Lí do thứ hai có thể vì thời điểm phẫu thuật cách xa thời điểm đánh giá nên các tổn thương có thể tiếp tục đáp ứng và thu nhỏ thêm.

Sau hóa - xạ trị đồng thời, có 20/27 bệnh nhân được phẫu thuật cắt thực quản chiếm tỷ lệ 74,1%. Kết quả này thấp hơn thử nghiệm CROSS với 94% bệnh nhân được phẫu thuật hay NEOCRTEC5010 có tỷ lệ 83% và cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Như An với tỷ lệ 68,8% [1, 8, 10].

Nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ diện cắt R0 là 95%, tỷ lệ pCR là 40% và tỷ lệ đáp ứng bướu TRG 1 là 50%. Kết quả tương đương với nhiều nghiên cứu trong nước và thế giới. Tỷ lệ R0 và pCR theo Nguyễn Thị Hà là 93,2% và 43,2%; theo Nguyễn Thị Như An là 100% và 45,5% [1, 3]. Tỷ lệ pCR của carcinôm tế bào gai trong thử nghiệm CROSS là 49%, thử nghiệm NEOCRTEC5010 là 43,2% [8, 10]. Diện cắt R0, tỷ lệ pCR và mức độ tế bào bướu còn sót lại là những yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến sống còn dài hạn.

Qua phân tích mối tương quan giữa tỉ lệ đáp ứng trên giải phẫu bệnh và một số yếu tố về lâm sàng, đặc điểm bệnh học, điều trị trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan thực sự có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể lý giải do số lượng bệnh nhân ghi nhận còn ít nên khó khăn trong việc phân tích.

5. Kết luận

Sau hóa xạ trị đồng thời, có 74,1% bệnh nhân được phẫu thuật cắt thực quản. Tỷ lệ pCR là 40%. Tỷ lệ bướu thoái triển hoàn toàn là 50%. Diện cắt R0 đạt 95%. Độc tính chủ yếu là độ 1-2, thường gặp độc tính huyết học, viêm thực quản, viêm phổi do xạ.

Hóa - xạ trị đồng thời tiền phẫu với liều xạ 41,4Gy/23 lần kết hợp với paclitaxel/carboplatin hàng tuần trong điều trị UTTQ được dung nạp tốt, độc tính không đáng kể và kết quả đáp ứng khả quan.

Tài liệu tham khảo

- Nguyễn Thị Như An, Dương Thùy Linh, Nguyễn Văn Hùng, Nguyễn Ngọc Sáng, Nguyễn Văn Ba (2022) *Đánh giá hiệu quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu trong điều trị ung thư thực quản 1/3 giữa, dưới giai đoạn II, III*. Tạp chí Y học Việt Nam tập 515 số 1.
- Nguyễn Quốc Bảo (2017) *Hóa - xạ trị đồng thời ung thư thực quản*. Luận án bác sĩ chuyên khoa cấp II. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
- Nguyễn Thị Hà, Trịnh Lê Huy (2021) *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 Y học Việt Nam tập 206 số 1.
- (2009) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0*. National Institutes of Health - National Cancer Institute.
- de Gouw DJJM, Klarenbeek BR, Driessen M et al (2019) *Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of Thoracic Oncology 14(7): 1156-1171.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer 45(2): 228-247.
- Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al (1994) *Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations*. Cancer 73(11): 2680-2686.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al (2012) *Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer*. New England Journal of Medicine 366(22): 2074-2084.
- Wang ZY, Jiang YZ, Xiao W, Xue XB, Zhang XW, Zhang L (2021) *Prognostic impact of tumor length in esophageal Cancer: a systematic review and Meta-analysis*. BMC Cancer 21(1): 988.
- Yang H, Liu H, Chen Y et al (2018) *Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial*. Journal of clinical oncology 36(27): 2796-2803.