

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

**KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI
CẮT THỰC QUẢN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
TẾ BÀO GAI THỰC QUẢN CÓ HÓA XẠ
ĐỒNG THỜI TÂN HỒ TRỢ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NĂM 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

**KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI
CẮT THỰC QUẢN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
TẾ BÀO GAI THỰC QUẢN CÓ HÓA XẠ
ĐỒNG THỜI TÂN HỒ TRỢ**

NGÀNH: NGOẠI KHOA

MÃ SỐ: 9720104

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NĂM 2025

MỤC LỤC

	Trang
Danh mục các chữ viết tắt và thuật ngữ Anh-Việt.....	iii
Danh mục các bảng	v
Danh mục các hình	vii
Danh mục các biểu đồ	viii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Dịch tễ học	3
1.2. Giải phẫu học.....	3
1.3. Mạch máu và thần kinh chi phối	5
1.4. Giai đoạn ung thư thực quản	10
1.5. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng ung thư thực quản	18
1.6. Các phương pháp điều trị ung thư thực quản.....	23
1.7. Vai trò của điều trị tân hỗ trợ trong ung thư thực quản giai đoạn II, III	25
1.8. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam liên quan tới luận án	35
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.2. Đối tượng nghiên cứu	37
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	38
2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu	38
2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc	38
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu	43
2.7. Quy trình nghiên cứu	44
2.8. Phương pháp phân tích số liệu	64
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	64
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	66
3.1. Đặc điểm chung.....	66
3.2. Đặc điểm phẫu thuật nhóm bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	74
3.3. Tỷ lệ đáp ứng mô học sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ và phẫu thuật	80
3.4. Tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh và tỷ lệ tái phát/di căn.....	87

Chương 4. BÀN LUẬN.....	93
4.1. Đặc điểm chung.....	93
4.2. Đặc điểm phẫu thuật nhóm bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	103
4.3. Tỷ lệ đáp ứng mô học sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ và phẫu thuật	119
4.4. Tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh và tỷ lệ tái phát/di căn.....	120
4.5. Hạn chế của nghiên cứu	125
KẾT LUẬN.....	127
KIẾN NGHỊ.....	128
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1: PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU CHU PHẪU	
PHỤ LỤC 2: PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU THEO DỐI DÀI HẠN	
PHỤ LỤC 3: BẢN THÔNG TIN NGHIÊN CỨU DÀNH CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU VÀ BẢN CHẤP CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 4: DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU	

Danh mục các chữ viết tắt và thuật ngữ Anh-Việt

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Ủy ban liên hợp ung thư Hoa Kỳ
	Complete tumor resection rate	Tỷ lệ cắt bỏ khối bướu hoàn toàn
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	Tiêu chuẩn thuật ngữ chung về biến cố bất lợi
DCF	Doxetacel + Cisplatin + Fluorouracil	
DCX	Doxetacel + Cisplatin + Capecitabine	
EGJ	Esophago-Gastric Junction	Chỗ nối thực quản - dạ dày
EMR	Endoscopic mucosal resection	Cắt niêm mạc qua nội soi
ESD	Endoscopic Submucosal Dissection	Cắt dưới niêm mạc qua nội soi
EUS	Endoscopic Ultrasound	Siêu âm qua ngã nội soi
FNA	Fine Needle Aspiration	Chọc hút bằng kim nhỏ
MIE	Minimally Invasive Esophagectomy	Phẫu thuật cắt thực quản ít xâm lấn
MLD	Mean Lung Dose	Liều phổi trung bình
HT		Hóa trị
HXĐT		Hóa xạ đồng thời
IARC	International Agency for Research on Cancer	Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy	Xạ trị điều biến cường độ
JCED	Japanese Society for esophageal Diseases	Hiệp hội bệnh thực quản Nhật Bản
JES	Japan Esophagus Society	Hiệp hội thực quản Nhật Bản
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association	Hội ung thư dạ dày Nhật Bản
LRR	Local recurrence rate	Tỷ lệ tái phát tại chỗ

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
PET	Positron mission Tomography	Chụp cắt lớp phát xạ positron
pCR	Pathological Complete Response	Đáp ứng mô học hoàn toàn
R (0,1)	Residual tumor	Khối bướu còn lại
SCKB		Sống còn không bệnh
SCTB		Sống còn toàn bộ
TTS	Time To Surgery	Thời gian chờ phẫu thuật
TRG	Tumor Regression Grade	Mức độ thoái hóa bướu
UICC	Union for International Cancer Control	Liên minh kiểm soát ung thư quốc tế
UTBMTBG		Ung thư biểu mô tế bào gai
UTBMT		Ung thư biểu mô tuyến
UTPKTBN		Ung thư phổi không tế bào nhỏ
UTTQ		Ung thư thực quản
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy	Xạ trị điều biến thể tích

Danh mục các bảng

Bảng 1.1. Xếp giai đoạn TNM theo AJCC phiên bản thứ 8.....	10
Bảng 1.2. Xếp giai đoạn lâm sàng ung thư thực quản (cTNM)	12
Bảng 1.3. Vị trí bướu thực quản loại ung thư biểu mô tế bào gai	12
Bảng 1.4. Các nhóm hạch trong ung thư thực quản theo AJCC^{8th}	13
Bảng 1.5. Giai đoạn giải phẫu bệnh sau phẫu thuật của UTBMTBG (pTNM)	15
Bảng 1.6. Giai đoạn sau điều trị tân hỗ trợ (ypTNM)	16
Bảng 1.7. Phân bố nhóm hạch theo vị trí bướu theo phân loại JCED	17
Bảng 2.1. Định nghĩa các biến số độc lập và phụ thuộc	38
Bảng 2.2. Phác đồ hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	50
Bảng 2.3. Tiêu chuẩn đánh giá độc tính hóa-xạ theo tiêu chuẩn CTCAE	51
Bảng 2.4. Đánh giá đáp ứng bướu và hạch theo RECIST v1.1.....	53
Bảng 2.5. Đánh giá mức độ thoái triển của bướu theo Mandard.....	63
Bảng 3.1. Triệu chứng khi chẩn đoán (N = 51)	66
Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá và uống rượu (N = 51).....	68
Bảng 3.3. Bệnh lý kèm theo (N = 51).....	68
Bảng 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân được thực hiện EUS và PET/CT (N = 51).....	69
Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng của bướu nguyên phát (N = 51)	69
Bảng 3.6. Giai đoạn lâm sàng T và N trước hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	69
Bảng 3.7. Giai đoạn lâm sàng theo AJCC 8th	70
Bảng 3.8. Đặc điểm hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ (N = 51).....	70
Bảng 3.9. Độc tính của hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ.....	71
Bảng 3.10. Sự thay đổi chức năng phổi và tim của bệnh nhân trong quá trình HXĐT tân hỗ trợ	73
Bảng 3.11. Tương quan giữa đáp ứng trên CT scan và đáp ứng trên nội soi ...	74
Bảng 3.12. Đặc điểm phẫu thuật nhóm bệnh nhân sau HXĐT tân hỗ trợ.....	74
Bảng 3.13. Các biến chứng sau phẫu thuật	76
Bảng 3.14. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan rò miệng nối	78
Bảng 3.15. Liên quan giữa đáp ứng trên nội soi và đáp ứng mô học sau.....	80
Bảng 3.16. Giai đoạn hạch sau khi điều trị (N = 51)	81

Bảng 3.17. Thay đổi giai đoạn hạch trước và sau khi điều trị (N =51).....	81
Bảng 3.18. Tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học sau phẫu thuật	82
Bảng 3.19. Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến đánh giá mối liên hệ giữa các yếu tố lâm sàng và khả năng đáp ứng hoàn toàn (pCR).....	86
Bảng 3.20. Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ sống còn toàn bộ	88
Bảng 3.21. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ sống còn toàn bộ.	89
Bảng 3.22. Vị trí di căn xa sau điều trị	90
Bảng 3.23. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ sống còn không bệnh	92
Bảng 4.1. Phân bố tuổi và giới tính theo tác giả	93
Bảng 4.2. Tỷ lệ nuốt nghẹn theo các nghiên cứu	95
Bảng 4.3. Tỷ lệ sụt cân theo các nghiên cứu	95
Bảng 4.4. Thời gian phẫu thuật trong các nghiên cứu khác	104
Bảng 4.5. Tỷ lệ rò miệng nối sau phẫu thuật	114
Bảng 4.6. So sánh tỷ lệ pCR giữa các nghiên cứu hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	119
Bảng 4.7. So sánh tỷ lệ đạt pCR giữa một số nghiên cứu có điều trị tân hỗ trợ	120
Bảng 4.8. Sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh 2 năm, 3 năm theo tác giả	121

Danh mục các hình

Hình 1.1. Phân đoạn thực quản tương ứng với cung răng	5
Hình 1.2. Các động mạch thực quản.....	6
Hình 1.3. Tĩnh mạch cung cấp cho thực quản.....	7
Hình 1.4. Dẫn lưu bạch huyết của thực quản.....	8
Hình 1.5. Chi phối thần kinh của thực quản	9
Hình 1.6. Bản đồ hạch của ung thư thực quản theo phân loại TNM.	14
Hình 1.7. Bảng đồ hạch theo phân loại JCED	17
Hình 1.8. Hình ảnh ung thư thực quản di căn hạch trên PET/CT	21
Hình 1.9. Sang thương thực quản UTBMTBG giai đoạn T2N1Mx	23
Hình 2.1. Quy trình chẩn đoán, điều trị, đánh giá đáp ứng và theo dõi.....	45
Hình 2.2. Tư thế bệnh nhân được xạ trị bằng máy gia tốc	47
Hình 2.3. Thiết kế trường chiếu và phân bố liều xạ của kỹ thuật 3D.....	48
Hình 2.4. Thiết kế trường chiếu và sự phân bố liều xạ của	49
Hình 2.5. Tư thế nằm nghiêng sấp 45 độ trong phẫu thuật thì ngực	55
Hình 2.6. Vị trí các trocar trong phẫu thuật nội soi thì bụng.....	56
Hình 2.7. Các bước tạo hình ống dạ dày để thực hiện miệng nối	57
Hình 2.8. Bộc lộ, di động thực quản, tạo hình miệng nối.....	59
Hình 3.1. Bệnh nhân rò miệng nối dò vào trung thất gây áp xe trung thất.	78
Hình 3.2. Hình ảnh nội soi thực quản trước và sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	82
Hình 3.3. Hình ảnh CT scan trước và sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	83
Hình 3.4. Hình ảnh mẫu bệnh phẩm thực quản sau khi phẫu thuật.....	83
Hình 3.5. Hình ảnh bướu đáp ứng hoàn toàn trên mô học (TRG1)	84
Hình 3.6. Hình ảnh nội soi thực quản trước và sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	84
Hình 3.7. Hình ảnh CT scan trước và sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	85
Hình 3.8. Hình ảnh mẫu bệnh phẩm thực quản sau khi phẫu thuật.....	85
Hình 3.9. Hình ảnh bướu đáp ứng một phần (TRG3)	86

Danh mục các biểu đồ

Biểu đồ 3.1. Biểu đồ phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	66
Biểu đồ 3.2. Phân bố mức độ nuốt nghẹn	67
Biểu đồ 3.3. Phân bố mức độ sụt cân	68
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân thay đổi cân nặng sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	72
Biểu đồ 3.5. Thay đổi dinh dưỡng sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ	72
Biểu đồ 3.6. Đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân sau HXĐT theo độ nuốt nghẹn	73
Biểu đồ 3.7. Mức độ thoái triển của bướu trên mô học	80
Biểu đồ 3.8. Biểu đồ Kaplan-Meier ước lượng tỷ lệ sống còn toàn bộ	88
Biểu đồ 3.9. Thời gian bệnh nhân phát hiện di căn.....	90
Biểu đồ 3.10. Biểu đồ Kaplan-Meier ước lượng tỷ lệ sống còn không bệnh	91

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ghi nhận ung thư toàn cầu GLOBOCAN 2022, ung thư thực quản đứng thứ 4 về số ca mắc mới hàng năm trong nhóm ung thư đường tiêu hóa và là nguyên nhân gây tử vong thứ 7 do ung thư với 3.470 ca tử vong mỗi năm tại Việt Nam [1]. Trong bối cảnh tần suất mắc UTTQ gia tăng đáng kể trong vài thập kỷ gần đây [2], dù đã có nhiều tiến bộ trong phẫu thuật, hóa trị, xạ trị và các liệu pháp sinh học phân tử, tỷ lệ tử vong do UTTQ vẫn ở mức cao.

Trong giai đoạn sớm, phẫu thuật cắt bỏ thực quản vẫn là phương pháp điều trị tiêu chuẩn. Tuy nhiên, đối với giai đoạn II, III, phẫu thuật đơn thuần thường mang lại kết quả hạn chế, với tỷ lệ sống còn 5 năm hiếm khi vượt quá 20% [3]. Mặc dù việc lựa chọn bệnh nhân kỹ lưỡng, cải thiện chăm sóc tiền và hậu phẫu, cùng với việc áp dụng phẫu thuật ít xâm lấn kết hợp nạo hạch hai hoặc ba vùng đã giúp cải thiện tỷ lệ sống còn, nhưng vẫn còn nhiều khó khăn. Tỷ lệ diện cắt dương tính vẫn ở mức cao (khoảng 25-30%) và tỷ lệ tái phát tại chỗ hoặc tại vùng lên đến 40% [3]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, việc áp dụng điều trị tân hỗ trợ trước phẫu thuật trong giai đoạn này cải thiện đáng kể tỷ lệ sống còn khi so sánh với phương pháp phẫu thuật đơn thuần hoặc điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật [4, 5]. Về mặt mô học, UTTQ bao gồm ung thư biểu mô tế bào gai (UTBMTBG) phổ biến ở Châu Á và ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) thường gặp ở Châu Âu. Hiện tại, cả Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN) [6] và Hiệp hội Ung thư nội khoa Châu Âu (ESMO) [7] đều khuyến cáo hóa xạ đồng thời (HXĐT) tân hỗ trợ như điều trị tiêu chuẩn UTTQ giai đoạn II, III. Khuyến nghị này dựa trên kết quả của nghiên cứu CROSS [8], cho thấy tỷ lệ sống còn 5 năm của nhóm UTBMTBG đạt trên 60%. Nhiều nghiên cứu tiếp theo đã củng cố vai trò của HXĐT tân hỗ trợ, thể hiện qua việc tăng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn bệnh lý (pCR), tỷ lệ diện cắt không còn bướu (R0) và khả năng kiểm soát bệnh tại chỗ [9]. Tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu đều được thực hiện ở các nước phương Tây và bao gồm cả 2 loại mô học UTBMTBG và UTBMT. Đáng chú ý, nghiên cứu NEOCRETEC5010 [5] đã đưa ra kết quả nhất quán với nghiên cứu CROSS [8] khi so sánh hiệu quả của HXĐT

tân hỗ trợ giữa dân số phương Tây và phương Đông, với đối tượng nghiên cứu hoàn toàn là UTBMTBG.

Từ năm 2018, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh đã triển khai điều trị HXĐT tân hỗ trợ cho bệnh nhân UTTQ 1/3 ngực giữa và dưới ở giai đoạn II, III. Phương pháp này được kỳ vọng không chỉ cải thiện tỷ lệ sống còn mà còn tăng khả năng kiểm soát tại chỗ, tối ưu hóa quy trình chăm sóc bệnh nhân.

Trong bối cảnh tỷ lệ UTBMTBG chiếm ưu thế trong dân số UTTQ tại Việt Nam, một câu hỏi quan trọng cần được làm rõ là: Liệu việc áp dụng hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ sau đó phẫu thuật ở bệnh nhân UTTQ giai đoạn II, III tại Việt Nam có an toàn và hiệu quả về mặt sống còn? Nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá và cung cấp bằng chứng thực tiễn cho câu hỏi trên, đề xuất cơ sở khoa học cho việc tối ưu hóa phác đồ điều trị điều trị UTTQ biểu mô tế bào gai tại Việt Nam.

Để trả lời câu hỏi nghiên cứu, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này với ba mục tiêu chính:

1. Đánh giá mức độ an toàn và hiệu quả của phẫu thuật nội soi cắt thực quản và nạo hạch vùng sau HXĐT tân hỗ trợ thông qua các biến số: thời gian phẫu thuật, lượng máu mất, số lượng hạch nạo được, tai biến, biến chứng sau phẫu thuật.
2. Xác định tỷ lệ tác dụng phụ, tỷ lệ đáp ứng mô học sau HXĐT tân hỗ trợ.
3. Xác định tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh và tỷ lệ tái phát của nhóm bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt thực quản và nạo hạch vùng sau HXĐT tân hỗ trợ.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học

Theo ghi nhận ung thư toàn cầu năm 2022 (GLOBOCAN 2022) [1], trên thế giới có gần 600.000 trường hợp ung thư thực quản (UTTQ) mới được chẩn đoán và gần 540.000 trường hợp tử vong vì căn bệnh này, trong đó 80% trường hợp tử vong xảy ra ở các nước đang phát triển. Xuất độ UTTQ có sự phân bố không đồng đều trên thế giới, với tỷ lệ mắc cao nhất ở Nam Phi, Đông Phi và Đông Á. Ngược lại, Tây Phi, Trung Phi và Châu Mỹ ghi nhận xuất độ thấp nhất. Đặc biệt, "vành đai ung thư thực quản" là khu vực có nguy cơ bệnh cao nhất, kéo dài từ miền Bắc Iran, xuyên qua vùng Trung Á đến miền Trung – Bắc Trung Quốc. Tại các khu vực này, như tỉnh Linxian (Trung Quốc), tỉnh Golestan (Iran), Tây Kenya, Malawi, Eastern Cape (Nam Phi), Calvados (Pháp), Nam Brazil và Uruguay, tỷ lệ mắc UTTQ có thể cao gấp 50–100 lần so với phần còn lại của thế giới [1]. Về mặt mô học, UTTQ chủ yếu bao gồm ung thư biểu mô tế bào gai (UTBMTBG) và ung thư biểu mô tuyến (UTBMT). Trong đó, UTBMTBG là loại mô học phổ biến nhất toàn cầu, chiếm tới 90% các trường hợp mắc bệnh trong "vành đai ung thư thực quản [1]. Tỷ lệ mắc hai loại mô học này khác nhau tùy theo khu vực địa lý, chủng tộc, lối sống [1].

Tại Việt Nam, cũng như nhiều quốc gia Châu Á khác, xuất độ UTTQ đang có xu hướng gia tăng. Theo GLOBOCAN 2022, Việt Nam ghi nhận 3.686 trường hợp UTTQ mới mắc và 3.470 trường hợp tử vong do căn bệnh này mỗi năm [1].

1.2. Giải phẫu học

Thực quản là đoạn đầu ống tiêu hóa, có cấu trúc hình ống, bản chất là một ống cơ – niêm, nửa trên dẹt theo chiều trước – sau, nửa dưới tròn. Đường kính thực quản thay đổi theo từng đoạn, trung bình khoảng 2-3 cm theo chiều ngang và 2 cm theo chiều trước sau. Ở đoạn trên, thực quản 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 cung động mạch chủ rồi vào lỗ cơ hoành ngang với đốt sống ngực thứ 10 và kết thúc ở chỗ

nội thực quản-dạ dày hoặc lỗ tâm vị của dạ dày (cơ thắt thực quản dưới) tại vị trí đốt sống ngực thứ 11. Ở trạng thái nghỉ, thực quản là một khoang ảo, hai thành ép vào nhau. Ở đoạn ngực do áp suất của lồng ngực, lồng thực quản mở ra khi hít vào. Ở đoạn cổ và bụng, do áp suất cố định nên không thay đổi khi hít thở. Chiều dài trung bình thay đổi theo tầm vóc người, tuổi và giới. Ở người trưởng thành, thực quản dài trung bình khoảng 25 ± 5 cm [10].

Theo quy ước của Hiệp hội Quốc tế chống ung thư (UICC) và Ủy ban liên kết Ung thư Hoa kỳ (AJCC) phiên bản 8 (năm 2017) [11], thực quản được chia thành bốn đoạn theo mốc giải phẫu và khoảng cách nội soi như sau: (1) Thực quản cổ: từ bờ dưới sụn nhẫn (ngang C6) đến lỗ vào lồng ngực (ngang hõm ức), dài khoảng 5 cm; trên nội soi cách cung răng trên 15-20 cm. (2) Thực quản ngực 1/3 trên: từ lỗ vào lồng ngực đến bờ dưới tĩnh mạch đơn (ngang carina), dài khoảng 5 cm; trên nội soi cách cung răng trên 20-25 cm. (3) Thực quản ngực 1/3 giữa: từ bờ dưới tĩnh mạch đơn đến tĩnh mạch phổi dưới, dài khoảng 5 cm; trên nội soi cách cung răng trên 25-30 cm. (4) Thực quản ngực 1/3 dưới: từ tĩnh mạch phổi dưới đến chỗ nối dạ dày-thực quản (GEJ), dài khoảng 10 cm, tương ứng với đoạn cách cung răng trên 30-40 cm trên nội soi. Đoạn này gồm đoạn trong ngực và đoạn trong bụng (sau khi qua cơ hoành, kéo dài thêm khoảng 1-2,5 cm đến GEJ).

Trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu ung thư thực quản, đặc biệt là ung thư vùng 1/3 dưới và chỗ nối dạ dày – thực quản, việc xác định vị trí khối bướu phải tuân theo các hệ thống phân loại chuyên biệt để đảm bảo tính thống nhất trong chiến lược điều trị (phạm vi cắt bỏ, nạo vét hạch) và đánh giá tiên lượng:

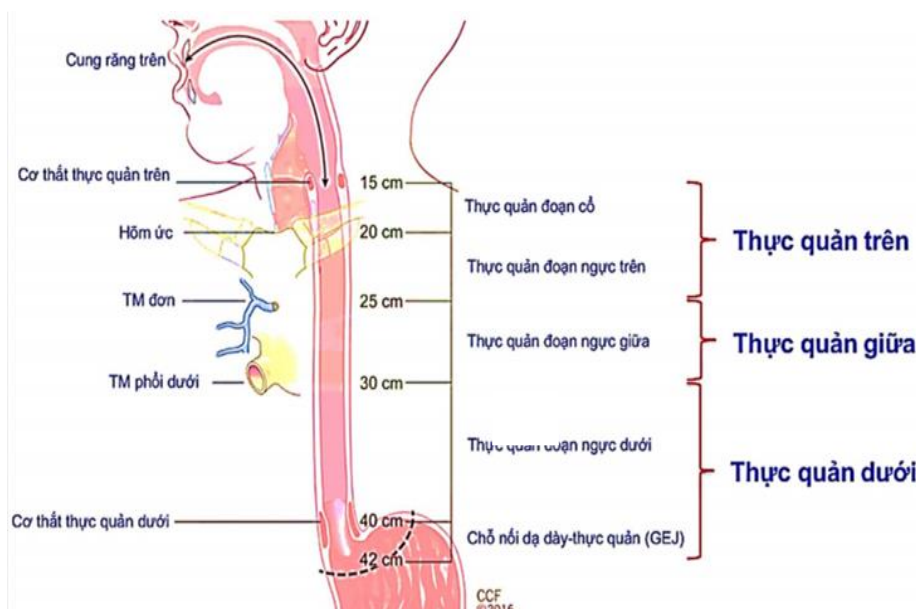
1. Phân loại Siewert (Quốc tế/Âu – Mỹ) [12]

Dựa trên vị trí trung tâm khối u so với Đường Z (Z-line), ung thư vùng nối dạ dày–thực quản được chia thành ba type: Type I khi trung tâm khối bướu nằm cách Đường Z 1–5 cm về phía trên (xử trí như ung thư thực quản); Type II khi trung tâm khối bướu nằm từ 1 cm trên đến 2 cm dưới Đường Z (xử trí như ung thư tâm vị “thực sự”);

và Type III khi trung tâm khối bướu cách Đường Z 2–5 cm về phía dưới (xử trí như ung thư dạ dày dưới tâm vị).

2. Phân loại Nishi (Nhật Bản) [13]

Phân loại Nishi được sử dụng rộng rãi trong các hướng dẫn điều trị của Nhật Bản để xác định ranh giới giữa thực quản và dạ dày. Phân loại này định nghĩa GEJ một cách chính xác theo giải phẫu học ung thư, đó là Đường Z. Phân loại này phân chia ung thư vùng này thành hai nhóm: (1) ung thư thực quản khi trung tâm khối bướu nằm > 4 cm phía trên GEJ và (2) ung thư tâm vị khi trung tâm khối bướu nằm trong phạm vi ≤ 4 cm phía dưới GEJ.



Hình 1.1. Phân đoạn thực quản tương ứng với cung răng

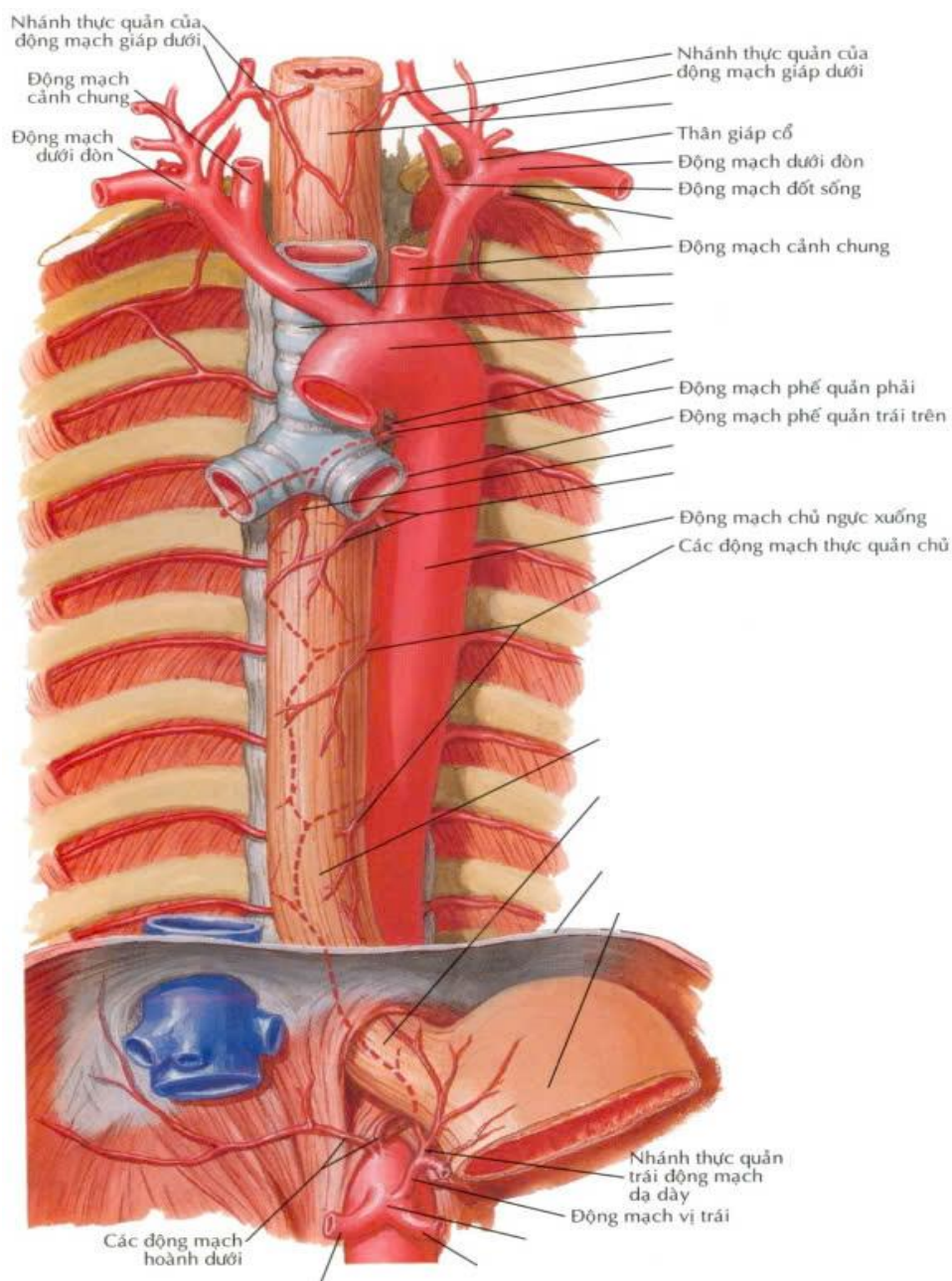
“Nguồn: Rice và cộng sự, 2017” [11]

1.3. Mạch máu và thần kinh chi phổi

1.3.1. Động mạch

Nguồn cung cấp động mạch phong phú của thực quản được chia theo từng đoạn (Hình 1.2). Các nhánh của động mạch giáp dưới cung cấp máu cho cơ thắt thực quản trên và thực quản cổ. Các nhánh thực quản của động mạch chủ ngực và các nhánh tận của động mạch phế quản cấp máu cho thực quản ngực. Động mạch vị trái và một

nhánh của động mạch hoành trái cung cấp máu cho cơ thắt thực quản dưới và đoạn xa nhất của thực quản. Các động mạch cung cấp máu cho thực quản kết thúc bằng một mạng lưới dày đặc, rộng khắp ở lớp dưới niêm mạc. Nguồn cung cấp máu dồi dào và mạng lưới mạch máu dưới niêm có khả năng thông nối có thể giải thích sự hiếm gặp của nhồi máu thực quản.

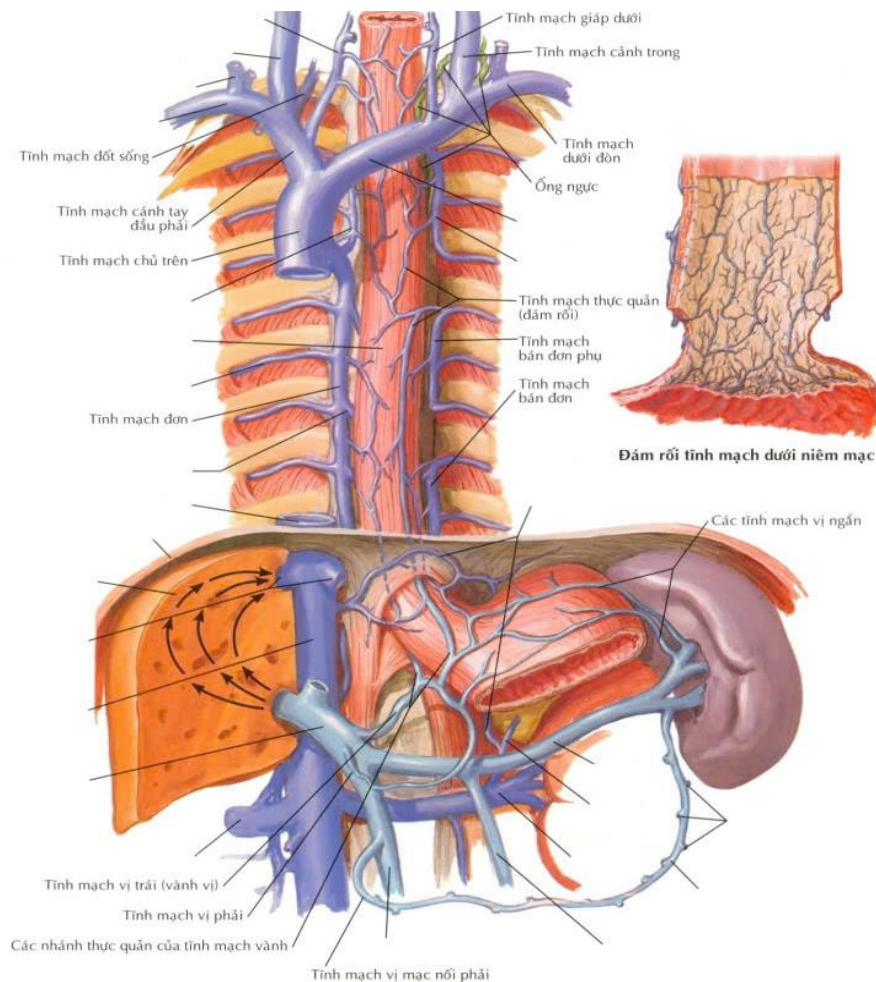


Hình 1.2. Các động mạch thực quản

“Nguồn: Frank H. Netter, 2022” [14]

1.3.2. Tĩnh mạch

Hồi lưu tĩnh mạch cũng được chia theo từng đoạn (Hình 1.3). Hệ thống tĩnh mạch thực quản bao gồm 2 đám rối: đám rối dưới niêm mạc và đám rối tĩnh mạch thực quản. Từ đám rối tĩnh mạch dưới niêm mạc dày đặc sẽ đổ theo vùng về tĩnh mạch giáp dưới và tĩnh mạch đơn cuối cùng đổ vào tĩnh mạch chủ trên. Dẫn lưu tĩnh mạch thực quản cổ đổ về tĩnh mạch giáp dưới, trong khi dẫn lưu tĩnh mạch thực quản ngực đổ về tĩnh mạch đơn, bán đơn và phế quản. Dẫn lưu tĩnh mạch đoạn thực quản bụng đổ về tĩnh mạch vị trái để về tĩnh mạch cửa. Các kết nối dưới niêm mạc giữa hệ thống tĩnh mạch cửa và hệ thống ở phần xa thực quản tạo thành giãn tĩnh mạch thực quản xuất hiện trong tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

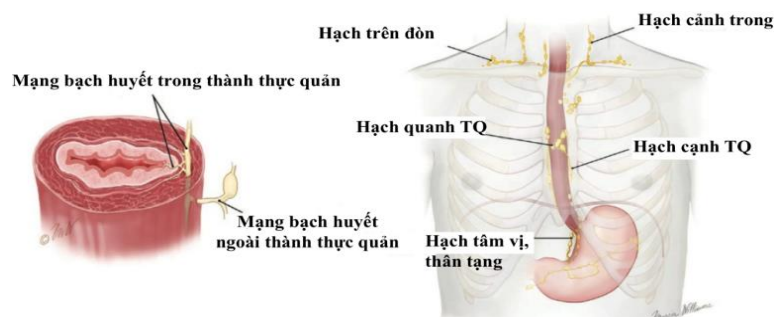


Hình 1.3. Tĩnh mạch cung cấp cho thực quản

“Nguồn: Frank H. Netter, 2022” [14]

1.3.3. Hệ thống bạch huyết

Dẫn lưu bạch huyết của thực quản bao gồm hai thành phần chính: các mạch bạch huyết trong thành thực quản và các hạch bạch huyết nằm ngoài thực quản. Hệ thống bạch huyết tại đây rất phong phú, với hai mạng lưới dưới niêm mạc chạy dọc theo trục thực quản và có sự nối thông với nhau. Đặc điểm này tạo điều kiện thuận lợi cho tế bào ung thư lan rộng theo chiều dài của thành thực quản [15]. Dịch bạch huyết tập trung ở lớp niêm mạc, xuyên qua con đường thông nối ở lớp dưới niêm mạc, lớp cơ và đổ về hạch bạch huyết dọc bên ngoài thành thực quản. Mạch bạch huyết trong thành thực quản tập trung chủ yếu ở lớp dưới niêm mạc, tuy nhiên ở lớp cận niêm cũng đã có, vì vậy tế bào UTTQ vẫn có thể di căn theo mạch bạch huyết ngay khi bướu còn khu trú ở lớp niêm mạc. Ở 1/3 trên thực quản, bạch huyết được dẫn lưu về hạch cổ sâu và cuối cùng đổ vào ống ngực. Đoạn thực quản 1/3 giữa dẫn lưu về hạch trung thất trên và trung thất sau. Trong khi đó, đoạn thực quản 1/3 dưới, bạch huyết được đổ về hạch thân tạng và hạch vị trái. Do các mạng bạch huyết thông nối với nhau, dịch bạch huyết ở bất kỳ vị trí nào trên thực quản đều có thể lan theo cả hai hướng, khiến tế bào ác tính dễ di căn vào hạch trung thất hoặc hạch ổ bụng [16]. Khoảng 43% các ca mổ tử thi cho thấy mạng bạch huyết dưới niêm có thể dẫn lưu trực tiếp vào ống ngực, tạo điều kiện cho di căn toàn thân [17]. Các tổng quan y văn gần đây cũng khẳng định đám rối bạch huyết dưới niêm của thực quản có thể nối trực tiếp vào ống ngực, giải thích hiện tượng di căn xa sớm [18]. Đám rối bạch huyết này phân bố dọc, cho phép di căn xảy ra độc lập với độ sâu xâm lấn của khối bướu.

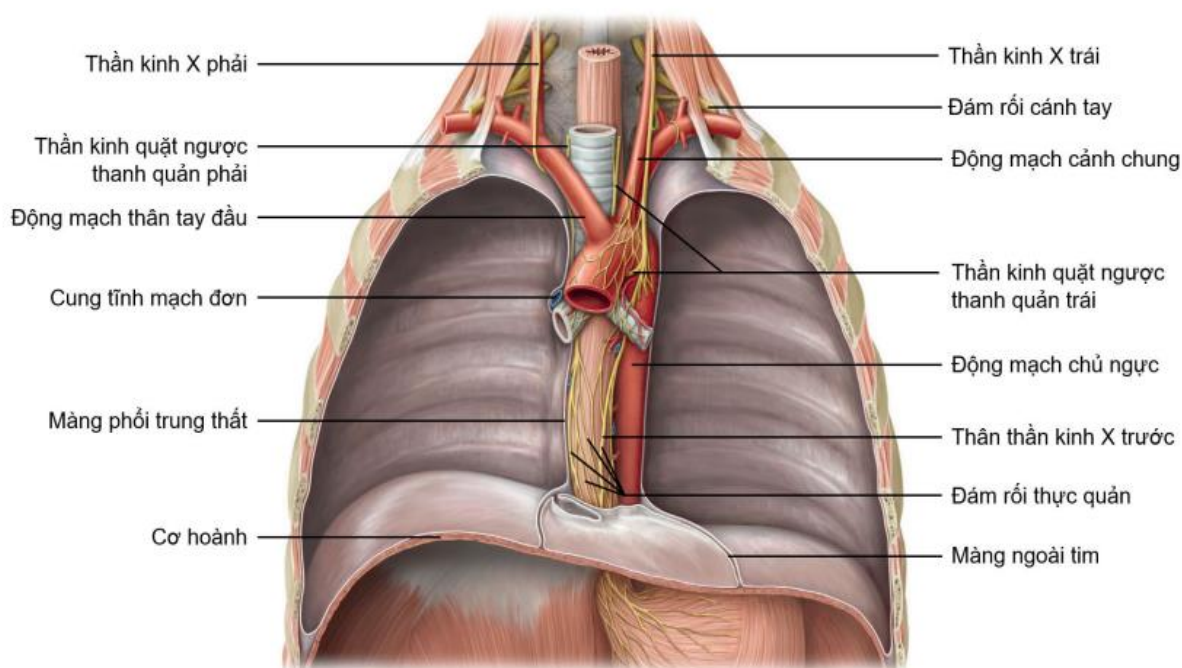


Hình 1.4. Dẫn lưu bạch huyết của thực quản

“Nguồn: David Sugarbaker, 2015” [15]

1.3.4. Sự phân bố dây thần kinh

Thực quản được chi phối bởi thần kinh giao cảm và phó giao cảm của hệ thần kinh tự chủ. Các dây thần kinh phó giao cảm và giao cảm sẽ đi theo dây thần kinh lang thang đến thành thực quản. Về chi phối thần kinh, 1/3 trên của thực quản nhận chi phối từ các sợi thần kinh phó giao cảm, di chuyển theo dây thần kinh quặt ngược thanh quản, và các sợi thần kinh giao cảm xuất phát từ thân giao cảm cổ. Phần thực quản ngực được chi phối bởi dây thần kinh lang thang, đi qua đám rối thực quản bao quanh thực quản xuất phát từ thân giao cảm ở ngang mức carina. Các dây thần kinh giao cảm xuất phát từ dây thần kinh cột sống ngực thứ 5 đến 12 (T5-T12) đi trực tiếp đến đám rối thực quản hoặc đến hạch thân tạng để chi phối phần xa của thực quản.



Hình 1.5. Chi phối thần kinh của thực quản

“Nguồn: Schuenke và cộng sự, 2017” [13]

1.4. Giai đoạn ung thư thực quản

1.4.1. Hệ thống phân giai đoạn TNM

Theo tài liệu hướng dẫn của AJCC/UICC năm 2017, ung thư thực quản được phân giai đoạn dựa theo hệ thống TNM với “T” liên quan đến giai đoạn bướu (Tumor), “N” liên quan tới giai đoạn hạch (Node), “M” liên quan tới tình trạng di căn xa (Metastasis) [11]. Xếp giai đoạn TNM phân biệt theo loại mô học, độ biệt hóa và đối với UTBMTBG còn phụ thuộc vào vị trí khối bướu. Phân loại TNM được đánh giá dựa trên lâm sàng (cTNM) bằng hình ảnh học và thông tin mô học tối thiểu. Phân biệt với dữ liệu phân giai đoạn theo mô bệnh học ung thư (pTNM) được ghi nhận kết quả qua kiểm tra bằng kính hiển vi các mẫu bệnh phẩm được cắt bỏ.

Bảng 1.1. Xếp giai đoạn TNM theo AJCC phiên bản thứ 8

Yếu tố	Xếp hạng	Mô tả tiêu chuẩn
Bướu nguyên phát (T)	Tx	Không xác định rõ bướu nguyên phát
	T0	Không có bướu nguyên phát
	Tis	Loạn sản độ mô học cao, ung thư biểu mô tại chỗ, còn nằm trong lớp biểu mô
	T1	Bướu xâm nhiễm lớp đệm, lớp cơ niêm hoặc lớp dưới niêm: T1a: xâm nhiễm lớp đệm hoặc lớp cơ niêm T1b: xâm nhiễm lớp dưới niêm
	T2	Bướu xâm nhiễm lớp cơ
	T3	Bướu xâm lấn qua lớp áo ngoài

Yếu tố	Xếp hạng	Mô tả tiêu chuẩn
	T4	Bướu xâm lấn cấu trúc lân cận T4a (có thể cắt bỏ được): xâm lấn màng phổi, màng tim, tĩnh mạch đơn, cơ hoành, phúc mạc T4b (không thể cắt bỏ được): xâm lấn động mạch chủ, thân sống, khí quản
Hạch vùng (N)	Nx	Không xác định được hạch vùng
	N0	Không di căn hạch vùng
	N1	Di căn 1 – 2 hạch vùng
	N2	Di căn 3 – 6 hạch vùng
	N3	Di căn ≥ 7 hạch vùng
Di căn xa (M)	M0	Không di căn xa
	M1	Có di căn xa
Độ biệt hóa (G)	Gx	Không xác định được độ biệt hóa
	G1	Biệt hóa tốt
	G2	Biệt hóa vừa
	G3	Biệt hóa kém

“Nguồn: Rice và cộng sự, 2017”[11]

Bảng 1.2. Xếp giai đoạn lâm sàng ung thư thực quản (cTNM)

	N0	N1	N2	N3	M1
Tis	0				
T1	I	I	III	IVA	IVB
T2	II	II	III	IVA	IVB
T3	II	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB

“Nguồn: Rice và cộng sự, 2017”[11]

Đánh giá vị trí bướu thực quản là một bước rất quan trọng được xác định bởi nội soi thực quản và hình ảnh CT scan ngực - bụng. Định nghĩa của vị trí bướu trên lâm sàng đã thay đổi từ rìa trên của bướu (phiên bản thứ 7) thành trung tâm của khối bướu (phiên bản thứ 8), tính từ cung răng. Về mặt lâm sàng, việc xác định trung tâm của bướu cho phép xác định đồng thời rìa trên, dưới của bướu cùng như chiều dài của khối bướu. Cần phải phân biệt được giới hạn của UTTQ cổ và ngực trên cũng như giới hạn dưới của ngực dưới và chỗ nối thực quản-dạ dày (EGJ) để có thể lập được kế hoạch điều trị phù hợp cho từng vùng.

Bảng 1.3. Vị trí bướu thực quản loại ung thư biểu mô tế bào gai

Vị trí bướu	Mô tả tiêu chuẩn
X	Không xác định vị trí
Trên	Thực quản cổ đến bờ dưới tĩnh mạch đơn
Giữa	Từ bờ dưới tĩnh mạch đơn đến bờ dưới tĩnh mạch phổi dưới
Dưới	Từ bờ dưới tĩnh mạch phổi dưới đến dạ dày, bao gồm chỗ nối thực quản – dạ dày

Ghi chú: vị trí được xác định dựa trên trung tâm của bướu thực quản

“Nguồn: Rice và cộng sự, 2017”[11]

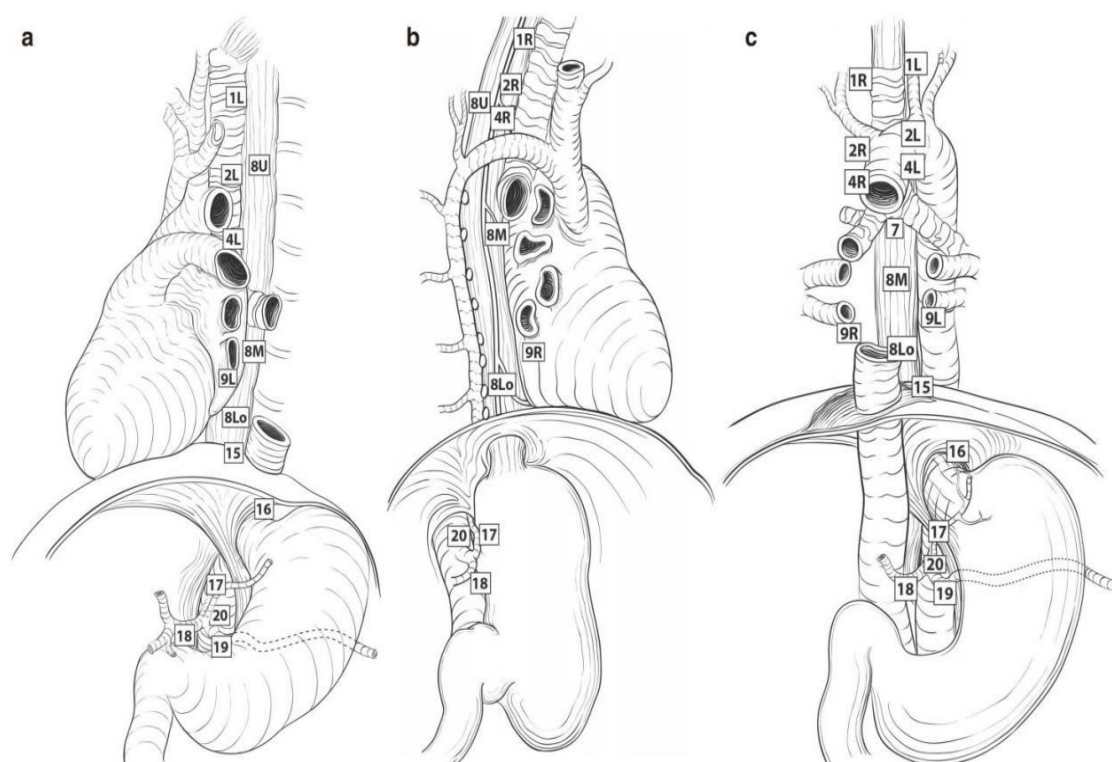
Các yếu tố không phải giải phẫu cũng đóng một vai trò trong tiên lượng bệnh, bao gồm giải phẫu bệnh và độ biệt hóa khối bướu. Ung thư biểu mô tế bào gai (UTBMTBG) thường có tiên lượng theo từng giai đoạn kém hơn so với ung thư biểu mô tuyến (UTBMT). Hơn nữa, độ biệt hóa của bướu cũng ảnh hưởng đáng kể đến khả năng sống còn. Các bướu có độ biệt hóa tốt và trung bình (G1-2) cho thấy tiên lượng tốt hơn đáng kể so với các bướu có độ biệt hóa kém (G3), áp dụng cho cả hai loại mô học UTBMTBG và UTBMT. Đặc biệt đối với UTBMTBG thực quản, vị trí của bướu còn là một yếu tố tiên lượng độc lập. Các bướu nằm ở vị trí trên và giữa thực quản thường có tiên lượng xấu hơn so với các bướu ở phần xa của thực quản. Những yếu tố này cần được cân nhắc kỹ lưỡng khi đánh giá tiên lượng và xây dựng kế hoạch điều trị cho bệnh nhân UTTQ.

Bảng 1.4. Các nhóm hạch trong ung thư thực quản theo AJCC^{8th}

Chặng hạch vùng	Số	Tên
Hạch cổ	1R/1L	Hạch cạnh khí quản cổ dưới phải/trái
	2R/2L	Hạch cạnh khí quản trên phải/trái
	3P	Hạch trung thất sau
	4R/4L	Hạch cạnh khí quản dưới phải
	5	Hạch động mạch phổi
	6	Hạch trung thất trước
Hạch ngực	7	Hạch dưới carina
	8U	Hạch cạnh thực quản ngực trên
	8M	Hạch cạnh thực quản ngực giữa
	8L	Hạch cạnh thực quản ngực dưới
	9R/9L	Hạch dây chằng phổi trái/ phải
10R	Hạch khí quản -phế quản	

Chặng hạch vùng	Số	Tên
	15	Hạch cơ hoành
	16	Hạch cạnh tâm vị
	17	Hạch vị trái
Hạch bụng	18	Hạch gan chung
	19	Hạch lách
	20	Hạch thân tạng

“Nguồn: Rice và cộng sự, 2017” [11]



Hình 1.6. Bản đồ hạch của ung thư thực quản theo phân loại TNM.

Các chặng hạch vùng để phân giai đoạn ung thư thực quản từ trái (A), phải (B), và phía trước (C)

“Nguồn: Rice và cộng sự, 2017” [11]

Việc phân giai đoạn ung thư ban đầu được đề xuất cho “những trường hợp chưa được điều trị trước đó và mức độ bệnh phải được xác định và ghi nhận chỉ khi khám lâm sàng”. Tuy nhiên, sự thiếu chính xác trong phân giai đoạn lâm sàng và đánh giá mô học sau cắt thực quản đã dẫn đến việc sử dụng giai đoạn giải phẫu bệnh sau cắt thực quản làm cơ sở duy nhất cho tất cả các giai đoạn ung thư. Phân tích dữ liệu AJCC^{8th} đã chứng minh rằng không thể sử dụng cùng một loại phân giai đoạn cho tất cả các phân nhóm do có sự khác biệt rõ rệt về khả năng sống còn.

Bảng 1.5. Giai đoạn giải phẫu bệnh sau phẫu thuật của UTBMTBG (pTNM)

	Grad	N0		N1	N2	N3	M1
	Vị trí bướu	Dưới	Trên/giữa				
Tis		0					
T1a	Gx, G1	IA		IIB	IIIA	IVA	IVB
	G2/3	IB					
T1b	Gx, G1-3	IB		IIB	IIIA	IVA	IVB
T2	G1	IB		IIIA	IIIB	IVA	IVB
	G2/3, Gx	IIA					
T3	G1	IIA		IIIB	IIIB	IVA	IVB
	G2/3	IIA	IIB				
	Gx / Lx	IIB					
T4a	Bất kì	IIIB		IIIB	IVA	IVA	IVB
T4b	Bất kì	IVA		IVA	IVA	IVA	IVB

“Nguồn: Rice và cộng sự, 2017” [11]

Ngày nay, việc xác định giai đoạn giải phẫu bệnh sau phẫu thuật đang dần mất đi ý nghĩa lâm sàng trong ung thư giai đoạn tiến triển vì phương pháp điều trị đa mô thức bao gồm điều trị tân hỗ trợ đang dần thay thế phẫu thuật đơn thuần. Tuy nhiên, pTNM vẫn phù hợp với bệnh ung thư giai đoạn đầu, vì nó phản ánh chính xác nhất sự thật về bệnh ung thư và là điểm tham chiếu để đánh giá khả năng sống còn [11].

Điểm mới của phiên bản thứ 8 là bổ sung phân nhóm đánh giá giai đoạn sau điều trị tân hỗ trợ và đánh giá giải phẫu bệnh của mẫu bệnh phẩm sau phẫu thuật. Việc bổ sung này xuất phát từ việc thiếu thông tin về phân giai đoạn giải phẫu bệnh tương đương cho nhóm bệnh nhân đã trải qua điều trị tân hỗ trợ, cũng như sự khác biệt rõ rệt về khả năng sống còn giữa các nhóm bệnh nhân dựa trên kết quả điều trị và giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Tỷ lệ sống còn của các nhóm ypTNM khác biệt với tỷ lệ sống còn của các nhóm pTNM tương đương [11].

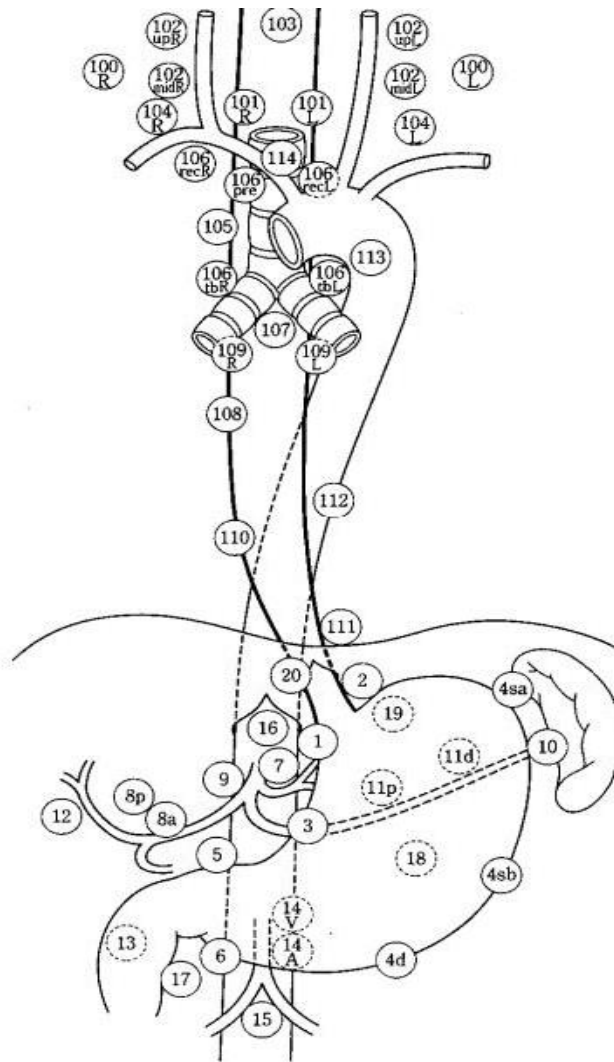
Bảng 1.6. Giai đoạn sau điều trị tân hỗ trợ (ypTNM)

	N0	N1	N2	N3	Nx	M1
T0-Tis	I	IIIA	IIIB	IVA		IVB
T1	I	IIIA	IIIB	IVA		IVB
T2	I	IIIA	IIIB	IVA		IVB
T3	II	IIIB	IIIB	IVA		IVB
T4a	IIIB	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVA	IVA	IVA	IVA		IVB

“Nguồn: Rice và cộng sự, 2017” [11]

1.4.2. Phân loại JCED phiên bản thứ 12 [19]

Đây là phân loại của hiệp hội thực quản Nhật Bản (JES) hợp tác với Hội ung thư dạ dày Nhật Bản (JGCA) thực hiện. Trong quá trình sửa đổi phiên bản, phân loại được đảm bảo tính nhất quán với phân loại TNM của UICC ở mức độ cao nhất có thể.



Hình 1.7. Bảng đồ hạch theo phân loại JCED

“Nguồn: Shinju Mine và cộng sự, 2024” [19]

Bảng 1.7. Phân bố nhóm hạch theo vị trí bướu theo phân loại JCED

Vị trí bướu	Hạch vùng	M1a	M1b
Thực quản cổ	Cổ: 100, 101, 102mid, 104 Ngực: 105, 106rec	Không	Các hạch ở vị trí khác
Ngực	Cổ: 101 Ngực: 105, 106rec, 106tb, 107, 108, 109, 110, 112aoA, 112pul	104	102 106pre, 106tbR, 112aoP, 16, các hạch ở vị trí khác

	Bụng: 1, 2, 3a, 7, 8a, 9, 11p, 19, 20	
Vị trí GEJ	Cổ: Không Ngực: 105, 106rec, 106tbL, 107, 108, 109, 110, 111, 112aoA, 112pul Bụng: 1, 2, 3a, 3b, 4sa, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8a, 9, 10, 11p, 11d, 19, 20	101, 104, 16 Các hạch ở vị trí khác

“Nguồn: *Shinju Mine và cộng sự, 2024*” [19]

1.5. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng ung thư thực quản

Xác định chính xác giai đoạn lâm sàng là bước thiết yếu để đưa ra quyết định điều trị tối ưu và đánh giá rủi ro cho bệnh nhân UTTQ. Trong bối cảnh điều trị đa mô thức ngày càng phát triển, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và phương pháp xâm lấn đã có những cải tiến vượt bậc nhằm hỗ trợ hiệu quả quá trình này. Các xét nghiệm hình ảnh học như siêu âm nội soi (EUS), chụp cắt lớp vi tính (CT scan) và chụp PET đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá mức độ lan rộng của bướu. Bên cạnh đó, các phương pháp xâm lấn như cắt niêm mạc qua nội soi (EMR), cắt dưới niêm mạc qua nội soi (ESD) và nội soi ổ bụng chẩn đoán cũng cung cấp thông tin chi tiết về sự xâm lấn tại chỗ và di căn vùng [20]. Mỗi phương pháp đều có những ưu và nhược điểm riêng. Tuy nhiên, việc kết hợp đa phương thức trong xác định giai đoạn lâm sàng giúp cải thiện đáng kể khả năng đánh giá chính xác mức độ lan tràn của tế bào ung thư ngay từ khi chẩn đoán.

1.5.1. CT

CT là phương pháp phân giai đoạn được sử dụng phổ biến nhất tại thời điểm mới chẩn đoán UTTQ. Hình ảnh CT scan cung cấp nhiều thông tin liên quan đến tất cả các giai đoạn của bệnh từ chính khối bướu nguyên phát (giai đoạn T), đến hạch (giai đoạn N) và di căn xa (giai đoạn M). Ngoài ra, phần lớn bệnh nhân UTTQ có biểu hiện bệnh tiến triển ở giai đoạn phát hiện, vì vậy CT scan có thể được sử dụng sớm để xác định tình trạng hẹp lòng thực quản vốn là đặc điểm chung của các khối bướu giai

đoạn tiến triển tại chỗ [21]. Tuy nhiên, điều quan trọng cần lưu ý vai trò của CT scan khác nhau đối với giai đoạn T, N và M.

1.5.1.1. CT trong đánh giá giai đoạn T

Độ chính xác của CT scan đã được chứng minh trong xác định giai đoạn T là 80%. Độ chính xác cụ thể của từng giai đoạn dao động từ 75% đến 84,5% [21], với kết quả khá thấp ở giai đoạn đầu vì không thể đánh giá trực tiếp độ sâu xâm lấn qua các lớp thực tế của thành thực quản. Vì vậy, việc phân biệt khối bướu giai đoạn T1 và T2 bằng CT scan là rất khó khăn. Ở giai đoạn bệnh tiến triển, có thể cải thiện độ chính xác của CT scan bằng cách cho bệnh nhân uống thuốc cản quang đồng thời có thể đánh giá tình trạng tắc nghẽn của lòng ống thực quản. Đặc biệt, CT scan có thể phát hiện bướu xâm lấn các tạng lân cận với độ chính xác cao. Độ nhạy của CT scan đối với khả năng phát hiện/loại trừ giai đoạn T4 lên đến 100% trong một số nghiên cứu với độ đặc hiệu từ 52%-97% [21].

1.5.1.2. CT trong đánh giá giai đoạn N

CT cũng đã chứng minh một số lợi ích trong việc xác định di căn hạch. Các hạch thượng đòn có đường kính trực ngắn >5 mm và các hạch trung thất >10 mm được coi là di căn. Các hạch sau trụ hoành có đường kính trực ngắn >6 mm và các nhóm hạch vị trái >8 mm được xem là nghi ngờ. Các hạch bạch huyết có tính chất không đồng nhất, kích thước lớn hoặc dính thành chùm từ 3 hạch trở lên cũng sẽ được xem là nghi ngờ di căn [21]. Tuy nhiên, CT scan cũng có những hạn chế nhất định trong phân giai đoạn hạch. Do tính chất không xâm lấn của phương pháp nên việc thu thập mô và xác nhận mô học là không thể. Hơn nữa, chụp CT scan có thể bỏ qua những hạch có kích thước nhỏ nhưng thật sự di căn do phương pháp này chỉ có khả năng phát hiện những hạch phì đại [21]. Điều này dẫn tới tình trạng đánh giá quá giai đoạn trong những trường hợp các hạch bạch huyết phì đại do phản ứng. Độ nhạy và độ đặc hiệu trong khả năng xác định hạch trung thất và hạch ổ bụng di căn lần lượt là 30-60% và 60-80%, có nghĩa là có khoảng 20-40% bệnh nhân không được chẩn đoán chính xác giai đoạn hạch [22].

1.5.1.3. CT trong đánh giá giai đoạn M

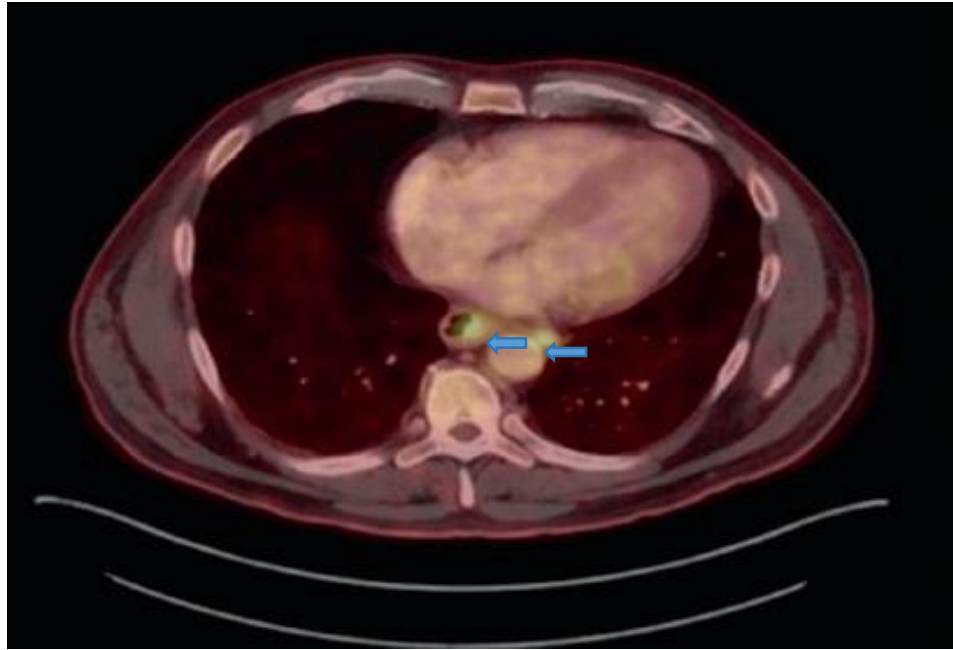
CT là phương tiện hình ảnh hiệu quả được lựa chọn để phát hiện di căn phổi và gan. Tuy nhiên, độ nhạy của CT scan trong việc phát hiện di căn xương được ghi nhận thấp hơn hẳn xạ hình xương và PET. Ngoài ra, CT scan cũng có độ chính xác thấp trong xác định tình trạng di căn phức tạp [21]. Nhìn chung, CT scan có thể xác định chính xác tình trạng di căn trong 82% trường hợp [21]. Việc sử dụng CT scan làm phương tiện hình ảnh đầu tay là lựa chọn phù hợp để có thể lên phương án thực hiện các cận lâm sàng tiếp theo. Những bệnh nhân ở giai đoạn sớm có thể là ứng cử viên của điều trị nội soi cắt rộng tại chỗ vì vậy sẽ được đề nghị thực hiện những phương tiện phù hợp để có thể phân giai đoạn T chính xác hơn như EUS, ESD hoặc EMR. Ngược lại những bệnh nhân có hình ảnh tắc nghẽn lòng thực quản hoặc bướu tại chỗ xâm lấn các tạng lân cận có thể bỏ qua các phương tiện EUS, ESD, EMR và tiến hành thực hiện các cận lâm sàng phù hợp hơn để xác định khả năng cắt bỏ thực quản cũng như điều trị đa mô thức [21]. Thêm vào đó, bổ sung PET/CT hoặc nội soi ổ bụng chẩn đoán để có thể chẩn đoán chính xác giai đoạn M.

1.5.2. PET/CT

Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân UTTQ ở trước và sau điều trị tân hỗ trợ đã được chứng minh trong các nghiên cứu tiền cứu. Nirmal và cộng sự [23] đã đánh giá tiền cứu 189 bệnh nhân UTTQ có thể phẫu thuật cắt bỏ, chẩn đoán giai đoạn được đánh giá bằng CT scan ngực - bụng, xạ hình xương, CT scan hoặc MRI não theo chỉ định lâm sàng. Những bệnh nhân giai đoạn T1-3, N0-1 và M0-1a (theo Hướng dẫn phân giai đoạn AJCC phiên bản thứ 6) đủ điều kiện để đăng ký tham gia nghiên cứu và được bổ sung thêm PET vào chẩn đoán phân giai đoạn. Mục đích của nghiên cứu là xác định lợi ích của việc bổ sung PET (không kèm CT) tại thời điểm nghiên cứu để đánh giá giai đoạn lâm sàng. Tác giả đã chứng minh sự gia tăng tỷ lệ phát hiện tình trạng di căn trước phẫu thuật ở $4,8 \pm 9,5\%$ bệnh nhân. Hơn nữa, PET đã xác định N1 ở 45/189 (23%) bệnh nhân được phân giai đoạn N0 bằng CT. Các tác giả nhận định rằng có một nhóm nhỏ bệnh nhân đã được điều trị

không phù hợp với giai đoạn bệnh, những người này sẽ không được điều trị triệt để nếu sử dụng thêm phương tiện PET trong chẩn đoán [23].

Nhìn chung, khả năng PET/CT thay đổi phác đồ điều trị cho bệnh nhân UTTQ dao động trong khoảng 20–40%, chủ yếu do khả năng phát hiện di căn tiềm ẩn của PET/CT [21].



Hình 1.8. Hình ảnh ung thư thực quản di căn hạch trên PET/CT

Các hạch di căn quanh thực quản được phát hiện trên PET/CT (mũi tên xanh)

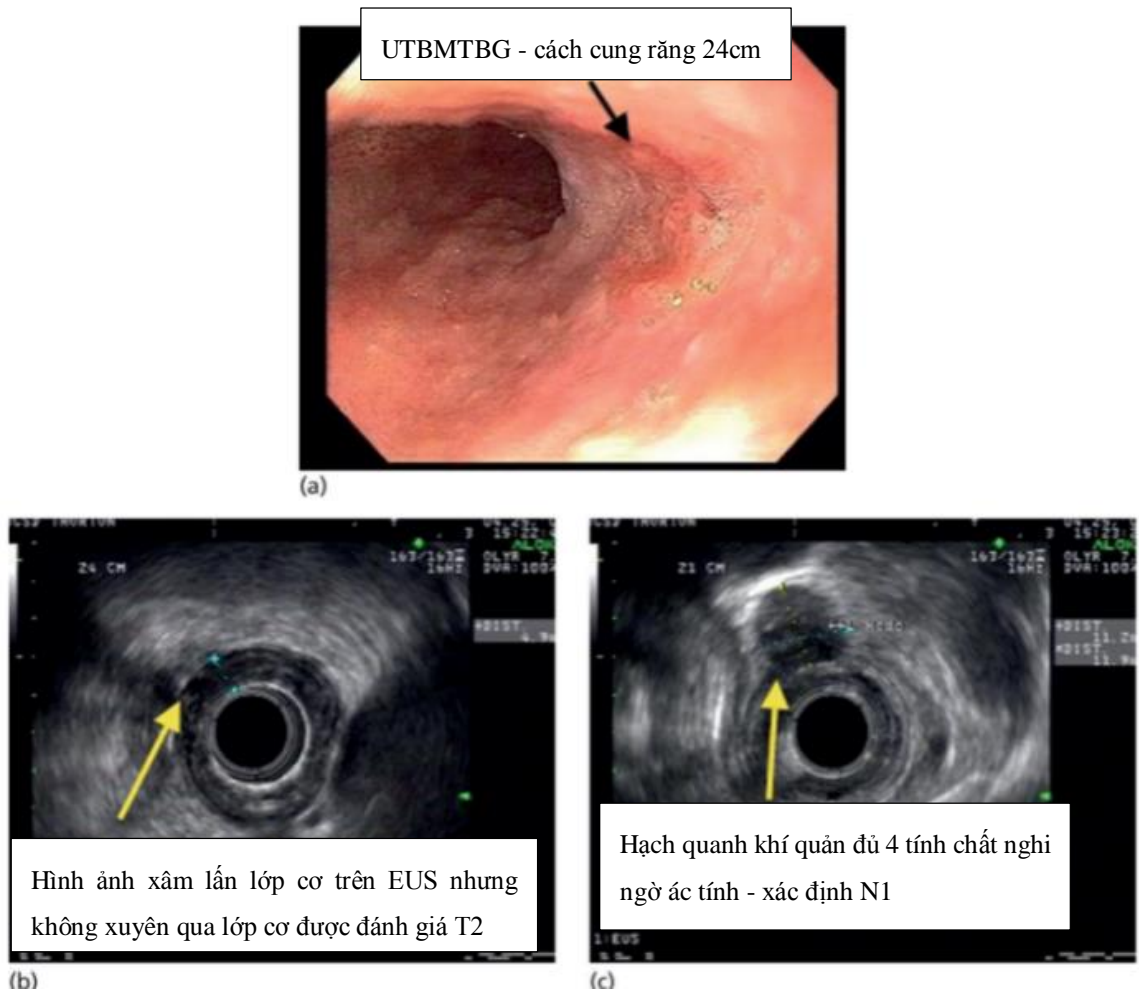
“Nguồn: Jonathan và cộng sự, 2018” [24]

1.5.3. EUS

EUS có độ nhạy và độ đặc hiệu từ 85-90% và độ chính xác từ 70-80% trong đánh giá giai đoạn T của UTTQ. EUS có độ chính xác khá thấp trong phân biệt T ở giai đoạn sớm. Độ chính xác của EUS trong phát hiện sang thương giai đoạn T1a được báo cáo chỉ 39% và khoảng 50-70% đối với sang thương giai đoạn T1b. Một nghiên cứu trước đây còn cho thấy độ chính xác của EUS giảm khi bướu được xác định từ T2 trở lên trên hình ảnh CT [25]. Một phân tích gộp đã báo cáo độ nhạy và độ đặc hiệu của EUS trong phân giai đoạn T1, T2, T3, T4 lần lượt là 81,6%; 99,4%; 81,4%;

96,3%, và 91,4%; 94,4%; 92,4%; 97,4% [11]. Các hạch bạch huyết được khảo sát bằng EUS gồm có hạch vùng và hạch không phải vùng (cN, cM), bao gồm hạch quanh bướu, hạch quanh khí quản, dưới carina, hạch cơ hoành, hạch thân tạng, động mạch lách và vùng dây chằng vị gan. Các khối cấu trúc hình tròn, giảm âm, ranh giới rõ xuất hiện ở những khu vực kể trên đều được xem là hạch di căn. Và khuyến cáo nên xác nhận mô học của các hạch nghi ngờ bằng EUS-FNA. Trong phân giai đoạn AJCC [11] phiên bản thứ 8. phân giai đoạn hạch lâm sàng ở những vị trí này được đánh giá dựa trên số lượng và vị trí của các hạch nghi ngờ. Vì vậy kết quả EUS cần phải báo cáo số lượng hạch nghi ngờ trong quá trình thực hiện và ghi nhận kết quả theo hướng dẫn của AJCC về phân giai đoạn N.

Mặc dù EUS có nhiều ưu điểm trong việc đánh giá bướu tại chỗ nhưng trên thực tế vẫn tồn tại một số hạn chế. Đầu tiên, phương tiện này phụ thuộc nhiều vào bác sĩ thực hiện thủ thuật. Thứ hai, EUS bị hạn chế ở bệnh nhân có tắc nghẽn thực quản do khối bướu vì ống nội soi không thể đi qua, chỉ đánh giá được bướu và hạch ở phần thực quản phía trên vị trí tắc nghẽn. Cuối cùng, EUS có nguy cơ đánh giá quá mức giai đoạn T và N.



Hình 1.9. Sang thương thực quản UTBMTBG giai đoạn T2N1Mx

(a) Hình ảnh khối bướu cách cung răng 24 cm (mũi tên đen) trên hình ảnh nội soi thực quản (b); Hình ảnh xâm lấn lớp cơ nhưng không xuyên qua lớp cơ trên EUS (mũi tên vàng bên trái); (c) Hạch quanh khí quản nghi ngờ ác tính (mũi tên vàng bên phải)

“Nguồn: Armen và cộng sự, 2021” [26]

1.6. Các phương pháp điều trị ung thư thực quản

1.6.1. Giai đoạn sớm (cT1N0M0)

Cắt bỏ toàn bộ khối bướu en-bloc qua nội soi, sử dụng phương pháp EMR hoặc ESD, là phương pháp điều trị được lựa chọn cho các tổn thương có loạn sản độ mô học cao và hầu hết các khối bướu T1 [27]. Việc phân giai đoạn bệnh phẩm sau phẫu

thuật đóng vai trò quan trọng trong việc xác định phương pháp điều trị triệt để. Tuy nhiên, kết quả này chỉ mang tính quyết định khi không có tế bào bướu ở rìa diện cắt và không có các yếu tố nguy cơ cao di căn hạch như độ sâu xâm lấn, xâm lấn mạch máu và bạch huyết, độ biệt hóa kém, dạng loét và kích thước bướu lớn [27].

1.6.2. Giai đoạn bướu tiến triển triển tại chỗ (cT2-T4 hoặc cN1-3M0)

Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị triệt để chính cho UTTQ trong giai đoạn II, III. Phẫu thuật cắt thực quản mở ngực kèm nạo hạch 2 vùng được ưu tiên lựa chọn đối với nhóm bệnh nhân có tổng trạng tốt. Trong trường hợp bướu ở đoạn xa thực quản, phương pháp Ivor Lewis thường được áp dụng. Ngược lại với khối bướu ở đoạn trên và giữa thực quản, phẫu thuật McKeown là giải pháp thích hợp hơn. Đối với những bệnh nhân không đủ sức khỏe để chịu đựng phẫu thuật lớn, phẫu thuật cắt thực quản xuyên cơ hoành sẽ xem là lựa chọn thay thế với tỷ lệ tử vong thấp và nạo hạch giới hạn hơn [28].

Trong điều trị UTTQ giai đoạn II, III có thể cắt bỏ, hóa trị hoặc HXĐT tân hỗ trợ đã được chứng minh là giúp tăng tỷ lệ cắt bỏ R0 và cải thiện tỷ lệ sống còn. Do đó, phương pháp này nên được xem xét cho tất cả các bệnh nhân đủ điều kiện.

1.6.3. Giai đoạn trễ (giai đoạn di căn hoặc giai đoạn bướu không thể cắt bỏ)

Bệnh nhân UTTQ giai đoạn di căn hoặc bướu không thể phẫu thuật và không còn đáp ứng với hóa xạ triệt để có tiên lượng rất xấu với thời gian sống trung bình dưới một năm [29]. Trong những trường hợp này, chiến lược điều trị tập trung vào liệu pháp toàn thân, ưu tiên các phác đồ hai thuốc để giảm thiểu độc tính và nâng cao hiệu quả điều trị. Song song với đó, chăm sóc giảm nhẹ với mục tiêu chính là kiểm soát triệu chứng và tối ưu hóa chất lượng cuộc sống là một phần quan trọng trong quá trình điều trị. Hoạt động này không chỉ mang lại lợi ích cho bệnh nhân mà còn hỗ trợ toàn diện cho gia đình họ cả về tâm lý lẫn thể chất. Sự phối hợp giữa điều trị toàn thân và chăm sóc giảm nhẹ giúp đảm bảo rằng người bệnh có thể trải qua thời gian còn lại với ít đau đớn và khó chịu nhất có thể, đồng thời cải thiện sức khỏe tinh thần của họ trong giai đoạn cuối đời.

1.7. Vai trò của điều trị tân hỗ trợ trong ung thư thực quản giai đoạn II, III

1.7.1. Hóa trị hay HXĐT trước mổ

Mục đích của cả 2 phương pháp nhằm tăng khả năng cắt bỏ tổn thương nhờ việc làm thu nhỏ bướu, giảm giai đoạn bệnh, cũng như tiêu diệt những di căn tiềm ẩn.

Kể từ khi công bố thử nghiệm MAGIC [6] năm 2006 và thử nghiệm CROSS [8] năm 2012, điều trị tân hỗ trợ đã trở thành tiêu chuẩn điều trị bệnh nhân UTTQ đoạn xa và EGJ giai đoạn II, III. Hai nghiên cứu mang tính bước ngoặt này mô tả rõ ràng lợi ích lâm sàng của điều trị tân hỗ trợ đặc biệt là cải thiện đáng kể khả năng sống còn toàn bộ. Những kết quả của nghiên cứu này cũng chứng minh tầm quan trọng của pCR như một dấu ấn sinh học để cải thiện kết quả lâu dài của nhóm điều trị tân hỗ trợ.

Trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp [30], kết quả cho thấy việc sử dụng hóa trị trước phẫu thuật giúp tăng tỷ lệ sống còn sau 2 năm lên 7% so với nhóm không hóa trị trước mổ. Khi phân tích dưới nhóm, hóa trị không mang lại tác động đáng kể về tỷ lệ sống còn đối với bệnh nhân UTBMTBG, nhưng lại mang lại lợi ích sống còn quan trọng đối với bệnh nhân UTBMT với HR là 0,78 và giá trị $p=0,014$ [30]. Do đó, tại Vương quốc Anh, hóa trị trước phẫu thuật đã trở thành phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho các trường hợp UTTQ đoạn giữa và đoạn dưới loại UTBMT. Tương tự, tại Nhật Bản, nghiên cứu lâm sàng pha III đã chứng minh rằng hóa trị tiền phẫu bằng phác đồ CF (Cisplatin và Fluorouracil) có lợi ích sống còn vượt trội so với hóa trị sau phẫu thuật cũng bằng CF trên nhóm bệnh nhân UTBMTBG [31]. Kết quả này đã dẫn đến việc hóa trị tân hỗ trợ sau đó phẫu thuật trở thành phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho UTTQ tiến triển tại chỗ trong khu vực này.

Bên cạnh đó, một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) quy mô lớn được tiến hành tại Hoa Kỳ đã đưa ra quan điểm trái ngược. Nghiên cứu cho thấy rằng đối với những bệnh nhân UTTQ tiến triển tại chỗ, việc thực hiện hóa trị trước phẫu thuật không mang lại sự khác biệt đáng kể về khả năng sống còn lâu dài, trừ khi có thể phẫu thuật đạt diện cắt R0. Việc chỉ đạt được diện cắt R1 (vẫn còn tế bào ác tính tại

rià diện cắt) là một yếu tố tiên lượng rất xấu và làm giảm đáng kể tỷ lệ sống còn [32]. Một phân tích tổng hợp gần đây từ 18 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với tổng cộng 3.137 bệnh nhân cho thấy HXĐT tân hỗ trợ mang lại lợi ích sống còn rõ rệt so với hóa trị đơn thuần ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai thực quản. Cụ thể, tỷ lệ sống còn sau 1 năm ở nhóm HXĐT cao hơn 51% so với nhóm hóa trị đơn thuần (OR = 1,51; KTC 95%: 1,22–1,87), sau 3 năm cao hơn 73% (OR = 1,73; KTC 95%: 1,38–2,17), và sau 5 năm cao hơn 61% (OR = 1,61; KTC 95%: 1,29–2,01). Ngoài ra, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học ở nhóm HXĐT cao gấp hơn 5 lần (OR = 5,21; KTC 95%: 3,12–8,69) và khả năng cắt bỏ triệt để cũng cao hơn đáng kể (OR = 2,31; KTC 95%: 1,45–3,67) [9]. Những kết quả này củng cố vai trò của HXĐT như một phương pháp điều trị tiêu chuẩn trong phác đồ đa mô thức, đặc biệt tại các trung tâm điều trị ung thư ở Hoa Kỳ và châu Á.

Nhiều nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành nhằm so sánh hiệu quả của hóa trị tân hỗ trợ và HXĐT tân hỗ trợ trong điều trị UTTQ. Hai nghiên cứu RCT đã cho thấy kết quả có phần nghiêng về HXĐT tân hỗ trợ, tuy nhiên không đạt ý nghĩa thống kê khi so sánh với hóa trị tân hỗ trợ đối với nhóm bệnh nhân có mô bệnh học là UTBMT [4, 33]. Ngoài ra, một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm tại Châu Âu cho thấy HXĐT tân hỗ trợ giúp đạt tỷ lệ pCR và tỷ lệ diện cắt đạt R0 cao hơn, đồng thời giảm tỷ lệ di căn hạch so với nhóm hóa trị tân hỗ trợ. Tuy nhiên, nghiên cứu này chưa ghi nhận lợi ích rõ ràng về thời gian sống không bệnh tiến triển hay tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm [34]. Phân tích gộp của tác giả Csontos và cộng sự [35] cũng cho kết quả nhất quán với các RCT trước đó, khi trên quần thể UTBMT, HXĐT tân hỗ trợ đem lại lợi ích vượt trội về pCR so với hóa trị tân hỗ trợ (OR = 0,27; KTC 95%: 0,16–0,46; $p < 0,001$) nhưng không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa về sống còn, tái phát tại chỗ hay di căn xa.

Hiện nay, việc lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân UTTQ tiến triển tại chỗ vẫn còn là một thách thức. HT tân hỗ trợ có khả năng tác động lên bệnh học ở cấp độ toàn thân và những di căn vi thể, trong khi HXĐT có thể mang lại lợi ích về mặt thu nhỏ khối bướu và tăng tỷ lệ đạt diện cắt R0. Tuy nhiên hiện tại vẫn

chưa có đủ bằng chứng để khẳng định phương pháp nào vượt trội hơn về hiệu quả điều trị cho bệnh nhân UTTQ tiến triển tại chỗ. Tình trạng này cũng phản ánh sự thiếu đồng thuận trong các hướng dẫn điều trị giữa các quốc gia. Các nghiên cứu tiếp tục được thực hiện nhằm xác định phương pháp tối ưu cho từng nhóm bệnh nhân dựa trên đặc điểm giải phẫu bệnh và mức độ tiến triển của ung thư.

1.7.2. Cơ sở của việc lựa chọn HXĐT tân hỗ trợ

Mặc dù UTBMTBG và UTBMT có những đặc tính sinh học khác nhau, đặc biệt là liên quan đến đáp ứng với bức xạ, nhưng trong nhiều nghiên cứu trước đây, cả hai loại này thường được gộp chung trong các phân tích so sánh về hiệu quả của hóa trị và hóa xạ trị. Tuy nhiên, thực tế cho thấy bệnh nhân có mô bệnh học là UTBMTBG thường có xu hướng hưởng lợi nhiều hơn từ HXĐT tân hỗ trợ so với bệnh nhân UTBMT. Lý do chính có thể nằm ở sự khác biệt trong cơ chế sinh học của UTBMTBG, vốn có xu hướng nhạy cảm hơn với bức xạ, dẫn đến thoái triển khối bướu tốt hơn và tăng tỷ lệ đạt R0 khi kết hợp với phẫu thuật [27].

Trong khi đó, bệnh nhân UTBMT thường đáp ứng tốt hơn với các phác đồ hóa trị tân hỗ trợ mà không cần xạ trị đồng thời. Chính vì sự khác biệt này mà ngày càng có nhiều đề xuất rằng nên phân tích và điều trị riêng biệt cho UTBMTBG và UTBMT, nhằm tối ưu hóa chiến lược điều trị dựa trên đặc điểm sinh học của từng loại ung thư.

Khi thực hiện HXĐT trước khi phẫu thuật, sự tưới máu bướu vẫn còn nguyên vẹn nên có thể cung cấp nhiều oxy hơn, qua đó cải thiện khả năng đáp ứng với xạ trị và tăng cường phân bố thuốc hóa trị đến các tế bào ung thư. Điều này có thể giúp làm giảm kích thước của bướu và hạch vùng, từ đó tăng tỷ lệ đạt diện cắt R0 là một yếu tố tiên lượng sống còn độc lập, có vai trò quan trọng trong việc giảm nguy cơ tái phát tại chỗ do loại bỏ các tổn thương vi thể mà khó có thể phát hiện trong quá trình phẫu thuật.

Hơn nữa, việc xác định đặc tính sinh học của bướu thông qua khả năng không đáp ứng với HXĐT có thể giúp dự đoán trước, tránh những cuộc phẫu thuật không cần

thiết. Điều này cho phép chỉ định phương pháp điều trị phù hợp hơn với từng bệnh nhân.

Ngoài ra, tiềm năng thiết lập một trường xạ trị nhỏ hơn và chính xác hơn cũng có thể cải thiện độ dung nạp điều trị và kết quả điều trị tổng thể [34].

Cuối cùng, việc cải thiện khả năng tưới máu cũng có thể giảm thiểu nguy cơ di căn vi thể, qua đó góp phần nâng cao tiên lượng cho bệnh nhân ung thư.

Nghiên cứu CROSS [8] đã nêu bật vai trò quan trọng của HXĐT tân hỗ trợ so với phẫu thuật đơn thuần trong điều trị UTTQ. Đây là một nghiên cứu pha III, đa trung tâm, tập trung vào việc đánh giá lợi ích của HXĐT tân hỗ trợ sử dụng Carboplatin và Paclitaxel kết hợp với xạ trị 41,4Gy, so với nhóm phẫu thuật đơn thuần. Trong nghiên cứu, khoảng 25% bệnh nhân có mô bệnh học là UTBMTBG. Kết quả cho thấy rằng nhóm bệnh nhân nhận liệu pháp đa mô thức có sống còn trung bình là 49 tháng, so với 24 tháng ở nhóm chỉ phẫu thuật ($p=0,003$). Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm cũng cao hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân HXĐT tân hỗ trợ so với nhóm phẫu thuật đơn thuần (47% so với 34%, $p=0,003$). Đáng chú ý, tỷ lệ sống còn không bệnh cũng được cải thiện đáng kể ở nhóm điều trị đa mô thức cho cả hai loại mô bệnh học: UTBMTBG và UTBMT. Ngoài ra, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nhóm bệnh nhân được HXĐT tân hỗ trợ có tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp hơn (14% so với 34%, $p<0,001$), tỷ lệ đạt R0 cao hơn (92% so với 69%, $p<0,001$), tỷ lệ di căn hạch thấp hơn (31% so với 75%, $p<0,001$), và nguy cơ gieo rắc phức mạc thấp hơn (4% so với 14%, $p<0,001$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ biến chứng sau mổ cũng như tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm.

Nghiên cứu NEOCRTEC5010 [5] đã xác nhận tính an toàn và hiệu quả của HXĐT kết hợp với phẫu thuật trong điều trị UTBMTBG ở giai đoạn cT1-4N1M0 hoặc cT4N0M0. Nghiên cứu này có cỡ mẫu lớn, cho phép đánh giá rõ ràng về lợi ích của phương pháp điều trị này. Kết quả cho thấy rằng HXĐT tân hỗ trợ không chỉ cải thiện tỷ lệ cắt bỏ R0 mà còn làm giảm tỷ lệ tái phát và nâng cao tỷ lệ sống còn. Những bệnh nhân tham gia nghiên cứu cho thấy sự đáp ứng tốt với phác đồ điều trị này, đồng thời

xác nhận rằng việc kết hợp HXĐT có thể dẫn đến cải thiện trong việc quản lý bệnh và tăng cường chất lượng sống cho bệnh nhân.

Nghiên cứu RCT của Thụy Điển (NEORes) [33] đã so sánh trực tiếp giữa hóa trị tân hỗ trợ và HXĐT tân hỗ trợ. Kết quả cho thấy việc bổ sung xạ trị cùng với phác đồ hóa trị tân hỗ trợ giúp tăng tỷ lệ đáp ứng về mô học, nâng cao tỷ lệ đạt R0 và giảm tỷ lệ di căn hạch so với chỉ hóa trị tân hỗ trợ. Những yếu tố này đều được coi là tiên lượng quan trọng cho việc kéo dài thời gian sống còn của bệnh nhân UTTQ [33].

Tuy nhiên, bên cạnh những lợi ích về sống còn và tỷ lệ đáp ứng mô học mà HXĐT tân hỗ trợ mang lại, một số nghiên cứu nhỏ đã báo cáo rằng phương pháp này có thể đi kèm với tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật và độc tính cao hơn. Điều này đã dẫn đến những khó khăn trong việc áp dụng HXĐT tân hỗ trợ trong thực hành lâm sàng tại một số quốc gia [30]. Cụ thể, hóa trị trước phẫu thuật và xạ trị trước phẫu thuật đều có thể gây ra các tác dụng phụ nhất định, đặc biệt là các tác dụng phụ liên quan đến huyết học. Khi kết hợp cả hai phương pháp, mức độ tác dụng phụ có xu hướng tăng lên, điều này có thể dẫn đến giảm độ an toàn trong quá trình phẫu thuật.

Trong nghiên cứu tiền cứu CMISG1701 [36] được thực hiện tại Trung Quốc, kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong do ung thư trong nhóm HXĐT tân hỗ trợ thấp hơn so với nhóm hóa trị tân hỗ trợ. Tuy nhiên, tỷ lệ sống còn chung của nhóm HXĐT lại bị ảnh hưởng bởi tỷ lệ tử vong cao liên quan đến phương pháp điều trị, mặc dù sự khác biệt này không đạt ý nghĩa thống kê (11 ca tử vong, chiếm 19,3% so với 6 ca, chiếm 9,3%; $P = 0,21$) [36]. Các tác giả của nghiên cứu đã đặt ra giả thuyết rằng tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị cao ở nhóm HXĐT tân hỗ trợ có thể là do các tác dụng phụ dai dẳng của liệu pháp tân hỗ trợ, đặc biệt là sự thay đổi trong sinh lý phổi, dẫn đến suy giảm khả năng khuếch tán carbon monoxide. Phát hiện này chỉ ra rằng mặc dù HXĐT tân hỗ trợ có thể mang lại những lợi ích nhất định về sống còn, nhưng cũng cần cân nhắc kỹ lưỡng về các tác dụng phụ lâu dài và những ảnh hưởng của chúng đối với sức khỏe tổng thể của bệnh nhân trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, tác giả Guo và cộng sự [9] đã tiến hành một phân tích gộp và cho thấy rằng việc áp dụng HXĐT tân hỗ trợ và

hóa trị tân hỗ trợ không làm tăng tỷ lệ biến chứng hậu phẫu ở bệnh nhân UTBMTBG thực quản. Mặc dù những lo ngại về tác dụng phụ của HXĐT tân hỗ trợ là hoàn toàn có cơ sở, nhưng kết quả nghiên cứu đã chứng minh rằng phương pháp này không làm tăng nguy cơ rò miệng nối. Điều này có ý nghĩa lâm sàng quan trọng, vì rò miệng nối là một biến chứng nghiêm trọng có thể xảy ra trong quá trình điều trị.

Cùng với đó, trong nghiên cứu RCT JCOG 1109 (nghiên cứu NEXT) [37] được công bố vào năm 2022, ba phương pháp điều trị đã được so sánh trên nhóm bệnh nhân UTBMTBG thực quản đoạn ngực, bao gồm hóa trị hai thuốc, ba thuốc, và HXĐT tân hỗ trợ. Kết quả cho thấy rằng cả phác đồ HXĐT và phác đồ ba thuốc với DCF không làm tăng tỷ lệ biến chứng hay tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật so với phác đồ hóa trị tân hỗ trợ hai thuốc CF. Những phát hiện này cung cấp thêm bằng chứng cho thấy HXĐT và phác đồ hóa trị ba thuốc có thể được áp dụng một cách an toàn mà không làm gia tăng rủi ro cho bệnh nhân, từ đó mở rộng lựa chọn điều trị cho UTTQ đoạn ngực [37].

Kết quả từ phân tích gộp [9] của 18 nghiên cứu, với tổng cộng 3.137 bệnh nhân có mô học là UTBMTBG, đã chỉ ra rằng tỷ lệ đạt pCR và tỷ lệ cắt bỏ khối bướu hoàn toàn trong nhóm HXĐT tân hỗ trợ cao hơn đáng kể so với nhóm hóa trị tân hỗ trợ. Cụ thể, HXĐT làm tăng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 5,21 lần ($p < 0,00001$) và tỷ lệ cắt bỏ hoàn toàn là 2,31 lần ($p < 0,0001$). Bên cạnh đó, phân tích cũng cho thấy tỷ lệ sống còn toàn bộ ở 1 năm, 3 năm và 5 năm của nhóm HXĐT tân hỗ trợ đều cao hơn so với nhóm hóa trị tân hỗ trợ, với các tỷ lệ tương ứng là 1,51 ($p = 0,009$), 1,73 ($p < 0,0001$), và 1,61 ($p < 0,00001$). Những kết quả này cho thấy HXĐT tân hỗ trợ không chỉ nâng cao tỷ lệ sống còn mà còn cải thiện khả năng điều trị triệt để cho bệnh nhân ung thư. Điều đặc biệt quan trọng là nghiên cứu cũng chỉ ra không có sự khác biệt đáng kể giữa hai phương pháp tân hỗ trợ về tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật. Điều này cho thấy HXĐT tân hỗ trợ có thể được áp dụng rộng rãi mà không làm gia tăng nguy cơ biến chứng, mở ra cơ hội điều trị tốt hơn cho bệnh nhân UTTQ.

1.7.3. Chọn lựa thời điểm phẫu thuật

Khoảng thời gian tối ưu từ lúc kết thúc HXĐT tân hỗ trợ đến thời điểm phẫu thuật cắt bỏ thực quản vẫn chưa được biết rõ. Khoảng thời gian trì hoãn phẫu thuật (TTS) 6 tuần từ HXĐT đến phẫu thuật đã được áp dụng khi HXĐT tân hỗ trợ được giới thiệu lần đầu tiên vào những năm 1960. Khoảng thời gian này được cho là đủ thời gian để bệnh nhân phục hồi sau các điều trị tân hỗ trợ, thuyên giảm các phản ứng viêm cấp sau hóa – xạ trị giúp giảm bớt nguy cơ biến chứng phẫu thuật. Ngoài ra, trì hoãn phẫu thuật sau khi kết thúc HXĐT cho phép bước tiếp tục thu nhỏ do hiệu quả của tia xạ, giúp giảm giai đoạn bệnh, tăng tỷ lệ đạt pCR, cải thiện khả năng phẫu thuật đạt được diện cắt R0. Tỷ lệ pCR và diện cắt R0 được xem là các yếu tố quan trọng trong việc giảm tái phát tại chỗ, giảm di căn xa và cải thiện tỷ lệ sống còn cho bệnh nhân. Trong những thập kỷ qua, khoảng thời gian được khuyến nghị phổ biến nhất giữa HXĐT tân hỗ trợ và phẫu thuật cho bệnh nhân UTTQ là 4-6 tuần, được áp dụng cả trong thực hành lâm sàng và trong hầu hết các thử nghiệm được công bố, bao gồm cả thử nghiệm CROSS [8].

Trong một nghiên cứu quan sát dựa trên nhóm HXĐT tân hỗ trợ trong nghiên cứu CROSS [38], kết quả ghi nhận rằng tỷ lệ đạt pCR tăng dần theo thời gian trì hoãn phẫu thuật, với khoảng thời gian từ 6,5 đến 12 tuần sau khi hoàn thành HXĐT. Điều này cho thấy rằng việc kéo dài thời gian trì hoãn phẫu thuật có thể mang lại lợi ích cho việc cải thiện đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Trong những năm qua, thực hành lâm sàng cho thấy thời điểm phẫu thuật sau HXĐT tân hỗ trợ có xu hướng kéo dài khi quan sát trên các đoàn hệ hồi cứu. Nổi bật, phân tích dữ liệu DUCA tại Hà Lan [39] giai đoạn 2015–2021 cho thấy chỉ 13% bệnh nhân được mổ trong 5-11 tuần, trong khi 87% được phẫu thuật sau 11 tuần. Tuy nhiên, vẫn tồn tại quan niệm cho rằng việc trì hoãn phẫu thuật có thể gây khó khăn trong quá trình thực hiện bóc tách do tăng tình trạng xơ hóa sau xạ trị, điều này có thể cho phép khối bước tái phát triển và làm tăng nguy cơ tái phát.

Một phân tích tổng hợp đã cung cấp bằng chứng cho thấy khoảng thời gian dài hơn (>7–8 tuần) giữa nCRT và phẫu thuật cắt thực quản có liên quan đáng kể đến việc tăng tỷ lệ pCR nhưng lại dẫn đến tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật cao hơn và thời gian SCTB sau 2 và 5 năm thấp hơn. Ngoài ra, việc trì hoãn phẫu thuật sau HXĐT không ảnh hưởng đến tỷ lệ đạt R0 hay nguy cơ biến chứng khâu nối thực quản [40].

Một nghiên cứu RCT đầu tiên [41] đã được thực hiện nhằm khảo sát thời gian phẫu thuật tối ưu sau HXĐT tân hỗ trợ cho bệnh nhân UTTQ đã chỉ ra rằng việc kéo dài thời gian trì hoãn lên tới 10-12 tuần không mang lại những lợi ích mong muốn như tăng tỷ lệ đáp ứng mô học hay bất kỳ kết quả nào về giải phẫu bệnh so với thời gian tiêu chuẩn 4-6 tuần. Thêm vào đó, nhóm bệnh nhân được trì hoãn dường như có tỷ lệ sống còn kém hơn, mặc dù sự khác biệt này không đạt ý nghĩa thống kê. Kết quả này dẫn đến một xu hướng thận trọng hơn khi xem xét việc kéo dài thời gian trì hoãn phẫu thuật hơn 6 tuần [41].

1.7.4. Phẫu thuật sau HXĐT tân hỗ trợ

Phẫu thuật đóng vai trò thiết yếu trong chiến lược điều trị tân hỗ trợ cho bệnh nhân UTTQ. Việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật phù hợp là rất quan trọng để đạt được diện cắt R0 và nạo hạch đầy đủ. Các phương pháp phẫu thuật như Ivor Lewis hoặc McKeown, với việc nạo hạch hai vùng hoặc ba vùng, thường được chọn để đảm bảo bệnh nhân có cơ hội đạt được phẫu thuật triệt để.

Ngoài ra, phương pháp cắt thực quản xuyên cơ hoành cũng đã được ghi nhận ảnh hưởng đến việc nạo hạch vùng ngực. Dù có những quan ngại về khả năng nạo hạch không đầy đủ, phương pháp này vẫn được xem là một lựa chọn khả thi và được chấp nhận trong một số nghiên cứu trước đây, bao gồm cả nghiên cứu CROSS [8]. Vì vậy, đối với những bệnh nhân được phẫu thuật cắt thực quản xuyên cơ hoành, có thể tái phát sớm là do không được nạo hạch vùng ngực, đặc biệt là trong những trường hợp chỉ phẫu thuật đơn thuần.

Một nghiên cứu hồi cứu được công bố vào năm 2022 bởi tác giả Ising và cộng sự [42] đã phân tích dữ liệu của 7.163 bệnh nhân, được chia thành hai nhóm: phẫu thuật

mở ngực thông thường và phẫu thuật xâm lấn tối thiểu. Kết quả nghiên cứu xác nhận rằng nhóm bệnh nhân thực hiện phẫu thuật xâm lấn tối thiểu có số lượng hạch được nạo vét nhiều hơn đáng kể so với nhóm phẫu thuật mở ngực. Tỷ lệ diện cắt đạt R0 trong nhóm phẫu thuật xâm lấn tối thiểu đạt 96,1%, so với 94,3% ở nhóm mở ngực ($p=0,053$). Thời gian nằm viện sau phẫu thuật cũng ngắn hơn (9 ngày so với 10 ngày ($p=0,001$)). Hơn nữa, tỷ lệ sống còn sau phẫu thuật cao hơn đáng kể ở nhóm phẫu thuật xâm lấn tối thiểu ($p<0,001$). Mặc dù phẫu thuật xâm lấn tối thiểu có thể giảm thiểu chấn thương phẫu thuật ở giai đoạn cấp, nhưng không thể loại bỏ hoàn toàn tổn thương phổi sau phẫu thuật do HXĐT trước đó. Điều này cho thấy rằng, mặc dù phẫu thuật xâm lấn tối thiểu mang lại nhiều lợi ích về mặt sống còn và phục hồi, các yếu tố khác như tổn thương phổi vẫn cần được theo dõi và quản lý trong quá trình điều trị bệnh nhân UTTQ.

Một trong những yếu tố tiên lượng quyết định khả năng sống còn của UTTQ là tình trạng di căn hạch. Việc nạo hạch đúng và đầy đủ không chỉ cải thiện độ chính xác trong xác định giai đoạn bệnh mà còn giúp kiểm soát bệnh tại chỗ tốt hơn; tuy nhiên, ảnh hưởng của việc này đối với thời gian sống còn vẫn còn nhiều tranh cãi. Đối với bệnh ở giai đoạn sớm chưa di căn hạch, phẫu thuật nạo hạch rộng rãi có khả năng xác định giai đoạn bệnh chính xác hơn, kiểm soát bệnh tại chỗ hiệu quả hơn và thậm chí có thể cải thiện tỷ lệ sống còn lâu dài [43]. Phạm vi lan rộng và sự phân bố của hạch phụ thuộc vào các yếu tố như loại mô học, vị trí khối bướu, độ sâu xâm lấn và liệu pháp tân hỗ trợ. Đáng chú ý, liệu pháp tân hỗ trợ có khả năng làm thay đổi xu hướng phân bố di căn hạch [44]. Do liệu pháp này có thể “tiệt trùng” các hạch vùng, việc tiếp tục tiến hành nạo hạch rộng rãi tại những vị trí đã được “tiệt trùng” và tác động tiên lượng của phương pháp này vẫn còn là một vấn đề chưa được xác định rõ ràng.

Một nghiên cứu quy mô lớn trên toàn quốc tại Thụy Điển [45] đã tập trung khảo sát mức độ đáp ứng của hạch sau liệu pháp tân hỗ trợ. Kết quả từ nghiên cứu này chỉ ra rằng bất kỳ liệu pháp tân hỗ trợ nào (bao gồm cả HXĐT tân hỗ trợ) đều mang lại hiệu quả trong việc giảm kích thước khối bướu và hạch, đồng thời giảm số lượng

hạch bạch huyết, số lượng hạch bạch huyết di căn, cũng như tỷ lệ diện cắt dương tính sau phẫu thuật [45]. Việc phát hiện các hạch kích thước nhỏ có trong mẫu bệnh phẩm là một thách thức đối với cả bác sĩ giải phẫu bệnh và phẫu thuật viên do sự co lại của khối bướu và hạch sau điều trị tân hỗ trợ là nguyên nhân gây ra hiệu ứng này.

Tuy nhiên, sau HXĐT, tình trạng xơ hóa và viêm dính tạo thành những trở ngại kỹ thuật mà phẫu thuật viên phải vượt qua khi muốn thực hiện nạo vét hạch triệt để. Tia xạ làm teo xơ các mạch máu nuôi có thể dẫn đến giảm cung cấp máu cho miệng nối và tăng nguy cơ rò miệng nối [46]. Do đó, việc thực hiện nạo hạch chọn lọc ở nhóm bệnh nhân đã trải qua HXĐT có thể giúp giảm tỷ lệ biến chứng mà vẫn duy trì hiệu quả điều trị ung thư dài hạn. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát triển một phương pháp đánh giá đáng tin cậy trước điều trị nhằm dự đoán khả năng đáp ứng của bướu và hạch đối với HXĐT cho từng bệnh nhân UTTQ.

Mối quan hệ giữa tỷ lệ sống còn và số lượng hạch được nạo trong kỹ thuật liệu pháp tân hỗ trợ vẫn còn là một vấn đề gây tranh cãi. Mặc dù có ý kiến cho rằng nạo hạch mở rộng có thể đi kèm với tỷ lệ biến chứng cao, nhưng phương pháp phẫu thuật cắt bỏ thực quản theo kỹ thuật McKeown kết hợp với nạo hạch mở rộng, khi được thực hiện tại các bệnh viện lớn, không làm gia tăng tỷ lệ tử vong và biến chứng. Phương pháp này có thể được lựa chọn nhờ vào những lợi ích như giúp xác định chính xác giai đoạn bệnh, kiểm soát bệnh tại chỗ hiệu quả và cải thiện tỷ lệ sống còn. Khi mức độ triệt để của phẫu thuật giảm, nguy cơ bỏ sót các hạch di căn sẽ tăng, dẫn đến sai sót trong việc đánh giá giai đoạn sau phẫu thuật. Do đó, mức độ nạo hạch mở rộng đóng vai trò thiết yếu trong việc hỗ trợ và đánh giá hiệu quả điều trị.

1.7.5. Tỷ lệ đạt pCR sau HXĐT tân hỗ trợ

Một phân tích tổng hợp gồm 84 nghiên cứu [3] đã cho thấy rằng chưa đến một phần ba số bệnh nhân UTTQ giai đoạn II, III đạt được pCR sau khi hóa trị hoặc HXĐT tân hỗ trợ. Tỷ lệ pCR ở nhóm UTBMTBG cao hơn so với nhóm UTBMT, với tỷ lệ lần lượt là 32% và 6% [3]. Các nghiên cứu trước đây đã phát hiện ra rằng nhóm bệnh nhân đạt được pCR có khả năng sống còn lâu dài hơn so với nhóm chỉ đạt đáp

ứng một phần hoặc không có đáp ứng đối với liệu pháp tân hỗ trợ. Nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy mức độ đáp ứng hạch vùng sau khi phẫu thuật cắt bỏ mới có thể phản ánh chính xác hơn hoạt động sinh học và khả năng kiểm soát tình trạng di căn vi thể.

Các nghiên cứu gần đây tiếp tục khẳng định rằng tỷ lệ đáp ứng sau hóa xạ trị tân hỗ trợ có liên quan chặt chẽ đến tiên lượng sống còn. Theo nghiên cứu của Zhang và cộng sự [47], mặc dù bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn có tỷ lệ sống không tái phát cao hơn, vẫn có khoảng 6–10% trường hợp tái phát, chủ yếu dưới dạng di căn xa, và phần lớn xảy ra trong vòng 2 năm đầu sau phẫu thuật

1.8. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam liên quan tới luận án

Tại Việt Nam, việc kết hợp đa mô thức trong điều trị UTTQ đã được chú trọng hơn trong những năm đầu thế kỷ XXI, đặc biệt với các phương pháp tân hỗ trợ nhằm cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân ở giai đoạn tiến xa. Tuy nhiên, số lượng các nghiên cứu về hiệu quả và ứng dụng của phương pháp này vẫn còn hạn chế.

Gần đây, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Minh Huệ [48] đã góp phần làm rõ vai trò của hóa trị tân hỗ trợ trong điều trị UTTQ giai đoạn tiến xa tại chỗ. Công trình này đánh giá hiệu quả của phác đồ DCX (Docetaxel, Cisplatin, và Capecitabine) và DCF (Docetaxel, Cisplatin, và Fluorouracil) trước phẫu thuật. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng lên tới 92,9%, giúp tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt để, đồng thời giảm thiểu đáng kể các biến chứng sau phẫu thuật. Đặc biệt, phương pháp này còn cải thiện rõ rệt tỷ lệ sống còn toàn bộ của bệnh nhân, nhấn mạnh tiềm năng của hóa trị tân hỗ trợ trong việc tối ưu hóa điều trị UTTQ [48].

Tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, hóa xạ đồng thời triệt để trong điều trị UTTQ ngực đã được áp dụng từ năm 2013, đánh dấu một bước tiến lớn trong điều trị UTTQ tại Việt Nam. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quốc Bảo [49] vào năm 2019 đã báo cáo tỷ lệ sống còn 2 năm cho nhóm bệnh nhân UTTQ giai đoạn tiến triển được hóa xạ đồng thời triệt để đạt 28,3%, phản ánh hiệu quả bước đầu của phương pháp này trong việc kéo dài thời gian sống của bệnh nhân [49]. Ngoài ra, một số

nghiên cứu ban đầu về hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ ở nhóm bệnh nhân UTTQ giai đoạn II và III cũng cho thấy kết quả rất khả quan. Các tác giả đã ghi nhận tỷ lệ đáp ứng mô học cao, đặc biệt là tỷ lệ phẫu thuật đạt diện cắt R0 cũng rất cao, cho thấy tiềm năng của phương pháp này trong việc nâng cao khả năng điều trị triệt để đối với UTTQ [50, 51].

Mặc dù những dữ liệu sơ bộ cho thấy tiềm năng của phác đồ HXĐT tân hỗ trợ sau đó phẫu thuật cắt thực quản triệt để, song cần lưu ý rằng, các nghiên cứu dài hạn nhằm đánh giá một cách toàn diện hiệu quả của phương pháp này trên nhóm bệnh nhân UTTQ biểu mô tế bào gai giai đoạn II và III vẫn còn hạn chế. Việc thiếu các nghiên cứu dài hạn này khiến chúng ta chưa thể xác định một cách rõ ràng tác động thực sự của phương pháp điều trị này lên tỷ lệ sống còn toàn bộ cũng như chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hạn để đánh giá chính xác hơn hiệu quả bền vững của phương pháp HXĐT tân hỗ trợ kết hợp phẫu thuật trong điều trị UTTQ biểu mô tế bào gai giai đoạn II, III.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca, theo dõi dọc

Dân số nghiên cứu: những bệnh nhân UTTQ ngực có giải phẫu bệnh là UTBMBG được điều trị phẫu thuật nội soi cắt thực quản và dạ dày sau HXĐT tân hỗ trợ.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn nhận vào

- UTTQ đoạn 1/3 ngực giữa – 1/3 ngực dưới dựa trên hình ảnh CT scan ngực-bụng (định nghĩa của vị trí bướu được tính từ trung tâm của khối bướu (theo AJCC^{8th})).
- Giai đoạn II – III (theo AJCC^{8th}).
- Đánh giá trước điều trị thông qua hội chẩn liên chuyên khoa là có khả năng cắt bỏ thực quản.
- Chỉ số KPS \geq 70.
- Dự trữ tủy đầy đủ: số lượng bạch cầu $> 4.000/\text{mm}^3$, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính $> 2.000/\text{mm}^3$, Hemoglobin $> 10 \text{ g/dl}$, số lượng tiểu cầu $> 100.000/\text{L}$.
- Chức năng gan, thận bình thường: Creatinine $\leq 120 \mu\text{mol/L}$, Bilirubin toàn phần $1,5 \times$ giới hạn trên.
- Chức năng tim mạch: không có bất thường trên ECG và EF $> 50\%$ trên siêu âm tim.
- Chức năng phổi: FEV1 và FVC $> 70\%$.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tiền sử có bệnh ác tính nguyên phát khác, ngoại trừ các tình trạng sau:

- ✓ Bệnh ác tính đã điều trị với ý định điều trị triệt căn và không ghi nhận bệnh còn hoạt động trong ≥ 5 năm trước liều thuốc nghiên cứu đầu tiên, đồng thời có nguy cơ tái phát thấp.
- ✓ Ung thư da không phải melanoma hoặc nốt ruồi ác tính đã điều trị đầy đủ, hiện không có bằng chứng của bệnh.
- ✓ Ung thư biểu mô tại chỗ đã điều trị đầy đủ, hiện không có bằng chứng của bệnh
 - Đã từng nhận xạ trị vào vùng lồng ngực, trung thất, hoặc bất kỳ khu vực nào trùng lặp đáng kể với trường xạ trị dự kiến cho ung thư thực quản.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thu thập số liệu từ tháng 12/2020 đến tháng 30/6/2024.

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh.

2.4. Cơ mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế tiền cứu, báo cáo hàng loạt ca

$$n = 1,96^2 \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

- n: cỡ mẫu cần thiết.
 - p: tỷ lệ ước tính của biến cố (tỷ lệ rò miệng nối sau phẫu thuật sau điều trị tân hỗ trợ dao động từ 8 - 22%, chúng tôi lựa chọn tỷ lệ rò dự kiến là 15%)
 - d: sai số cho phép 10%
- ➡ n = 49 bệnh nhân.

2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

Bảng 2.1. Định nghĩa các biến số độc lập và phụ thuộc

STT	Tên biến	Loại biến	Định nghĩa
1	Giới tính	Định danh	Nam hoặc nữ

STT	Tên biến	Loại biến	Định nghĩa
2	Tuổi	Định lượng	Tính tới thời điểm bệnh nhân nhập viện điều trị
3	Triệu chứng	Định danh	Lý do chính của bệnh nhân đi khám: nuốt nghẹn/sụt cân/tình cờ/khác
4	Tiền căn	Định danh	Tiền căn hút thuốc lá/uống rượu
5	Bệnh đi kèm	Định danh	Các bệnh nội khoa đi kèm: tăng huyết áp/tiểu đường/tim mạch/viêm gan/các bệnh lý khác
6	BMI trước HXĐT	Định lượng	Tính theo công thức tại thời điểm bệnh nhân đồng ý tham gia điều trị
7	BMI trước phẫu thuật	Định lượng	Tính theo công thức tại thời điểm bệnh nhân sau HXĐT tân hỗ trợ và trước khi phẫu thuật
8	Mức sụt cân	Biến thứ bậc	<p>Chia làm 4 mức:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Không sụt cân - Từ 1 đến < 5% cân nặng - Từ 5 đến < 10% cân nặng - > 10% cân nặng
9	Mức độ nuốt nghẹn	Biến thứ bậc	<p>Chia làm 4 độ (theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới)</p> <p>Độ 0: Không nghẹn Độ 1: Nghẹn thức ăn đặc Độ 2: Nghẹn thức ăn bán đặc Độ 3: Nghẹn lỏng Độ 4: Nghẹn hoàn toàn</p>
10	Vị trí bướu	Định danh	<p>Vị trí được xác định từ cung răng tới trung tâm của bướu thực quản dựa trên kết hợp cả nội soi lẫn hình ảnh CT scan.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thực quản ngực giữa: Từ bờ dưới tĩnh mạch đơn đến bờ dưới tĩnh mạch phổi dưới (cách cung răng từ 25-30cm) - Thực quản ngực dưới: Từ bờ dưới tĩnh mạch phổi dưới đến dạ dày (cách cung răng từ 30-40cm)
11	Kích thước bướu	Định lượng	Chiều dài tính theo mm của bướu được tính trên hình ảnh CT scan theo AJCC 8 th
12	Giai đoạn cT	Định danh	Theo phân độ AJCC 8 th

STT	Tên biến	Loại biến	Định nghĩa
13	Giai đoạn cN	Định danh	Theo phân độ AJCC 8 th
14	Giai đoạn TNM	Định danh	Theo phân độ AJCC 8 th
15	Số chu kỳ hóa trị	Định lượng	Số chu kỳ hóa trị bệnh nhân có thể hoàn thành
16	FEV1 trước HXĐT	Định lượng	Chỉ số FEV1 được đo trước khi bệnh nhân bắt đầu HXĐT tân hỗ trợ
17	FEV1 sau HXĐT	Định lượng	Chỉ số FEV1 được đo sau khi bệnh nhân hoàn thành HXĐT tân hỗ trợ và trước phẫu thuật
18	FVC trước HXĐT	Định lượng	Chỉ số FVC được đo trước khi bệnh nhân bắt đầu HXĐT tân hỗ trợ
19	FVC sau HXĐT	Định lượng	Chỉ số FVC được đo sau khi bệnh nhân hoàn thành HXĐT tân hỗ trợ và trước phẫu thuật
20	EF trước HXĐT	Định lượng	Chỉ số EF trong siêu âm tim được đo trước khi bệnh nhân bắt đầu HXĐT tân hỗ trợ
21	EF sau HXĐT	Định lượng	Chỉ số EF trong siêu âm tim được đo sau khi bệnh nhân hoàn thành HXĐT tân hỗ trợ và trước phẫu thuật
22	Albumin trước HXĐT	Định lượng	Chỉ số albumin được đo trước khi bệnh nhân bắt đầu HXĐT tân hỗ trợ
23	Albumin sau HXĐT	Định lượng	Chỉ số albumin được đo sau khi bệnh nhân hoàn thành HXĐT tân hỗ trợ và trước phẫu thuật
24	Đáp ứng sau HXĐT trên lâm sàng	Định danh	Đánh giá đáp ứng chủ quan dựa vào triệu chứng giảm nuốt nghẹn. Gồm 4 nhóm: Nhóm 1: Trước điều trị không nuốt nghẹn Nhóm 2: Hết nghẹn, ăn uống lại bình thường Nhóm 3: Giảm nghẹn 1 phần. Nhóm 4: Không thay đổi
25	Đáp ứng sau HXĐT trên nội soi	Định danh	Đánh giá đáp ứng dựa trên nội soi thực quản [52]

STT	Tên biến	Loại biến	Định nghĩa
			<p>Nhóm 1 (CR): Đáp ứng hoàn toàn (hình ảnh: không thấy bướu hoặc mảng xơ sẹo kèm sinh thiết không thấy bướu)</p> <p>Nhóm 2 (PR): Đáp ứng một phần (giảm ít nhất 30% kích thước bướu)</p> <p>Nhóm 3 (SD): Không thay đổi gì so với trước điều trị hoặc có giảm nhưng không đạt được 30% kích thước bướu</p> <p>Nhóm 4 (PD): Tăng kích thước bướu hoặc xuất hiện thêm sang thương khi nội soi</p>
26	Đáp ứng sau HXĐT trên hình ảnh CT	Định danh	Đánh giá đáp ứng dựa trên hình ảnh CT scan theo tiêu chuẩn của RECIST v1.1
27	Độc tính huyết học	Biến thứ bậc	Ghi nhận giá trị từ độ 3 trở lên (theo phân độ CTCAE 5.0)
28	Độc tính ngoài huyết học	Biến thứ bậc	Ghi nhận giá trị từ độ 3 trở lên (theo phân độ CTCAE 5.0) Chẩn đoán viêm phổi do xạ: được ghi nhận xuất hiện hình ảnh thâm nhiễm mới trên hình ảnh học (Xquang hoặc hình ảnh CT scan ngực) sau thời gian HXĐT nhưng trước thời gian phẫu thuật.
29	Thời gian từ HXĐT tới phẫu thuật	Định lượng	Tính từ ngày tia xạ cuối cùng đến ngày thực hiện phẫu thuật (ngày)
30	Thay đổi cân nặng sau HXĐT	Biến thứ bậc	Không thay đổi cân nặng Tăng cân so với trước điều trị Giảm cân so với trước điều trị
31	Thời gian phẫu thuật	Định lượng	Tính từ thời điểm bắt đầu phẫu thuật đến lúc kết thúc cuộc phẫu thuật (phút)
32	Phương pháp nạo hạch	Định tính	Nạo hạch 2 vùng: nạo hạch bụng và ngực Nạo hạch 3 vùng: nạo hạch cổ, ngực và bụng
33	Phương pháp phẫu thuật	Định tính	Phẫu thuật nội soi hoàn toàn: cả thì ngực lẫn thì bụng

STT	Tên biến	Loại biến	Định nghĩa
			Phẫu thuật HYBRID: phẫu thuật nội soi thì ngực+ mổ mở thì bụng
34	Lượng máu mất trong mổ	Định lượng	Tổng lượng máu mất tổng cộng được ước tính từ thể tích dịch hút trừ dịch rửa, lượng máu thấm trên gạc phẫu thuật và lượng máu mất có thể nhìn thấy được trên trường mổ trong khi phẫu thuật (ml)
35	Tai biến trong phẫu thuật	Định danh	Bao gồm các tai biến xảy ra trong cuộc phẫu thuật và được ghi nhận bởi phẫu thuật viên - Tổn thương ống ngực: thấy dịch dưỡng trấp, cần phải kẹp hoặc cột ống ngực. - Thủng rách khí quản
36	Số hạch nạo được	Định lượng	Tổng số hạch do phẫu thuật viên kết hợp với bác sĩ giải phẫu bệnh bóc tách, ghi nhận số lượng theo từng nhóm hạch cổ, hạch trung thất và hạch ổ bụng.
37	TRG	Định danh	Phẫu thuật viên gửi trọn bệnh phẩm thực quản sau khi bóc tách hạch, bác sĩ giải phẫu bệnh đánh giá đáp ứng bướu theo thang điểm TRG (1,2,3,4,5) của thang điểm Mandard.
38	Diện cắt	Định danh	Hai rìa diện cắt trên và dưới của bệnh phẩm được phẫu thuật viên thu thập sau khi cắt bỏ và được bác sĩ giải phẫu bệnh kiểm tra mô học để xác định xem có còn hiện diện tế bào ác tính hay không
39	Biến chứng sau phẫu thuật	Định danh	Các biến chứng được ghi nhận sau phẫu thuật và được định nghĩa theo tiêu chuẩn của ECCG và theo phân độ Clavien - Dindo cải biên - Nhiễm trùng hô hấp - Tràn dịch màng phổi - Tràn khí màng phổi - Rò miệng nối - Dò dưỡng trấp - Khàn tiếng - Tử vong chu phẫu - Hẹp miệng nối

STT	Tên biến	Loại biến	Định nghĩa
40	Tái phát/di căn	Định danh	Tái phát tại chỗ: Xuất hiện khối bướu ác tính mới trong hoặc sát khu vực của khối bướu nguyên phát ban đầu hoặc khu vực hạch vùng. Di căn: Xuất hiện tổn thương ác tính mới ở các cơ quan xa (ví dụ: phổi, gan, xương, não) hoặc các hạch bạch huyết không thuộc vùng dẫn lưu của khối bướu nguyên phát.
41	Tử vong	Định tính	Là biến cố mà người tham gia nghiên cứu chết vì bất kỳ nguyên nhân nào, trong một khoảng thời gian xác định của nghiên cứu.
42	Thời gian SCTB	Định lượng	Được tính từ thời điểm bệnh nhân kết thúc điều trị tới thời điểm bệnh nhân tử vong do bất kỳ nguyên nhân gì được ghi nhận qua liên lạc bằng điện thoại với người thân của bệnh nhân.
43	Thời gian SCKB	Định lượng	Được tính từ thời điểm bệnh nhân kết thúc điều trị tới thời điểm bệnh nhân được đánh giá là tái phát hoặc di căn.

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1. Thu thập các số liệu qua hồ sơ bệnh án

- Đặc điểm nhóm nghiên cứu: dịch tễ, lâm sàng và chẩn đoán.
- Đánh giá độc tính cấp trong quá trình hóa – xạ trị do bác sĩ xạ trị đánh giá mỗi chu kỳ và ghi nhận trong hồ sơ.
- Phương pháp phẫu thuật, đặc điểm chu phẫu được bác sĩ phẫu thuật viên ghi nhận theo định nghĩa biến.
- Tình trạng tiến triển bệnh (tái phát/di căn) được đánh giá bằng các phương tiện hình ảnh theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 do bác sĩ chẩn đoán hình ảnh thực hiện và hội chẩn với bác sĩ phẫu thuật viên.

2.6.2. Thu thập qua liên lạc bằng điện thoại với bệnh nhân hoặc người nhà của bệnh nhân

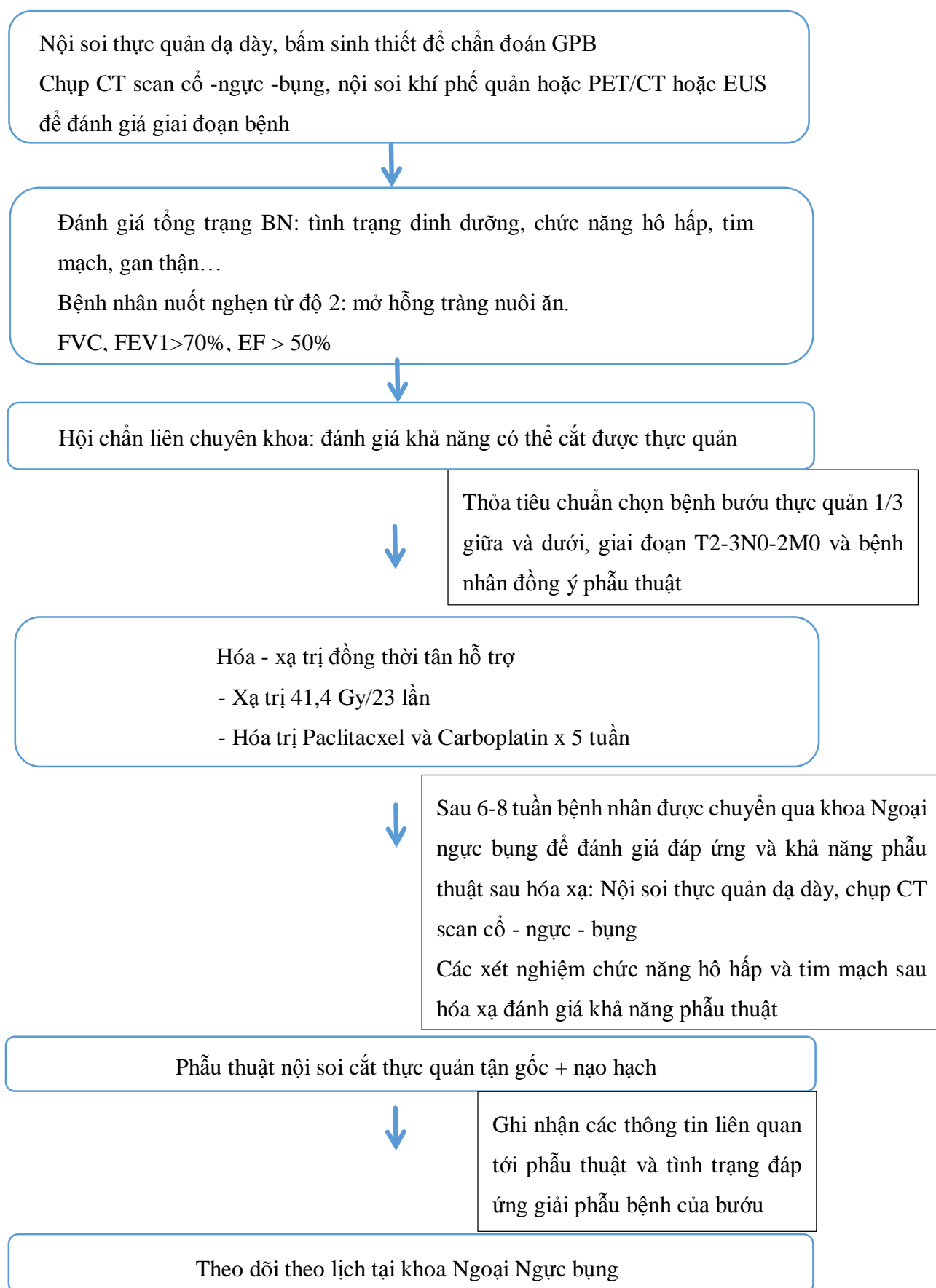
- Tình trạng tử vong do bất cứ nguyên nhân gì.

2.7. Quy trình nghiên cứu

2.7.1. Chẩn đoán và đánh giá trước điều trị

Đánh giá trước điều trị bao gồm:

- Hỏi bệnh sử, tiền căn, thăm khám lâm sàng, đánh giá mức độ nuốt nghẹn, tình trạng sụt cân
- Tổng phân tích tế bào máu, chức năng gan, thận, đo điện tim, siêu âm tim, đo chức năng hô hấp và các xét nghiệm sinh hóa máu khác
- Nội soi thực quản – dạ dày để xác định vị trí, hình thái đại thể của khối u đồng thời sinh thiết để có chẩn đoán giải phẫu bệnh.
- Nội soi khí phế quản trong trường hợp bướu nằm ở thực quản ngực giữa sát với vị trí carina.
- Chụp CT scan cổ - ngực - bụng đánh giá vị trí bướu, mức độ xâm lấn, hạch vùng di căn kèm theo khả năng di căn gan hoặc tình trạng gieo rắc phúc mạc. Các thông số đánh giá giai đoạn thông qua hình ảnh CT scan sẽ được 2 bác sĩ đọc kết quả.
- Nếu có thể, chụp PET/CT - FDG và EUS để đánh giá giai đoạn bệnh trước điều trị.
- Xếp giai đoạn theo AJCC phiên bản thứ 8, năm 2017
- Đánh giá bệnh nhân có khả năng phẫu thuật cắt thực quản thông qua hội đồng thảo luận đa chuyên khoa để được đánh giá khả năng phẫu thuật và đưa ra kế hoạch điều trị. Bệnh nhân được giải thích kỹ về các biến chứng có thể xảy ra khi HXĐT tân hỗ trợ và các biến chứng sau phẫu thuật cũng như lợi ích tiềm năng theo y văn.
- Khi bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân sẽ được chuyển qua khoa Xạ trị tổng quát BV Ung bướu tiến hành HXĐT tân hỗ trợ.
- Sau khi thực hiện HXĐT tân hỗ trợ, bệnh nhân sẽ được chuyển về khoa Ngoại Ngực Bụng, thực hiện nội soi thực quản - dạ dày, chụp CT scan cổ - ngực - bụng để đánh giá tình trạng bướu đáp ứng sau HXĐT, và lên lịch phẫu thuật.



Hình 2.1. Quy trình chẩn đoán, điều trị, đánh giá đáp ứng và theo dõi

2.7.2. Quy trình hóa xạ đồng thời

Mở hồng tràng ra da nuôi ăn trước khi bắt đầu hóa – xạ trị cho các bệnh nhân có tình trạng nuốt nghẹn từ độ 2 trở lên.

Khám và tư vấn dinh dưỡng trước khi bắt đầu hóa – xạ trị để hỗ trợ bệnh nhân có chế độ ăn phù hợp trong quá trình hóa – xạ trị.

Bệnh nhân được bác sĩ xạ trị tư vấn và được lựa chọn giữa 2 phương pháp điều trị là xạ 3D và xạ IMRT tùy theo tình hình kinh tế của bệnh nhân.

Chụp CT scan mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị.

Sử dụng dụng cụ cố định là bàn Wingboard, có thể kết hợp với đệm cố định hút chân không.

Bệnh nhân nằm ngửa, 2 tay để trên đầu, 2 chân thẳng hoặc được kê gối ở khoeo để tạo tư thế thoải mái.

Chụp CT scan vùng cổ, toàn bộ vùng ngực, tầng trên bụng đến hết 2 thận, khoảng cách lát cắt từ 2,5-5 mm.

Xác định thể tích xạ trị:

+ GTV (Gross tumor volume): thể tích bướu và hạch di căn đại thể, được xác định dựa vào sự kết hợp của CT scan mô phỏng với nội soi thực quản, hình ảnh CT scan có cản quang để chẩn đoán, PET/CT (nếu có).

+ CTV (Clinical target volume - thể tích đích lâm sàng): gồm thể tích đích lâm sàng của bướu (CTV-T) và thể tích đích lâm sàng của hạch (CTV-N). CTV-T được tính bằng cách mở rộng từ GTV của bướu thực quản thêm 4 cm theo hướng trên - dưới và 1 cm theo các hướng xung quanh. Đối với bướu ở đoạn 1/3 dưới và chỗ GEJ, giới hạn dưới vẽ lan vào thành dạ dày không quá 4 cm. CTV-N bao gồm hạch đại thể cộng thêm 1 cm về tất cả các hướng và các nhóm hạch dự phòng có khả năng di căn tùy theo vị trí của bướu nguyên phát. Các nhóm hạch dự phòng bao gồm: các nhóm hạch trung thất, hạch tâm vị, hạch gan – dạ dày, hạch thân tạng, được cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ độc tính trong từng

trường hợp. Nếu CTV được vẽ tự động bằng phần mềm lập kế hoạch xạ trị thì sẽ được điều chỉnh để loại bỏ phần bao phủ vào các cơ quan như: cột sống, mạch máu, phổi, tim, gan.

+ Thể tích đích xạ trị theo kế hoạch (Planning target volume – PTV): được tính bằng cách từ CTV cộng thêm 0,5 – 0,7 cm.

Xác định thể tích cơ quan lành bao gồm: phổi, tim, tủy sống, gan, thận.

+ Kế hoạch xạ trị được thực hiện với tổng liều 41,4 Gy/ phân liều 1,8 Gy, tương đương 23 lần xạ, 5 ngày mỗi tuần.

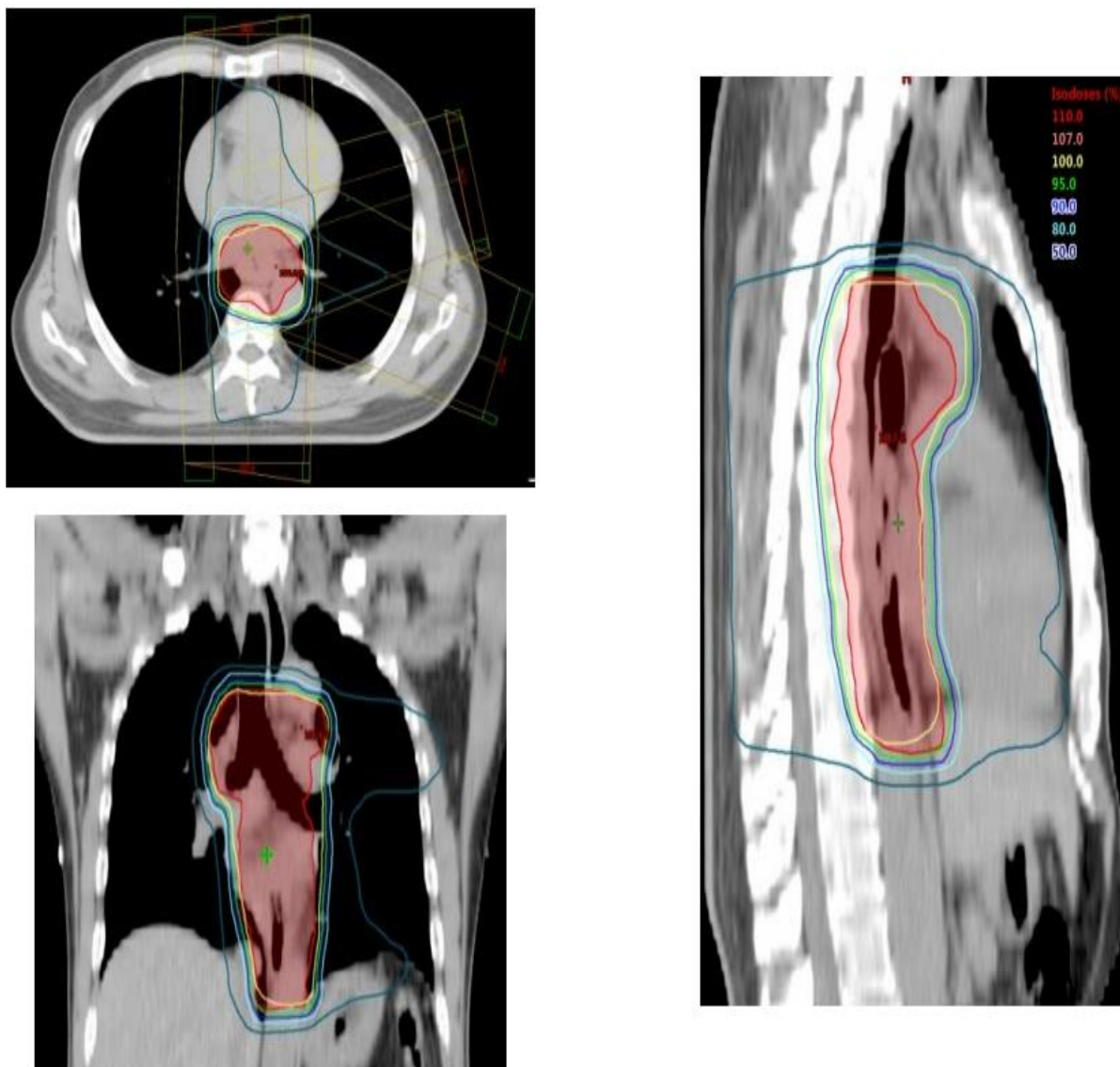
Kỹ thuật xạ trị: 3D quy ước hoặc điều biến cường độ tia (IMRT).



Hình 2.2. Tư thế bệnh nhân được xạ trị bằng máy gia tốc

Dụng cụ cố định là bàn Wingboard, đệm hút chân không và gối kê khoeo

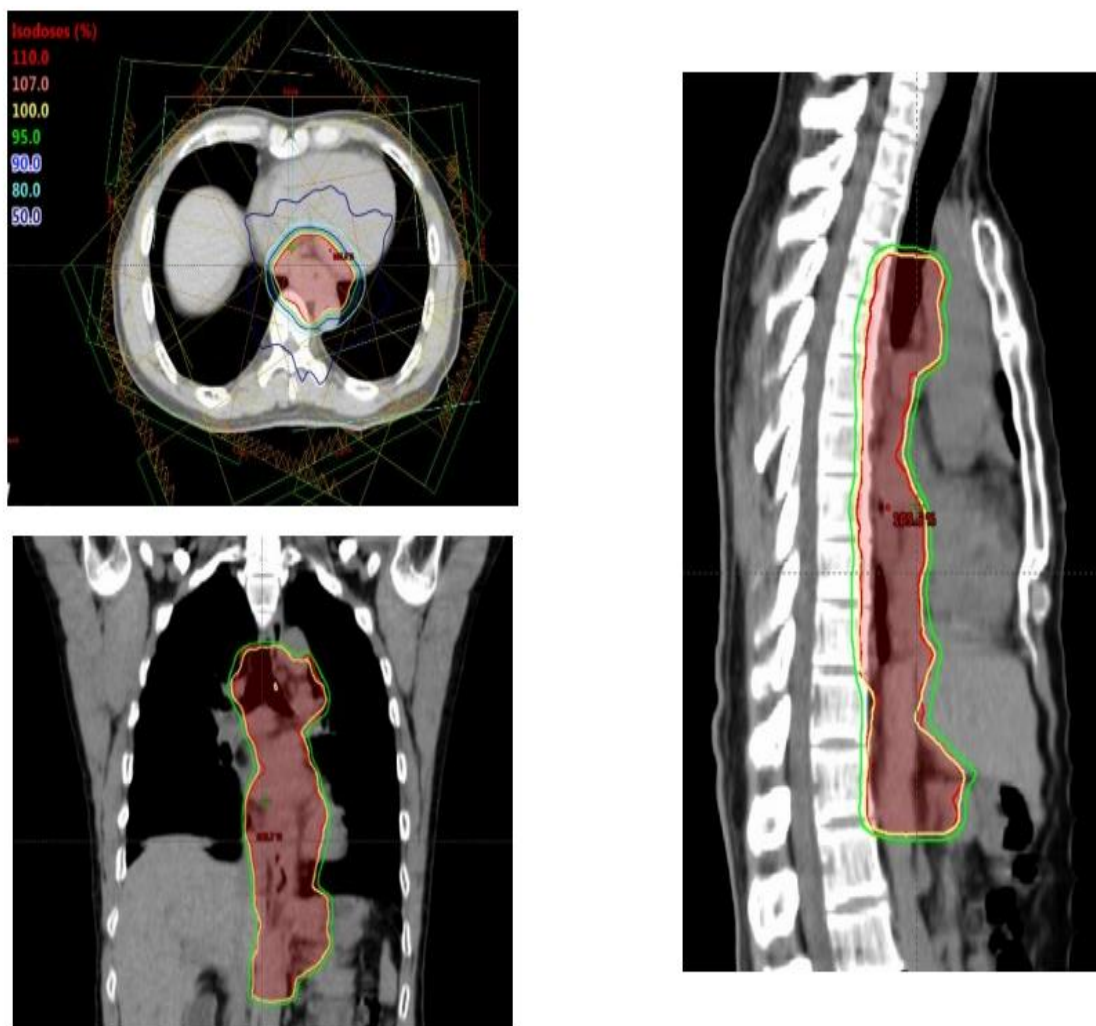
“ Nguồn: Bệnh nhân Huỳnh Công D, số hồ sơ 34401/23 ”



Hình 2.3. Thiết kế trường chiếu và phân bố liều xạ của kỹ thuật 3D quy ước

Sử dụng 4 trường chiếu: trước-sau, sau-trước, chệch trước trái, chệch sau trái. Đường liều 95% (màu xanh lá) và 100% (màu vàng) bao phủ PTV (thể tích màu đỏ)

“ Nguồn: Bệnh nhân Vũ Đình T., số hồ sơ 15177/23 ”



Hình 2.4. Thiết kế trường chiếu và sự phân bố liều xạ của kỹ thuật IMRT

Sử dụng 8 trường chiếu với các góc chiếu khác nhau. Đường liều 95% (màu xanh lá) và 100% (màu vàng) bao phủ PTV (thể tích màu đỏ)

“*Nguồn: Bệnh nhân Phạm Quang H., số hồ sơ 15177/23*”

Hóa trị được thực hiện mỗi tuần cùng lúc xạ trị vào các ngày xạ thứ 1, 6, 11, 16 và 21. Phác đồ được sử dụng là Carboplatin (liều được tính toán để đạt được diện tích dưới đường cong là 2 mg/ml/phút) và Paclitaxel (liều 50 mg/m² diện tích da).

Thuốc chống nôn được sử dụng gồm: Dexamethasone, Dimedrol, Ranitidine, Ondansetron.

Trước mỗi tuần hóa trị, bệnh nhân được xét nghiệm kiểm tra tổng phân tích tế bào máu, chức năng gan, thận. Hóa trị sẽ được tạm ngưng nếu: số lượng bạch cầu đa nhân trung tính dưới $1500/\text{mm}^3$, nồng độ hemoglobin dưới 10 g/dl , số lượng tiểu cầu dưới $100.000/\text{mm}^3$, men gan (AST, ALT) tăng trên 100 U/L . Hóa trị sẽ được tiếp tục khi các độc tính hồi phục về giá trị cho phép.

Bệnh nhân được thăm khám mỗi tuần để phát hiện độc tính cấp của điều trị, theo dõi cân nặng và chế độ dinh dưỡng trong suốt quá trình hóa – xạ trị và sau khi kết thúc hóa – xạ trị. Nếu bệnh nhân bị sụt cân thêm hoặc thay đổi chế độ dinh dưỡng cần được đánh giá và tư vấn bởi chuyên gia dinh dưỡng để thiết lập thực đơn riêng phù hợp với tình trạng của bệnh nhân.

Bảng 2.2. Phác đồ hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Tuần	1	2	3	4	5
Ngày	1	5	10	15	20
Xạ trị 41,4 Gy/ 23 lần	*****	*****	*****	*****	***
Hóa trị Carboplatin + Paclitaxel (5 chu kỳ)	*	*	*	*	*

2.7.3. Đánh giá độc tính và đáp ứng sau hóa – xạ trị đồng thời tiền phẫu

2.7.3.1. Đánh giá độc tính

Độc tính được đánh giá trong suốt quá trình hóa – xạ đồng thời và thời điểm trước phẫu thuật. Sử dụng hệ thống phân độ CTCAE phiên bản 5.0. Chi tiết được trình bày trong Bảng 2.3.

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn đánh giá độc tính hóa-xạ theo tiêu chuẩn CTCAE

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Độc tính huyết học					
Giảm bạch cầu	3000/mm ³ < GHD bình thường	→ 2000 <3000/mm ³	→ 1000 <2000/m m ³	<1000/mm ³	Tử vong
Giảm bạch cầu đa nhân trung tính	1500/mm ³ < GHD bình thường	→ 1000 <1500/mm ³	→ 500 <1000/m m ³	< 500/mm ³	Tử vong
Thiếu máu	10g/dl < GHD bình thường	8 → <10 g/dl	6,5 → < 8 g/dl	< 6,5 g/dl cần can thiệp ngay	Tử vong
Giảm tiểu cầu	75.000/m m ³ < GHD bình thường	→ 50.000 <5.000/mm ³	25.000 → <50.000/mm ³	<25.000/m m ³	Tử vong
Độc tính ngoài huyết học					
Tăng AST hoặc ALT	Gấp 3 lần GHT	Tăng > 3 - 5 lần, không có triệu chứng; Tăng 3 lần kèm mệt mỏi, buồn nôn, nôn, căng tức, đau hạ sườn phải, sốt	Tăng > 5 - 20 lần GHT; Tăng gấp 5 lần GHT trong hơn 2 tuần	Tăng > 20 lần GHT	Tử vong
Tăng creatinin	Gấp 1-1,5 lần GHT bình thường	Gấp > 1,5 - 3 lần GHT bình thường	Gấp > 3 - 6 lần GHT bình thường	Gấp > 6 lần GHT bình thường	Tử vong

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Độc tính ngoài huyết học					
Viêm thực quản	Không có triệu chứng, chỉ chẩn đoán trên cận lâm sàng không cần can thiệp	Có triệu chứng; thay đổi việc ăn/nuốt; cần bổ sung dinh dưỡng đường miệng	Việc ăn/nuốt bị thay đổi nghiêm trọng; cần nuôi ăn bằng ống hoặc dinh dưỡng tĩnh mạch	Biến chứng đe dọa tính mạng; cần can thiệp phẫu thuật cấp cứu	Tử vong
Buồn nôn	Chán ăn; không thay đổi thói quen ăn uống	Lượng ăn đường miệng giảm nhưng không giảm cân đáng kể, mất nước hoặc dinh dưỡng kém	Không đủ calories hoặc dịch nhập qua đường miệng; cần nuôi ăn bằng ống hoặc dinh dưỡng tĩnh mạch	Biến chứng đe dọa tính mạng	Tử vong
Nôn	1-2 lần (cách nhau ít nhất 5 phút) trong vòng 24 giờ	3-5 lần (cách nhau ít nhất 5 phút) trong 24 giờ	≥ 6 lần (cách nhau 5 phút) trong 24 giờ, cần nuôi ăn bằng ống hoặc dinh dưỡng tĩnh mạch	Biến chứng đe dọa tính mạng	Tử vong
Viêm phổi	Không có triệu chứng, chỉ chẩn đoán trên cận lâm sàng không cần can thiệp	Có triệu chứng, ảnh hưởng sinh hoạt hàng ngày, có chỉ định điều trị	Có triệu chứng nặng, không thể tự chăm sóc bản thân, cần sử dụng liệu pháp oxy	Đe dọa tính mạng, cần mở khí quản hoặc đặt nội khí quản	Tử vong

Ghi chú: GHD: giới hạn dưới; GHT: giới hạn trên

“Nguồn: Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ, 2017” [53]

2.7.3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Đánh giá đáp ứng lâm sàng được thực hiện sau khi kết thúc hóa – xạ trị đồng thời 4 – 6 tuần, bao gồm:

- Đáp ứng chủ quan dựa trên sự cải thiện triệu chứng nuốt nghẹn.
- Đánh giá đáp ứng bướu qua nội soi thực quản – dạ dày.
- Đánh giá đáp ứng chung của bướu và hạch, phát hiện di căn xa bằng chụp CT scan cổ - ngực - bụng.

Đánh giá đáp ứng dựa trên hình ảnh CTscan: tất cả bệnh nhân được thực hiện chụp CT scan có cản quang từ cổ tới bụng với lát cắt 5mm. Khối bướu được đo và ghi nhận chiều dài và độ dày của thành thực quản. Ghi nhận đường kính trực tràng của các hạch nghi ngờ trên hình ảnh CT.

Bảng 2.4. Đánh giá đáp ứng bướu và hạch theo RECIST v1.1

Đáp ứng bướu	Mô tả
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Sự biến mất của tất cả các tổn thương so với ban đầu. Tuy nhiên không thể đánh giá tình trạng không tồn tại của bướu mà không thực hiện sinh thiết bướu qua nội soi. Bất kỳ hạch bạch huyết bệnh lý nào được chọn là tổn thương mục tiêu phải giảm trực ngắn xuống <10 mm.
Đáp ứng một phần (PR)	Ít nhất là giảm 30% tổng các đường kính của tổn thương đích, lấy tham chiếu tổng của các đường kính ban đầu.
Bệnh ổn định (SD)	Không giảm kích thước đủ điều kiện để xem là đáp ứng một phần hoặc tăng đủ để đánh giá là bệnh tiến triển
Bệnh tiến triển (PD)	Ít nhất tăng 20% tổng đường kính tổn thương mục tiêu. Ngoài sự tăng tương đối 20%, tổng đường kính cũng phải được chứng minh tăng tuyệt đối ít nhất là 5 mm so với đường kính nhỏ nhất.

“Nguồn: Lawrence và cộng sự, 2017” [54]

Sau khi đánh giá đáp ứng lâm sàng, bệnh nhân được đánh giá lại về tổng trạng, tình trạng dinh dưỡng và các chức năng hô hấp, tim mạch, gan, thận,... để lên kế hoạch thực hiện phẫu thuật cắt thực quản theo phương pháp McKeown và nạo hạch 2 vùng.

Trong trường hợp hình ảnh CT scan hoặc siêu âm cổ ghi nhận các hạch bạch huyết vùng cổ nhóm 2 theo phân loại JCED nghi ngờ di căn, bệnh nhân sẽ được chỉ định phẫu thuật cắt thực quản và tiến hành nạo hạch triệt để ở 3 vùng: cổ, ngực và bụng.

2.7.4. Quy trình phẫu thuật

Bệnh nhân sẽ được giải thích phương pháp phẫu thuật, các biến chứng có thể gặp và cách xử lý các biến chứng này.

Kỹ thuật mổ (Kỹ thuật McKeown- mổ 3 đường cổ, ngực, bụng)

Bệnh nhân sẽ được phẫu thuật cắt thực quản qua 3 đường cổ, ngực, bụng và nạo hạch 2 vùng ngực và bụng. Thì ngực được thực hiện nội soi ở tất cả các trường hợp, thì bụng có thể được thực hiện nội soi hoặc mổ hở.

2.7.4.1. Thì ngực

Bệnh nhân nằm nghiêng sấp trái 45 độ hoặc nằm sấp, phẫu thuật được thực hiện qua tiếp cận ngực phải. Vào ngực qua 1 lỗ trocar 12 ở vị trí liên sườn 7 đường nách sau để quan sát trực tiếp sau khi bơm CO₂ vào khoang ngực với áp lực trung bình 6-8 mmHg. Nếu khoang ngực không có tình trạng gieo rắc, 2 trocar 12 tiếp theo sẽ được đặt ở liên sườn 5 và 9, 1 trocar 5 mm ở liên sườn 4.



Hình 2.5. Tư thế nằm nghiêng sấp 45 độ trong phẫu thuật thì ngực

“ Nguồn: Bệnh nhân Đỗ Đồng Đ., số hồ sơ 38735/23 ”

Tiến hành bóc tách di động toàn bộ thực quản từ lỗ hoành đến vị trí thực quản đi vào ngực. Việc bóc tách được thực hiện riêng biệt ở màng phổi trung thất phía sau thực quản, nhằm kết nối liên tục với đường mổ phía trước, nằm sau màng tim, để bao bọc và làm di động thực quản. Quá trình bóc tách màng phổi trung thất tiếp tục xuống phía dưới, bao quanh lỗ hoành, bộc lộ rõ cả hai trụ hoành và loại bỏ toàn bộ nhóm hạch bạch huyết trên cơ hoành. Ống ngực được bộc lộ gần vị trí vòm hoành bằng cách bóc tách mô giữa tĩnh mạch đơn và lớp bề mặt của động mạch chủ. Ống ngực được thắt chủ động để ngăn ngừa biến chứng dò dưỡng trấp, và được kẹp bằng clip nhằm đánh dấu và hỗ trợ can thiệp hình ảnh trong trường hợp xảy ra dò. Tiếp theo, bóc tách màng phổi trung thất sau được tiếp tục dọc lên trên đến vị trí chia tĩnh mạch đơn. Tĩnh mạch đơn được cắt bằng băng ghim thẳng dành riêng cho mạch máu. Sau đó, tiến hành nạo hạch dọc thực quản và các hạch trung thất dọc theo dây thần kinh quặt ngực trái và phải theo tiêu chuẩn JCED. Cuối cùng, đóng khoang ngực và đặt ống dẫn lưu Siphonage 28 hoặc 18F để dẫn lưu khoang màng phổi

2.7.4.2. Thì bụng

a) Phẫu thuật mổ hở

Rạch da theo đường giữa bụng trên rốn. Tiến hành di động dạ dày, cắt bỏ mạc nối lớn với khoảng cách 3 cm từ cung vị mạc nối. Cắt bỏ các nhánh động mạch vị mạc nối trái, động mạch vị ngấn, và động mạch vị trái, đồng thời bảo tồn các nhánh động mạch vị mạc nối phải và động mạch vị phải. Sau đó, tiến hành nạo hạch vùng bụng theo tiêu chuẩn của JCED.

Thủ thuật di động Kocher nên thực hiện thường quy, cho phép chuyển vị môn vị từ vị trí ban đầu đến một phần tư trên phải của bụng, tới mức mỏm kiếm ở đường giữa.

b) Phẫu thuật nội soi

Vào bụng qua lỗ trocar 12 ở rốn, thám sát tình trạng gieo rắc trong ổ bụng và gan. Tiếp tục vào thêm 2 lỗ trocar 12 ở hông trái phải ngang rốn, và 2 lỗ trocar 5 ở hạ sườn trái phải. Tiến hành tương tự như mổ mở.



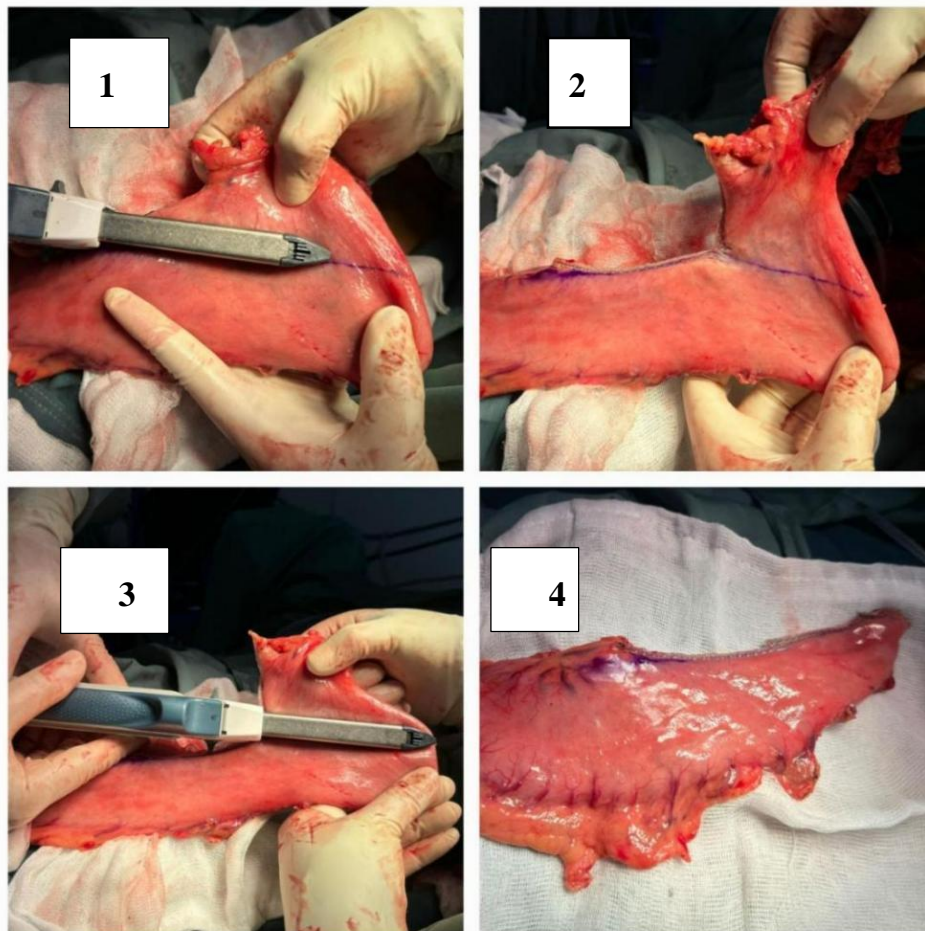
Hình 2.6. Vị trí các trocar trong phẫu thuật nội soi thì bụng

“ Nguồn: Bệnh nhân Đỗ Đồng Đ., số hồ sơ 38735/23 ”

Rạch 1 đường nhỏ giữa bụng dưới xương ức dài 5 cm, đặt dụng cụ bảo vệ vết mổ, lòi đoạn thực quản đã được cắt đầu trên ra ngoài để thao tác.

Cắt bờ cong nhỏ dạ dày bằng băng ghim thẳng, bắt đầu từ điểm giữa của bờ cong nhỏ và hướng về phần đáy vị, giảm độ cong tự nhiên của dạ dày ở bên phải, cho phép dạ dày có đủ độ dài để vươn tới được vùng cổ. Khi bước ở tâm vị, với phương pháp này và cắt cách bước 4 – 6 cm, vẫn cho phép bảo tồn bờ cong lớn dạ dày để uốn tạo ống dạ dày kéo lên vùng cổ.

Bệnh nhân sẽ được mở hồng tràng nuôi ăn thường quy đối với những trường hợp bệnh nhân chưa được mở hồng tràng trước điều trị.



Hình 2.7. Các bước tạo hình ống dạ dày để thực hiện miệng nối thực quản-dạ dày

“*Nguồn: Bệnh nhân Đỗ Đồng Đ., số hồ sơ 38735/23*”

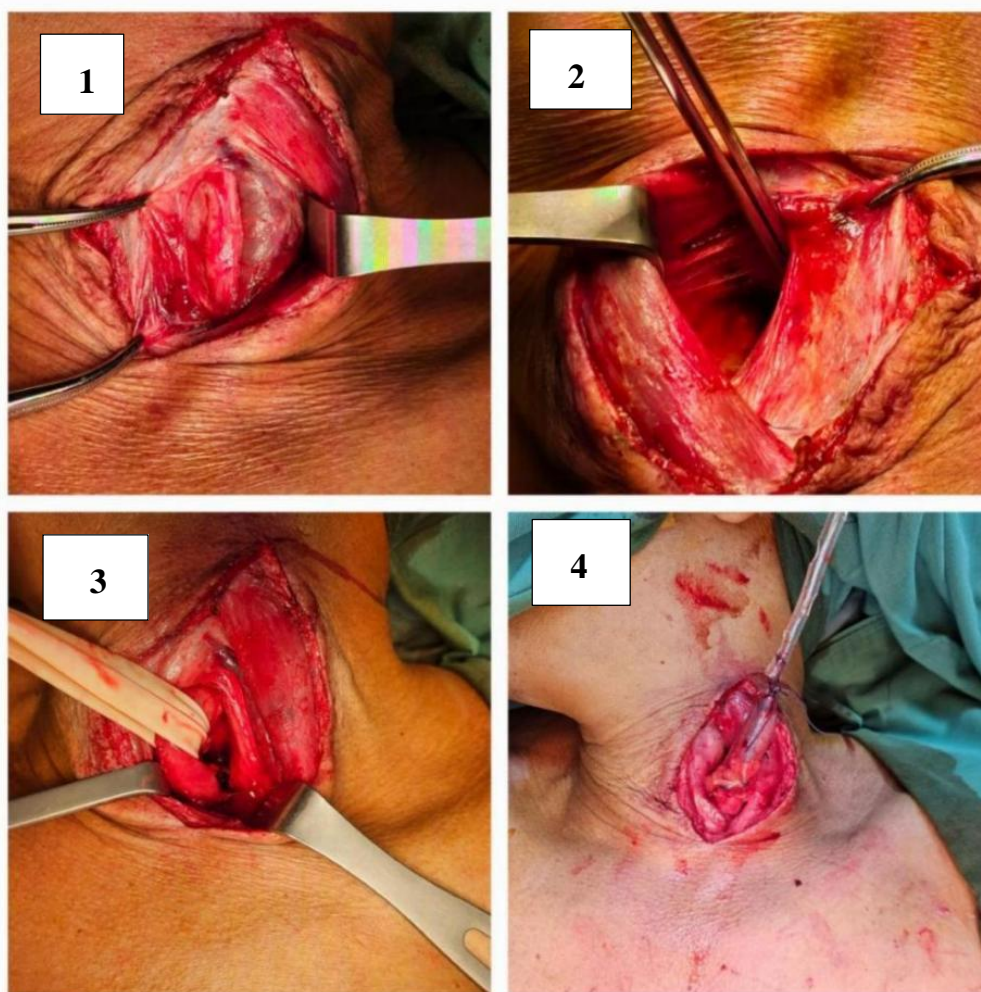
2.7.4.3. Thì cổ

Bệnh nhân nằm thẳng cổ nghiêng phải, bộc lộ vùng cổ trái.

Tiến hành rạch da theo đường chéo song song với bờ trước cơ ức đòn chũm, kéo dài từ mức sụn nhẫn đến khuyết trên của hõm ức, với chiều dài khoảng 5-7 cm. Sau khi tách bỏ cơ bám da cổ cùng các lớp cân cơ vai móng, tiến hành vén cơ ức đòn chũm và bao cảnh ra phía ngoài, đồng thời kéo khí quản vào trong để đảm bảo tiếp cận an toàn. Trong quá trình vén và bóc tách, cần đặc biệt thận trọng, tránh gây chèn ép lên dây thần kinh quặt ngược thanh quản nằm trong rãnh khí-thực quản để phòng ngừa tổn thương thần kinh khi thực hiện miệng nói.

Quá trình bóc tách được thực hiện trong bao cảnh, hướng về phía sau để xác định và tiếp cận cân trước cột sống. Bóc tách bằng ngón tay để đi sâu vào trung thất trên. Khi tiếp cận rãnh khí-thực quản, cần thực hiện tỉ mỉ nhằm bảo vệ dây thần kinh quặt ngược thanh quản. Thực quản cổ sau khi được bóc tách sẽ được kéo lên thông qua việc sử dụng Penrose hoặc ống dẫn lưu mềm, với lưu ý tránh làm rách màng sau của khí quản.

Tiếp theo, kéo phần da dày đã được tạo hình lên vùng cổ tại phẫu trường. Miệng nói thực quản-dạ dày có thể được thực hiện theo kiểu nói tận – tận, tận – bên hoặc bên – bên, tùy thuộc vào điều kiện lâm sàng cụ thể. Phương pháp thực hiện có thể bằng tay hoặc bằng băng ghim, bao gồm các loại băng ghim thẳng hoặc tròn, tùy theo sự lựa chọn và kinh nghiệm của phẫu thuật viên.



**Hình 2.8. Bộc lộ, di động thực quản, tạo hình miệng nối
thực quản-dạ dày**

Các bước bộc lộ và di động thực quản (1,2,3), kéo phần dạ dày đã được tạo hình lên cổ để thực hiện miệng nối (4)

“ Nguồn: Bệnh nhân Đỗ Đồng Đ., số hồ sơ 38735/23 ”

2.7.5. Tai biến, biến chứng

Các biến chứng được định nghĩa theo Nhóm đồng thuận về biến chứng của phẫu thuật cắt thực quản (ECCG) và xếp hạng theo phân độ Clavien - Dindo cải biên của Nhóm Ung thư Lâm sàng Nhật (JCOG).

- Nhiễm trùng hô hấp:

- ✓ Độ I: quan sát hoặc chẩn đoán được trên lâm sàng; không cần can thiệp thêm (ngoại trừ có thể phun khí dung, dùng thuốc long đàm, tập vật lý trị liệu hô hấp).
- ✓ Độ II: cần điều trị nội khoa thêm (ví dụ: kháng sinh).
- ✓ Độ IIIa: cần hút qua nội soi phế quản hoặc chọc khí quản.
- ✓ Độ IIIb: cần mở khí quản dưới gây mê.
- ✓ Độ IVa: cần thở máy.
- ✓ Độ IVb: suy đa tạng.
- ✓ Độ V: tử vong chu phẫu.

- Tràn khí dưới da:

- ✓ Độ I: quan sát hoặc chẩn đoán được trên lâm sàng; không cần can thiệp thêm (ngoại trừ chọc hút dưới da kèm ép ngực tại giường).
- ✓ Độ II: không xếp hạng.
- ✓ Độ IIIa: cần can thiệp dưới hướng dẫn hình ảnh học mà không cần gây mê (ví dụ: đặt dẫn lưu dưới da).
- ✓ Độ IIIb: cần can thiệp dưới gây mê.
- ✓ Độ IVa: không xếp hạng.
- ✓ Độ IVb: không xếp hạng.
- ✓ Độ V: không xếp hạng.

- Tràn khí màng phổi:

- ✓ Độ I: quan sát hoặc chẩn đoán được trên lâm sàng; không cần can thiệp thêm (chỉ dẫn lưu thông qua dẫn lưu đặt sẵn).
- ✓ Độ II: cần điều trị nội khoa thêm (ví dụ: kháng sinh).

- ✓ Độ IIIa: cần đặt dẫn lưu/chọc tháo dưới hướng dẫn hình ảnh học dưới gây tê (bao gồm cả trường hợp thay ống dẫn lưu).
- ✓ Độ IIIb: cần can thiệp với gây mê.
- ✓ Độ IVa: cần thở máy.
- ✓ Độ IVb: suy đa tạng.
- ✓ Độ V: tử vong chu phẫu.

- Rò miệng nổi

- ✓ Độ I: chỉ thấy được lỗ rò nhỏ trên phim cản quang đường uống hoặc hình chụp dẫn lưu.
- ✓ Độ II: cần điều trị nội khoa (ví dụ: kháng sinh) hoặc dinh dưỡng thêm đường ruột hoặc tĩnh mạch.
- ✓ Độ IIIa: cần đặt dẫn lưu/chọc tháo dưới hướng dẫn hình ảnh học (bao gồm cả mở vết mổ hoặc thay dẫn lưu).
- ✓ Độ IIIb: cần can thiệp với gây mê (ví dụ: khâu thủng, làm lại miệng nổi, nối tắt, dẫn lưu, đưa lỗ mở thông ra da).
- ✓ Độ IVa: suy một tạng (ví dụ: suy hô hấp cần thở máy hoặc suy thận cần lọc thận).
- ✓ Độ IVb: suy đa tạng.
- ✓ Độ V: tử vong chu phẫu.

- **Khàn tiếng:** ghi nhận dựa trên biểu hiện lâm sàng sau mổ của bệnh nhân. Nội soi thanh quản chỉ được tiến hành khi bệnh nhân có khó thở hay hít sặc nhiều.

- ✓ Độ I: quan sát hoặc chẩn đoán được trên lâm sàng; không cần can thiệp thêm.
- ✓ Độ II: có hít sặc; cần dùng thuốc (ví dụ: kháng sinh).
- ✓ Độ IIIa: hít sặc nặng; gần như không thể ăn đường miệng; cần can thiệp dưới gây tê (ví dụ: tiêm dây thanh, chọc khí quản).

- ✓ Độ IIIb: cần can thiệp với gây mê (ví dụ: mở khí quản).
- ✓ Độ IVa: cần thở máy.
- ✓ Độ IVb: suy đa tạng.
- ✓ Độ V: tử vong chu phẫu.

- **Rò dưỡng trap:** ghi nhận dựa trên dịch dẫn lưu hay dịch chọc dò ra dưỡng trap (được xác định bằng xét nghiệm triglyceride dịch >110 mg/dL), gồm các mức độ:

- ✓ Độ I: quan sát thấy dẫn lưu hay chọc dò ra dưỡng trap.
- ✓ Độ II: điều trị bằng chế độ ăn hạn chế mỡ, cần thêm dinh dưỡng tĩnh mạch.
- ✓ Độ IIIa: cần chọc dò/đặt dẫn lưu dưới hướng dẫn hình ảnh học.
- ✓ Độ IIIb: cần can thiệp với gây mê (ví dụ: phẫu thuật cột ống ngực).
- ✓ Độ IVa: không xếp hạng.
- ✓ Độ IVb: không xếp hạng.
- ✓ Độ V: tử vong chu phẫu.

- **Hẹp miệng nối:**

- ✓ Độ I: quan sát hoặc chẩn đoán trên lâm sàng; không cần can thiệp thêm.
- ✓ Độ II: dinh dưỡng thêm đường ruột hoặc tĩnh mạch.
- ✓ Độ IIIa: nội soi tiêu hóa nong miệng nối bằng bóng, đặt stent.
- ✓ Độ IIIb: cần can thiệp với gây mê (ví dụ: làm lại miệng nối, nối tắt).
- ✓ Độ IVa: không xếp hạng.
- ✓ Độ IVb: không xếp hạng.
- ✓ Độ V: tử vong chu phẫu

2.7.6. Đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật

Phẫu thuật viên phẫu tích theo nhóm hạch, bệnh phẩm toàn bộ thực quản được gửi trọn để đánh giá sự thoái triển của bướu nguyên phát. Các hệ thống phân loại đáp ứng sau điều trị đã công bố trên thế giới chỉ đánh giá mức độ thoái triển của bướu mà không đánh giá mức độ đáp ứng của hạch. Chúng tôi sử dụng cách phân loại sự thoái triển của bướu (Tumor Regression Grade - TRG) trên mô học theo Mandard. Mức độ thoái triển của bướu được ước lượng dựa trên phần tế bào ung thư còn sót lại trên bệnh phẩm được đánh giá được mô tả trong Bảng 2.5.

Tình trạng diện cắt được phân loại như sau: diện cắt dương tính trên vi thể (R1) khi có tế bào ung thư cách diện cắt ≤ 1 mm; diện cắt dương tính trên đại thể (R2) khi diện cắt ngang qua khối u; và diện cắt âm tính (R0) trong các trường hợp còn lại.

Xác định pCR khi giải phẫu bệnh sau mổ ghi nhận không còn bướu (TRG1, ypT0), không có hạch di căn (ypN0) và diện cắt âm tính (R0).

Bảng 2.5. Đánh giá mức độ thoái triển của bướu theo Mandard

Đáp ứng bướu	Mô tả
TRG 1	Không còn tế bào bướu
TRG 2	Còn rất ít tế bào ung thư lẫn trong mô viêm xơ
TRG 3	Còn tế bào ung thư nhưng mô viêm xơ vẫn chiếm ưu thế
TRG 4	Còn nhiều tế bào ung thư lan rộng hơn mô viêm xơ
TRG 5	Không có sự thoái triển bướu

“Nguồn: Henckens và cộng sự, 1994” [55]

2.7.7. Theo dõi

Trong 2 năm đầu sau phẫu thuật, bệnh nhân được theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng, và từ năm thứ 3 đến năm thứ 5, tần suất tái khám giảm xuống mỗi 6 tháng. Bệnh nhân được thực hiện khám lâm sàng, nội soi thực quản dạ dày, siêu âm cổ - bụng vào mỗi lần khám. CT scans cổ-ngực-bụng được thực hiện định kỳ mỗi 6 tháng.

Ngoài các lần tái khám theo lịch, bệnh nhân được yêu cầu trở lại ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng bất thường như khó nuốt, sụt cân không rõ nguyên nhân, hoặc đau bụng và ngực.

2.8. Phương pháp phân tích số liệu

Các dữ liệu được thu thập và mã hóa trong phần mềm Excel sau đó được phân tích trong phần mềm STATA 20.0. Kết quả được trình bày trong các bảng, biểu đồ và đồ thị.

Dùng phép kiểm Shapiro-Wilk để kiểm tra phân phối của các biến số.

Số liệu được tóm tắt và trình bày dưới dạng tỷ lệ (đối với các biến số rời, định tính), số trung bình và độ lệch chuẩn (đối với biến số liên tục có phân phối chuẩn), số trung vị và tứ phân vị đối với biến số liên tục không có phân phối chuẩn).

Sử dụng phép kiểm T để so sánh 2 nhóm biến số định lượng có phân phối chuẩn, phép kiểm Mann-Whitney U để so sánh trong trường hợp không có phân phối chuẩn.

Sử dụng phép kiểm Chi bình phương để so sánh 2 nhóm biến số rời hoặc định tính, trong trường hợp số lượng mẫu các nhóm nhỏ, phép kiểm Fisher's test sẽ được sử dụng để thay thế.

Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để ước lượng sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh của tất cả các bệnh nhân.

Để đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng hoặc đường cong sống còn, chúng tôi áp dụng phân tích hồi quy Logistic cho phân tích đơn biến và đa biến đối với mức độ đáp ứng. Hồi quy Cox để phân tích đơn biến và đa biến ảnh hưởng tới đường cong sống còn.

Kết quả đạt mức ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Hóa xạ đồng thời triệt để cho nhóm bệnh nhân UTTQ giai đoạn II, III đã được áp dụng từ những năm 2012 tại khoa Xạ tổng quát bệnh viện Ung bướu. Song

song, chúng tôi cũng đã thực hiện phẫu thuật cắt thực quản + nạo hạch dành cho UTTQ giai đoạn sớm tại khoa Ngoại Ngực Bụng bệnh viện Ung bướu. Đến năm 2018, chúng tôi triển khai HXĐT tân hỗ trợ theo sau là phẫu thuật cắt thực quản và nạo hạch vùng nhằm cải thiện kết quả cho nhóm bệnh nhân UTTQ 1/3 ngực giữa và dưới giai đoạn II, III. Và đến năm 2020, phương pháp điều trị này đã trở thành phác đồ chuẩn cho UTTQ 1/3 giữa và dưới giai đoạn II, III vẫn có thể phẫu thuật được tại bệnh viện Ung bướu Hồ Chí Minh.

Tất cả các bệnh nhân đều được giải thích kỹ về các biến chứng có thể xảy ra khi HXĐT tân hỗ trợ và khi phẫu thuật cũng nhưng lợi ích và khó khăn khi thực hiện phác đồ điều trị đa mô thức có sự kết hợp của liên chuyên khoa.

Mọi số liệu đều được thu thập theo quy trình của khoa và có sự phối hợp chặt chẽ của khoa Xạ trị tổng quát, khoa Ngoại Ngực bụng, và khoa chẩn đoán hình ảnh.

Mọi thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

Đề cương nghiên cứu được Hội đồng Y đức Bệnh viện Ung bướu thông qua ngày 23/10/2023.

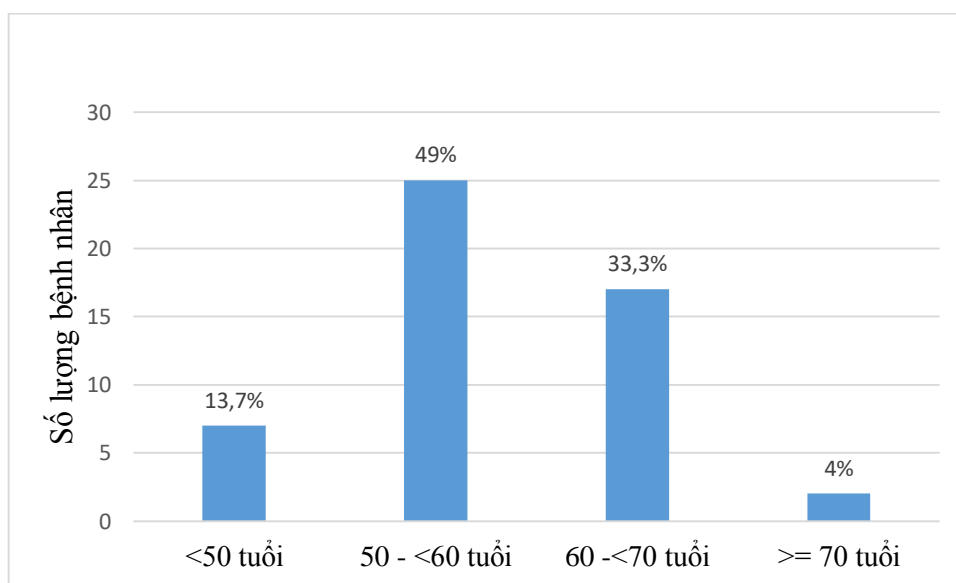
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 60 bệnh nhân UTBMTBG thực quản được HXĐT tân hỗ trợ. Sau khi hoàn thành điều trị tân hỗ trợ, có 5 bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật. Khi tiến hành phẫu thuật có 4 bệnh nhân không được cắt bướu do xâm lấn hoặc di căn. 3 bệnh nhân phát hiện hạch cổ tại thời điểm đánh giá đáp ứng sau HXĐT và được phẫu thuật cắt thực quản + nạo hạch 3 vùng. Và 48 bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật cắt thực quản và nạo hạch 2 vùng.

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là $57 \pm 6,7$ tuổi, với độ tuổi dao động từ 44 đến 73 tuổi. Trong đó gần một nửa dân số nghiên cứu nằm trong độ tuổi từ 50 tới 60 tuổi. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều là nam giới (100%).



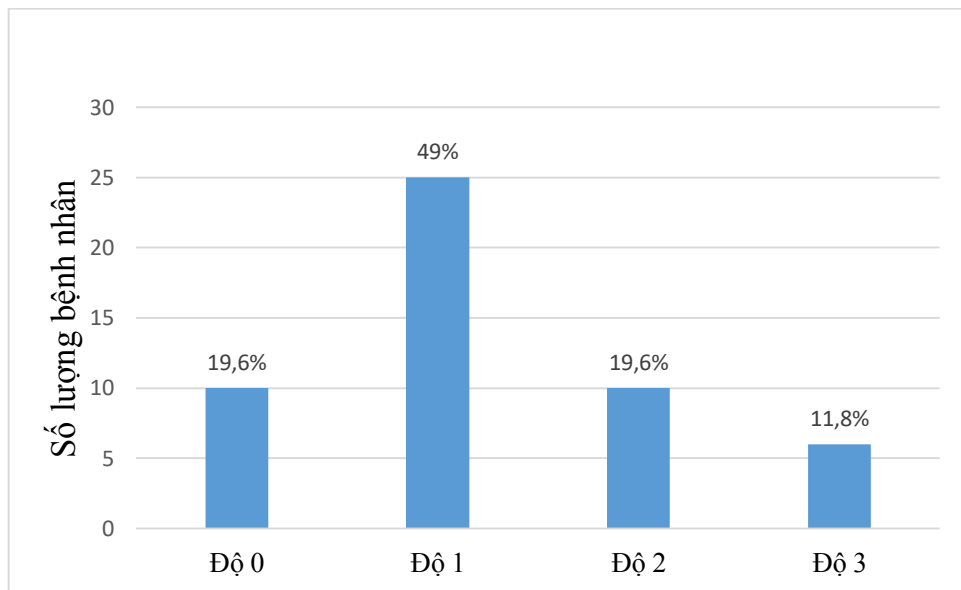
Biểu đồ 3.1. Biểu đồ phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Bảng 3.1. Triệu chứng khi chẩn đoán (N = 51)

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nuốt nghẹn	40	78,4

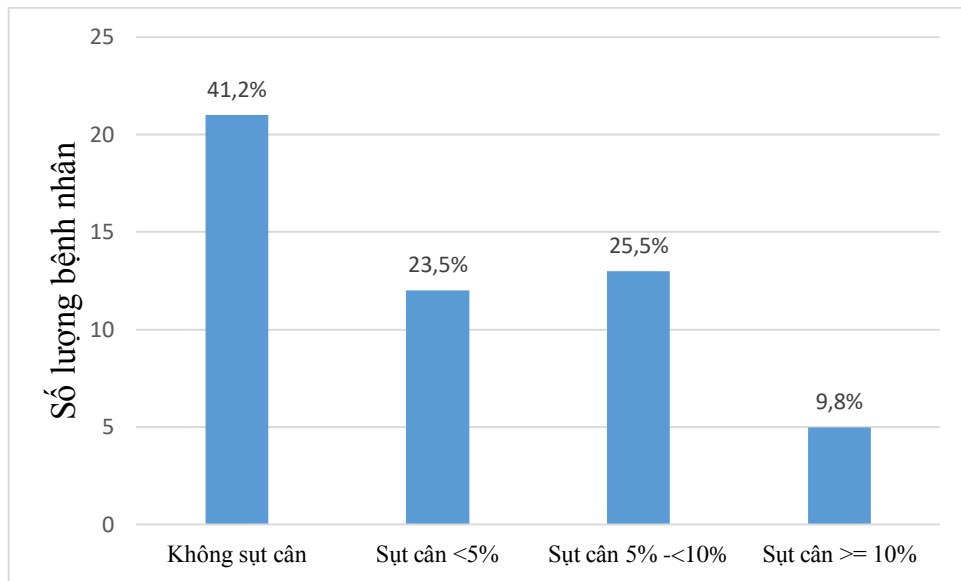
Đau thượng vị + đau ngực	5	9,8
Tình cờ phát hiện	4	7,8
Khạc ra máu	2	4

Nuốt nghẹn là lý do nhập viện phổ biến nhất, với 40 bệnh nhân (78,4%) trong tổng số 51 bệnh nhân. 4 bệnh nhân (7,8%) tình cờ phát hiện khi bệnh nhân đi kiểm tra sức khỏe định kỳ.



Biểu đồ 3.2. Phân bố mức độ nuốt nghẹn

Nuốt nghẹn độ 1 là mức độ phổ biến nhất, với gần một nửa số bệnh nhân 49% (25 bệnh nhân) trong tổng số 51 bệnh nhân, bệnh nhân vẫn có thể ăn uống được nuốt hơi vướng đối với thức ăn đặc. Nuốt nghẹn độ 3 chiếm 11,8% (6 bệnh nhân), cho thấy một phần đáng kể bệnh nhân gặp phải khó khăn nghiêm trọng khi nuốt. Còn lại 10 bệnh nhân chiếm 19,6% không gặp triệu chứng khi nuốt và 10 bệnh nhân nuốt nghẹn độ 2 là nuốt nghẹn với thực ăn đặc, chỉ còn ăn được cháo loãng.



Biểu đồ 3.3. Phân bố mức độ sụt cân

Hơn phân nửa bệnh nhân (58,8%) có sụt cân ở các mức độ khác nhau. Trong đó 5 bệnh nhân (9,8%) sụt cân nghiêm trọng với mức giảm trên 10%.

Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá và uống rượu (N = 51)

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Hút thuốc lá		
Có	36	70,6
Không	15	29,4
Uống rượu		
Có	23	45,1
Không	28	54,9
Hút thuốc lá + uống rượu	16	31,4

Trong tổng số 51 bệnh nhân, có 36 bệnh nhân (chiếm 70,6%) có thói quen hút thuốc lá và gần một nửa số bệnh nhân (45,1%) có thói quen uống rượu.

Bảng 3.3. Bệnh lý kèm theo (N = 51)

Bệnh lý đi kèm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tăng huyết áp	14	27,5
Tiểu đường	4	7,8

COPD	2	3,9
Lao phổi/ lao cột sống	2	3,9
Viêm gan/Xơ gan	3	5,9

Tăng huyết áp là bệnh nền phổ biến nhất trong nhóm bệnh nhân này với 14 trong 51 bệnh nhân (27,5%). Bệnh lý về gan, COPD, lao phổi, lao cột sống ít phổ biến hơn. Có 3 bệnh nhân được ghi nhận vừa có tăng huyết áp và tiểu đường.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bướu nguyên phát

Bảng 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân được thực hiện EUS và PET/CT (N = 51)

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Thực hiện EUS	11	21,6
Thực hiện PET/CT	29	56,9

Có 11 bệnh nhân (chiếm 21,6%) được thực hiện EUS và 29 bệnh nhân (chiếm 56,9%) được thực hiện PET/CT.

Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng của bướu nguyên phát (N = 51)

Đặc điểm bướu nguyên phát	
Kích thước bướu (cm)	4,6 ± 1,6 (1- 8,5)
Vị trí bướu	
1/3 ngực giữa	24 (47,1%)
1/3 ngực dưới	27 (52,9%)
Độ biệt hóa của bướu	
Grad 1	3 (5,9%)
Grad 2	40 (78,4%)
Grad 3	8 (15,7%)

Chiều dài bướu được đo trên PET/CT hoặc CT scan với kích thước trung bình là 4,6 ± 1,6 cm, dao động từ 1 đến 8,5 cm. Hơn một nửa bệnh nhân được chẩn đoán vị trí ở thực quản 1/3 ngực dưới (chiếm 52,9%) Độ biệt hóa trung bình (Grad 2) chiếm tỷ lệ cao nhất với 78,4%.

Bảng 3.6. Giai đoạn lâm sàng T và N trước hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Giai đoạn lâm sàng	Số bệnh nhân (N = 51)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn bướu T		
T2	7	13,7
T3	44	86,3
Giai đoạn hạch N		
N0	25	49
N1	21	41,2
N2	5	9,8

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu có bướu ở giai đoạn T3 (86,3%), và hơn một nửa số bệnh nhân có hạch dương tính trong đó 41,2% ở giai đoạn N1 và 9,8% ở giai đoạn N2.

Bảng 3.7. Giai đoạn lâm sàng theo AJCC 8th

Giai đoạn bệnh	Số bệnh nhân (N = 51)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn II	30	58,8
Giai đoạn III	21	41,2

Phần lớn các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là giai đoạn II chiếm 58,8% tổng dân số nghiên cứu.

3.1.3. Đặc điểm hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Bảng 3.8. Đặc điểm hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ (N = 51)

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Kỹ thuật xạ		
3D	18	35,3
IMRT	33	64,7
Chu kỳ hóa trị		
3	3	5,9
4	2	3,9
5	46	90,2

Phần lớn bệnh nhân (64,7%) được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT.

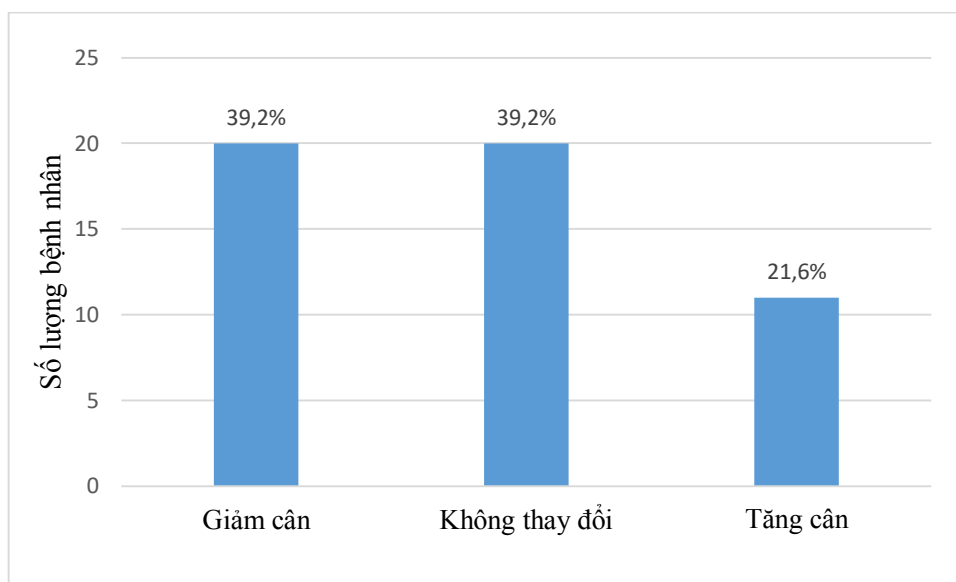
Đa số bệnh nhân (90,2%) thành công hoàn thành 5 chu kỳ hóa trị. Có 5 bệnh nhân (chiếm 9,8%) ngưng hóa trị do độc tính huyết học, nhưng không ảnh hưởng tới liều xạ trị chung.

Bảng 3.9. Độc tính của hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Độc tính huyết học		
Giảm bạch cầu		
Độ 1	4	8,2
Độ 2	13	26,5
Độ 3	4	8,2
Giảm bạch cầu đa nhân trung tính		
Độ 1	7	14,3
Độ 2	2	4,1
Độ 3	2	4,1
Giảm Hemoglobin		
Độ 1	3	6,1
Giảm tiểu cầu		
Độ 1	12	24,5
Độ 2	3	6,1
Độc tính ngoài huyết học		
Tăng AST		
Độ 1	1	2
Tăng ALT		
Độ 1	1	2
Viêm thực quản		
Độ 1	5	9,8
Độ 2	6	11,8
Viêm phổi		
Độ 1	11	21,6
Độ 2	1	2

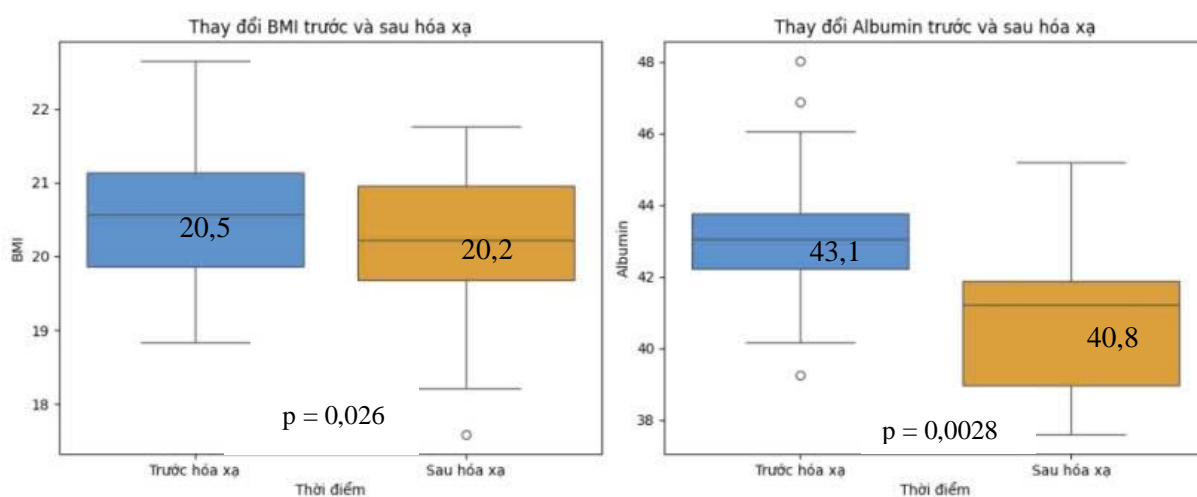
Có 5 bệnh nhân (chiếm 9,8%) gặp phải độc tính huyết học từ độ 3 trở lên và phải ngưng từ 1-2 chu kỳ hóa trị. Ngoài ra, không ghi nhận các trường hợp độc tính ngoài

huyết học khác, cụ thể không có bệnh nhân nào ghi nhận độc tính gan thận hoặc có tình trạng viêm thực quản, viêm phổi từ độ 3 trở lên theo nCTCAE phiên bản 5.0.



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân thay đổi cân nặng sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Phần lớn bệnh nhân ổn định cân nặng và tăng cân (60,8%) và một tỷ lệ nhỏ hơn, 39,2% bệnh nhân có hiện tượng giảm cân sau quá trình điều trị tân hỗ trợ.



Biểu đồ 3.5. Thay đổi dinh dưỡng sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Chỉ số BMI trung bình của bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời giảm nhẹ so với trước điều trị ($20,5 \pm 2,1$ so với $20,2 \pm 2,3$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,026$).

Nồng độ Albumin huyết thanh lại giảm rõ rệt từ $43,1 \pm 3,3$ g/L xuống còn $40,8 \pm 3,7$ g/L sau điều trị, với sự chênh lệch cũng có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0028$).

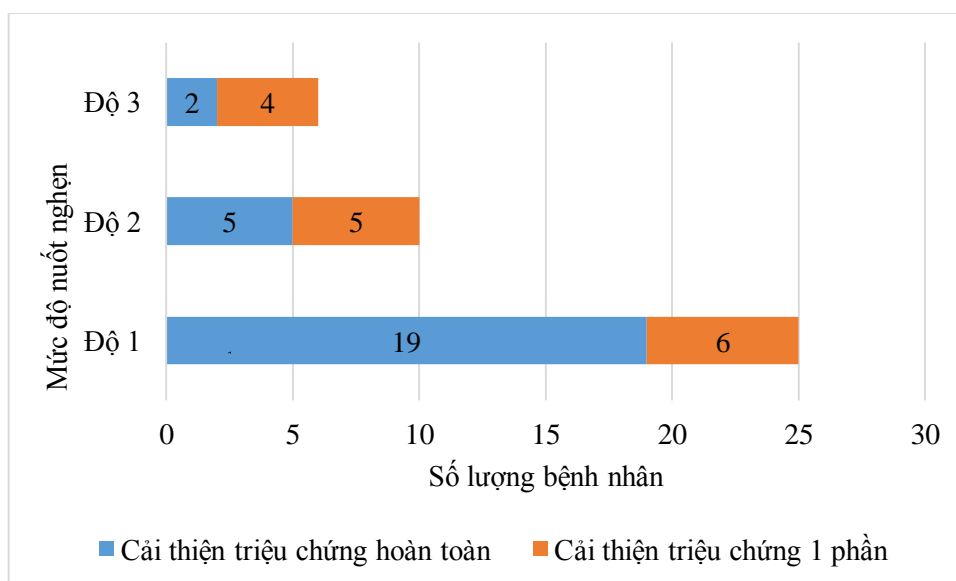
Có 16 bệnh nhân (31,4%) được mở hồng tràng trước khi điều trị, tất cả đều là nhóm bệnh nhân nuốt nghẹn từ độ 2 trở lên.

Bảng 3.10. Sự thay đổi chức năng phổi và tim của bệnh nhân trong quá trình HXĐT tân hỗ trợ

	Trung bình (\pm SD)	Giá trị p
Chức năng phổi		
FEV1 trước hóa xạ tân hỗ trợ	$99,3 \pm 14,5$ (94 - 104)	0,6
FEV1 sau hóa xạ tân hỗ trợ	$100 \pm 16,3$ (94 - 105)	
Chức năng tim mạch		
EF trước hóa xạ tân hỗ trợ	$68,3 \pm 3,1$ (66 - 70)	0,6
EF sau hóa xạ tân hỗ trợ	$67,8 \pm 3,5$ (66 - 69)	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giá trị trung bình FEV1 trước và sau khi điều trị. Đồng thời, điều trị HXĐT tân hỗ trợ không ảnh hưởng đến chức năng tổng máu của tim (EF) ở nhóm bệnh nhân được điều trị.

3.1.4. Đáp ứng bệnh nhân trên lâm sàng và hình ảnh học sau HXĐT



Biểu đồ 3.6. Đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân sau HXĐT theo độ nuốt nghẹn

Tất cả các bệnh nhân đều có cải thiện triệu chứng sau thời gian điều trị HXĐT. Ở nhóm bệnh nhân có mức độ nuốt nghẹn Độ 1, có đến 76% cải thiện triệu chứng hoàn toàn, trong khi 24% còn lại cải thiện một phần. Trong nhóm Độ 2, tỷ lệ bệnh nhân cải thiện triệu chứng hơn một nửa (50%) và giảm dần xuống 33,3% ở nhóm nuốt nghẹn độ 3.

Bảng 3.11. Tương quan giữa đáp ứng trên CT scan và đáp ứng trên nội soi

Đáp ứng trên nội soi Đáp ứng trên hình ảnh CT	CR	PR	SD/PD	Tổng cộng
CR	6	12	1	19
PR	0	18	9	27
SD	0	1	4	5
Tổng cộng	6	31	14	51

Nội soi thực quản – dạ dày sau khi HXĐT ghi nhận đáp ứng hoàn toàn, không còn thấy bướu trong 19 trường hợp chiếm 37,3%. Đáp ứng một phần có 27 trường hợp chiếm 52,9%.

Trong số 19 bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn trên nội soi, chỉ 6 bệnh nhân được ghi nhận đáp ứng hoàn toàn trên CT. Khi đánh giá đáp ứng chung của khối bướu và hạch trên CT, có 6 bệnh nhân (11,8%) đáp ứng hoàn toàn, 31 bệnh nhân (60,8%) đáp ứng một phần, 11 bệnh nhân (21,6%) bệnh ổn định, và 3 bệnh nhân (5,9%) được phát hiện di căn hạch cổ, được xếp vào nhóm bệnh tiến triển. Mức độ tương hợp giữa nội soi và CT thấp, với hệ số Kappa = 0,26.

3.2. Đặc điểm phẫu thuật nhóm bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Bảng 3.12. Đặc điểm phẫu thuật nhóm bệnh nhân sau HXĐT tân hỗ trợ

	Đặc điểm phẫu thuật
Thời gian từ kết thúc HXĐT tới phẫu thuật (ngày)	64 ± 14 (40 - 97)
Nhóm ≤ 8 tuần (%)	18 (35,3)
Nhóm > 8 tuần (%)	33 (64,7)
Phương thức phẫu thuật	

Mổ nội soi hoàn toàn	34 (66,7)
Hybrid (mổ mở thì bụng)	17 (33,3)
Chuyển mổ mở	2 (4)
Thì ngực	1 (2)
Thì bụng	1 (2)
<hr/>	
Phương pháp nối	
Nối tận - tận bằng tay	3 (5,9)
Nối tận- bên bằng băng ghim tròn	38 (74,5)
Nối bên-bên bằng băng ghim thẳng	10 (19,6)
<hr/>	
Phương pháp nạo hạch	
2 vùng	48 (94,1)
3 vùng	3 (5,9)
<hr/>	
Thời gian phẫu thuật	316 ± 60 (235 - 480)
Ngực + Bụng	308 ± 48 (235 - 480)
Cổ	160 ± 17 (150 - 180)
<hr/>	
Lượng máu mất trong mổ	210 ± 140 (50 - 1000)
<hr/>	
Thời gian nằm viện	13 ± 4 (8 - 27)

Thời gian từ khi kết thúc HXĐT tân hỗ trợ đến khi thực hiện phẫu thuật dao động từ 40 đến 97 ngày, với trung bình là 64 ngày. Trong đó có 18 bệnh nhân chiếm 35,3% có thời gian chờ ngắn hơn 8 tuần, còn lại phần lớn bệnh nhân (64,7%) thực hiện phẫu thuật sau hơn 8 tuần kể từ khi kết thúc hóa xạ.

Phẫu thuật nội soi hoàn toàn chiếm tỷ lệ cao nhất với 66,7%. Tất cả các bệnh nhân đều được phẫu thuật nội soi hoàn toàn thì ngực, có 33,3% trường hợp mổ mở thì bụng thường gặp nhất là do bệnh nhân đã được mở hồng tràng nuôi ăn bằng phương pháp mổ mở trước khi HXĐT tân hỗ trợ.

Tỷ lệ chuyển sang mổ mở là 4%, bao gồm 1 trường hợp chuyển sang mổ mở thì ngực và 1 trường hợp chuyển sang mổ mở thì bụng, cả hai đều do chảy máu trong quá trình phẫu thuật. Sau khi chuyển sang mổ mở, cả hai trường hợp đều được kiểm soát tốt.

Tất cả 51 bệnh nhân đều được nạo hạch 2 vùng ngực và bụng. Có 3 trường hợp được ghi nhận có xuất hiện hạch cổ nhóm 104 theo JCED (không nằm trong trường

chiếu xạ) tại thời điểm đánh giá đáp ứng sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ bằng siêu âm cổ, CT scans và được xác định di căn hạch cổ bằng tế bào học, vì vậy 3 bệnh nhân này được thực hiện nạo hạch 3 vùng cổ - ngực - bụng.

Phương pháp nối tận bên bằng băng ghim tròn được sử dụng cho phần lớn các bệnh nhân (74,5%). Phương pháp nối bên-bên bằng băng ghim thẳng và nối tận-tận bằng tay được áp dụng ít hơn với tỷ lệ tương ứng là 19,6% và 5,9%.

Thời gian phẫu thuật trung bình là hơn 5 giờ (316 phút) với khoảng dao động từ 235 phút đến 480 phút.

Lượng máu mất trung bình trong các ca phẫu thuật là 210ml (50- 1000ml). Trường hợp mất máu lên đến 1000 ml là do một trường hợp phẫu thuật gặp biến chứng chảy máu nghiêm trọng từ nhánh động mạch vị trái không thể kiểm soát được bằng nội soi.

Thời gian nằm viện sau phẫu thuật trung bình là 13 ngày, dao động từ 8 đến 27 ngày.

3.2.1. Biến chứng trong phẫu thuật

Có 1 trường hợp tổn thương ống ngực được phát hiện ngay trong lúc mổ, được xử lý bằng cách bóc tách và kẹp 2 đầu ống ngực bằng clip.

Có 3 trường hợp phẫu thuật nội soi chảy máu trong mổ. Hai trường hợp từ động mạch vị trái trong thì bụng, trường hợp 1 mất 400ml máu có thể kiểm soát ngay lập tức, trường hợp 2 mất 1000ml máu phải chuyển mổ mở. Trường hợp 3 từ nhánh động mạch nuôi thực quản xuất phát từ động mạch chủ ngực trong thì ngực mất 400ml máu phải chuyển mổ mở.

3.2.2. Biến chứng sau phẫu thuật

Bảng 3.13. Các biến chứng sau phẫu thuật

	Số bệnh nhân (N = 51)	Tỷ lệ (%)
Biến chứng phổi		
Viêm phổi	7	13,7
Tràn dịch màng phổi	1	2

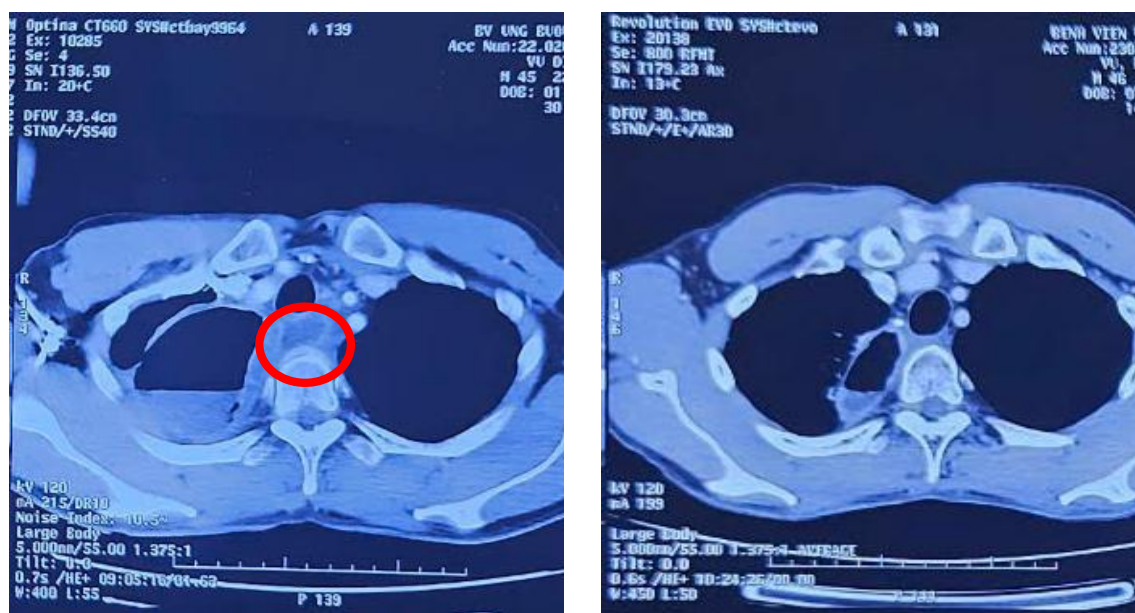
Suy hô hấp	1	2
Biến chứng tim mạch	0	0
Biến chứng liên quan tới miệng nối		
Rò miệng nối	9	17,7
Hẹp miệng nối	7	14
Khàn tiếng	16	31,4
Tử vong 30 ngày sau phẫu thuật	1	2

Có 7 bệnh nhân (chiếm 13,7%) được chẩn đoán viêm phổi sau phẫu thuật độ 1 theo phân độ Clavien-dindo, 5 bệnh nhân có ho đàm xanh và 2 trường hợp cấy đàm dương tính với *Klebsiella pneumoniae*. Tất cả bệnh nhân này đều được điều trị tích cực bằng kháng sinh và liệu pháp hô hấp. Đáng chú ý, có 1 trường hợp viêm phổi biến chứng suy hô hấp, phải mở khí quản ra da và tử vong sau mổ trong vòng 30 ngày.

Kết quả phân tích hồi quy logistic không cho thấy mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố như tuổi tác, tiền sử hút thuốc, bệnh lý đi kèm, chức năng phổi (FEV1 và FVC), vị trí khối bướu, kỹ thuật xạ trị và nguy cơ viêm phổi hậu phẫu.

Chúng tôi cũng ghi nhận một trường hợp bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi trái, phải tiến hành chọc hút màng phổi để giải áp với 500ml dịch, không liên quan đến các tổn thương trong lúc mổ.

Có 9 bệnh nhân xuất hiện biến chứng rò miệng nối, với biểu hiện lâm sàng chủ yếu là rò nước bọt tại vết thương cổ. Tất cả bệnh nhân được điều trị bảo tồn bằng mở rộng, dẫn lưu vết thương ở cổ. Trong đó, có một trường hợp rò miệng nối dò vào trung thất gây áp xe trung thất (**Hình 3.1**). Bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị nội khoa tích cực, bao gồm dẫn lưu ổ áp xe và sử dụng kháng sinh mạnh.



Hình 3.1. Bệnh nhân rò miệng nối dò vào trung thất gây áp xe trung thất.

Hình ảnh CT scan chẩn đoán áp xe trung thất (vòng tròn đỏ hình bên trái) và sau khi điều trị tích cực (hình bên phải).

“Nguồn: Bệnh nhân Vũ Đình T., số hồ sơ: 230005948”

Bảng 3.14. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan rò miệng nối

Biến	OR đơn biến (95% CI)	p (đơn biến)	OR đa biến (95% CI)	p (đa biến)
Giai đoạn (2 vs 3)	0,45 (0,12–1,74)	0,22	0,21 (0,02–2,04)	0,18
Kỹ thuật xạ (IMRT vs 3D)	0,38 (0,16–0,89)	0,03	0,36 (0,15–0,88)	0,02

Chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến các yếu tố có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ rò miệng nối, bao gồm: tình trạng dinh dưỡng (sụt cân, BMI, albumin trước và sau xạ, thay đổi cân nặng sau xạ), giai đoạn bệnh, vị trí bướu, phương pháp xạ trị và kỹ thuật miệng nối. Kết quả cho thấy có hai yếu tố liên quan đến tỷ lệ rò miệng nối là giai

đoạn bệnh và phương pháp xạ trị. Phân tích hồi quy logistic đa biến ghi nhận xạ trị 3D làm tăng nguy cơ rò miệng nối đáng kể so với phương pháp IMRT.

Chúng tôi ghi nhận có 7 bệnh nhân (14%) xuất hiện triệu chứng hẹp miệng nối sau phẫu thuật được nong bằng nội soi.

Tỷ lệ hẹp miệng nối ở nhóm bệnh nhân có rò là 50% (3/6), cao hơn so với nhóm không rò (10,8%, 4/37). Tuy nhiên, sự khác biệt này không đạt ý nghĩa thống kê theo kiểm định Fisher ($p = 0,06$), dù cho thấy một xu hướng tăng nguy cơ hẹp ở bệnh nhân có rò miệng nối

Phân tích hồi quy logistic cho thấy không có yếu tố nào dự đoán biến chứng rò miệng nối hoặc hẹp miệng nối bao gồm tuổi, tình trạng hút thuốc lá, bệnh lý kèm theo, chỉ số BMI trước và sau khi thực hiện HXĐT tân hỗ trợ, nồng độ albumin trước phẫu thuật, giai đoạn bệnh, vị trí khối bướu, và phương pháp thực hiện miệng nối.

Ở 16 bệnh nhân khàn tiếng, 1 bệnh nhân khàn tiếng kéo dài > 6 tháng không hồi phục, được nội soi tai mũi họng và quan sát thấy hình ảnh liệt dây thanh. Các trường hợp còn lại hồi phục trong khoảng từ 10 ngày đến 3 tháng sau phẫu thuật.

Tương tự khi thực hiện phân tích hồi quy logistic cũng không ghi nhận các yếu tố độc lập nào có thể dự đoán được biến chứng khàn tiếng sau phẫu thuật.

3.2.3. Tử vong trong vòng 30 ngày sau phẫu thuật

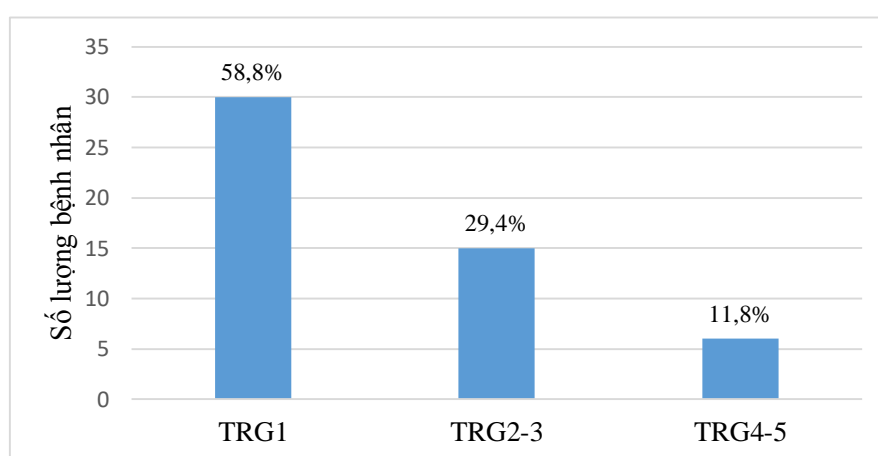
Chúng tôi ghi nhận một trường hợp tử vong trong 30 ngày sau phẫu thuật. Bệnh nhân nam 69 tuổi được chẩn đoán viêm phổi vào ngày hậu phẫu thứ 9, cấy đàm âm tính. Bệnh nhân được điều trị tích cực bằng kháng sinh và tập vật lý trị liệu hô hấp, nhưng tình trạng không cải thiện. Ngày hậu phẫu 15, bệnh nhân bị biến chứng suy hô hấp và tử vong sau 4 ngày điều trị tích cực tại ICU.

3.3. Tỷ lệ đáp ứng mô học sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ và phẫu thuật

3.3.1. Đánh giá đáp ứng bướu

Tất cả 51 bệnh nhân đều đạt được diện cắt âm tính. Trong đó có 1 trường hợp có tổn thương UTTQ vị trí thứ hai cách diện cắt trên 5 mm.

Đánh giá đáp ứng mô học sau phẫu thuật chúng tôi ghi nhận 2 loại đáp ứng: mức độ đáp ứng của bướu theo Mandard và mức độ đáp ứng của hạch theo số lượng hạch di căn theo vị trí nhóm.



Biểu đồ 3.7. Mức độ thoái triển của bướu trên mô học

Nghiên cứu có đến 58,8% đạt được đáp ứng bướu hoàn toàn về mặt vi thể. Bên cạnh đó một số ít bệnh nhân (11,8%) có tình trạng đáp ứng tại bướu kém với HXĐT tân hỗ trợ.

Bảng 3.15. Liên quan giữa đáp ứng trên nội soi và đáp ứng mô học sau phẫu thuật

Đáp ứng trên nội soi Đáp ứng mô học bướu sau phẫu thuật	Đáp ứng hoàn toàn (TRG1)	Đáp ứng một phần (TRG2-4)	Tổng cộng
CR	14 (73,7%)	5 (26,3%)	19 (100%)
Không-CR	16 (50%)	16(50%)	32 (100%)

Đáp ứng bươu trên nội soi không phản ánh hoàn toàn tình trạng đáp ứng bươu về mặt vi thể. Đối với trường hợp đáp ứng bươu hoàn toàn đại thể, có 26,3% còn bươu về mặt vi thể. Ngoài ra, đại thể còn sang thương, có đến phân nửa trường hợp đạt được đáp ứng hoàn toàn về mặt vi thể.

3.3.2. Đánh giá đáp ứng hạch

Số lượng hạch trung bình được nạo vét là 12 ± 4 hạch ở trung thất, 9 ± 4 hạch ở bụng, cổ là $15,7 \pm 10$. Tổng số hạch trung bình được nạo vét là 21 ± 7 hạch.

Bảng 3.16. Giai đoạn hạch sau khi điều trị (N = 51)

	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
ypN0	35	68,6
ypN1	11	21,5
ypN2	3	5,9
ypN3	2	4

Sau HXĐT, có đến 68,6% (35 bệnh nhân) đáp ứng hoàn toàn tại hạch. Tỷ lệ bệnh nhân có từ 1-2 hạch di căn (N1) chiếm 21,5 %, tiếp theo là nhóm có từ 3-6 hạch di căn (N2) chiếm 5,9 %, và 4% bệnh nhân có hơn 6 hạch di căn (N3).

Bảng 3.17. Thay đổi giai đoạn hạch trước và sau khi điều trị (N =51)

	ypN0	ypN1	ypN2	ypN3	Tổng cộng
cN0	16	6	2	1	25 (49%)
cN1	15	5	1	0	21 (39,6%)
cN2	4	0	0	1	5 (10,4%)
Tổng cộng	35 (68,6%)	11 (21,5%)	3 (5,9%)	2 (4%)	51 (100%)

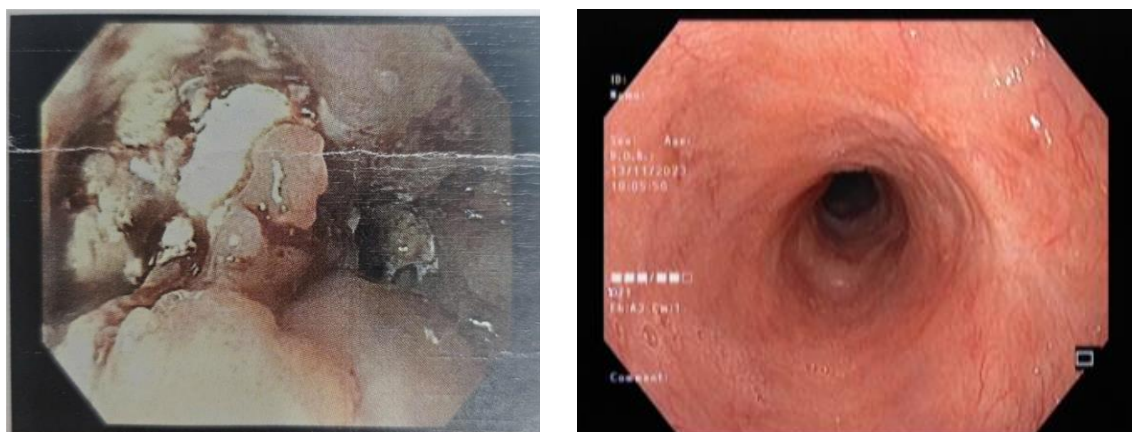
Sau HXĐT tân hỗ trợ, có 37,3% tổng số bệnh nhân (19 bệnh nhân) ghi nhận giảm giai đoạn hạch từ N1 hoặc N2 về N0. Đồng thời có 9 bệnh nhân tăng giai đoạn từ N0 thành N1 hoặc N2, 1 bệnh nhân từ giai đoạn N0 thành N3 và 1 bệnh nhân từ giai đoạn N2 thành N3.

3.3.3. Đáp ứng mô học hoàn toàn

Bảng 3.18. Tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học sau phẫu thuật

	TRG 1	TRG 2	TRG 3	TRG 4	Tổng cộng
ypN0	23	4	5	3	35 (68,6%)
ypN1	7	0	3	1	11 (21,5%)
ypN2	0	2	0	1	3 (5,9%)
ypN3	0	0	1	1	2(4%)
Tổng cộng	30 (58,8%)	6 (11,8%)	9 (17,6%)	6 (11,8%)	48 (100%)

Kết quả mô học sau phẫu thuật ở các bệnh nhân điều trị HXĐT tân hỗ trợ cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (pCR) đạt 45,1% (23 bệnh nhân). Tuy nhiên, vẫn có 7 bệnh nhân (13,7%) dù đáp ứng hoàn toàn tại vị trí khối bướu nhưng còn di căn hạch.

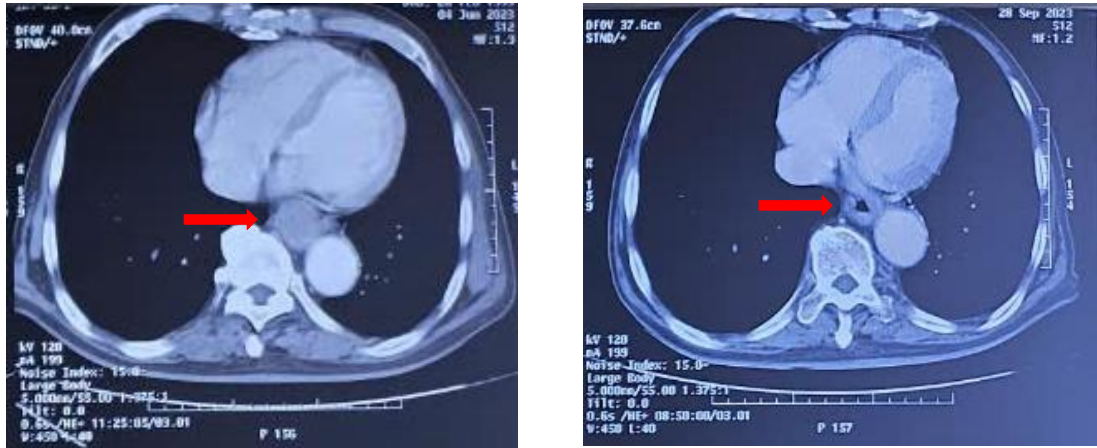


Hình 3.2. Hình ảnh nội soi thực quản trước và sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Bên trái (trước): Sang thương thực quản vị trí 1/3 dưới bít lòng. Bên phải (sau):

Không thấy sang thương thực quản ở vị trí bướu ban đầu

“Nguồn: Bệnh nhân Lê Diên T.; Số hồ sơ: 19307/23”



Hình 3.3. Hình ảnh CT scan trước và sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Hình ảnh CT scan bướu (mũi tên đỏ) trước (bên trái) và sau (bên phải) HXĐT tân hỗ trợ, đánh giá đáp ứng một phần theo tiêu chuẩn RECIST v1.1

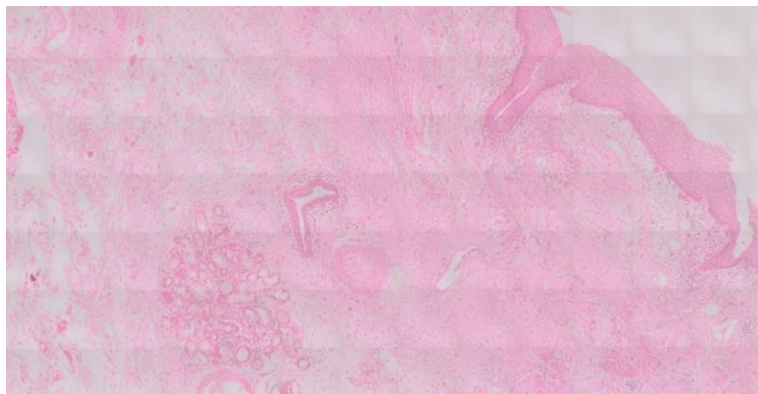
“Nguồn: Bệnh nhân Lê Diên T.; Số hồ sơ: 19307/23”



Hình 3.4. Hình ảnh mẫu bệnh phẩm thực quản sau khi phẫu thuật.

Hình ảnh co rút nền bướu trên đại thể (dấu tròn đỏ).

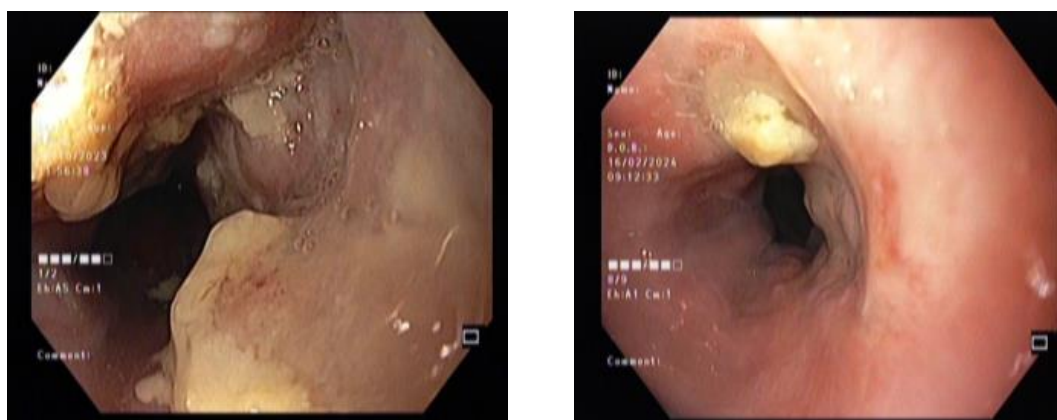
“Nguồn: Bệnh nhân Lê Diên T.; Số hồ sơ: 19307/23”



Hình 3.5. Hình ảnh bướu đáp ứng hoàn toàn trên mô học (TRG1)

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ: Bướu TRG1. Hạch âm tính: 21/21 hạch.

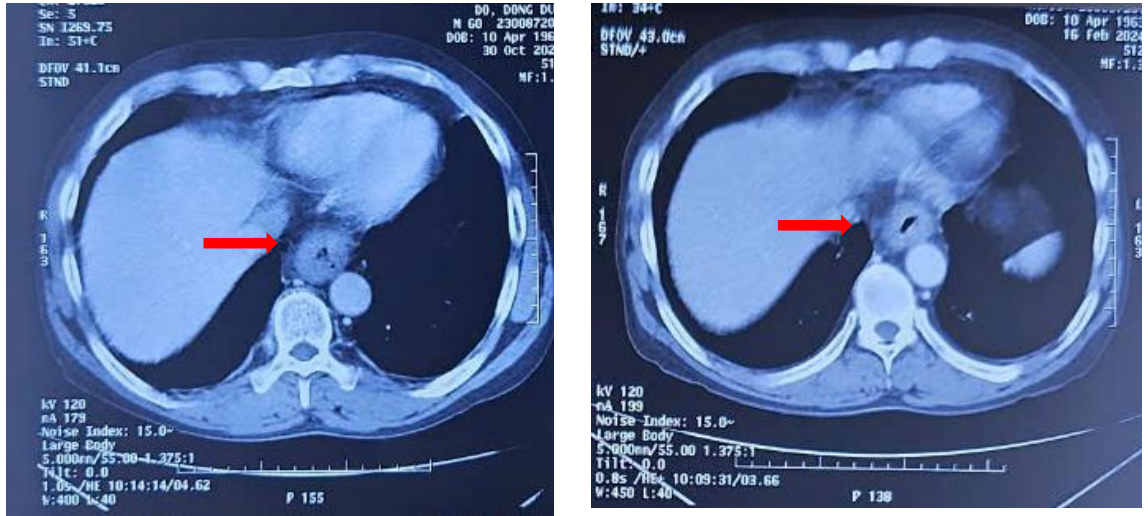
“Nguồn: Bệnh nhân Lê Diên T.; Số hồ sơ: 19307/23”



Hình 3.6. Hình ảnh nội soi thực quản trước và sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Bên trái (trước): Cách cung răng 32 cm kéo dài tới sát tâm vị có tổn thương sùi loét thâm nhiễm. Bên phải (sau): Cách cung răng trên 34cm có chỗ niêm mạc loét d#8mm, bề mặt có giả mạc không thấy bướu sùi.

“Nguồn: Đỗ Đồng Đ.; Số hồ sơ: 38735/23”



Hình 3.7. Hình ảnh CT scan trước và sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Hình ảnh CT scan scan bướu (mũi tên đỏ) trước (bên trái) và sau (bên phải) HXDT tân hỗ trợ, đánh giá bệnh ổn định (SD) theo tiêu chuẩn RECIST v1.1

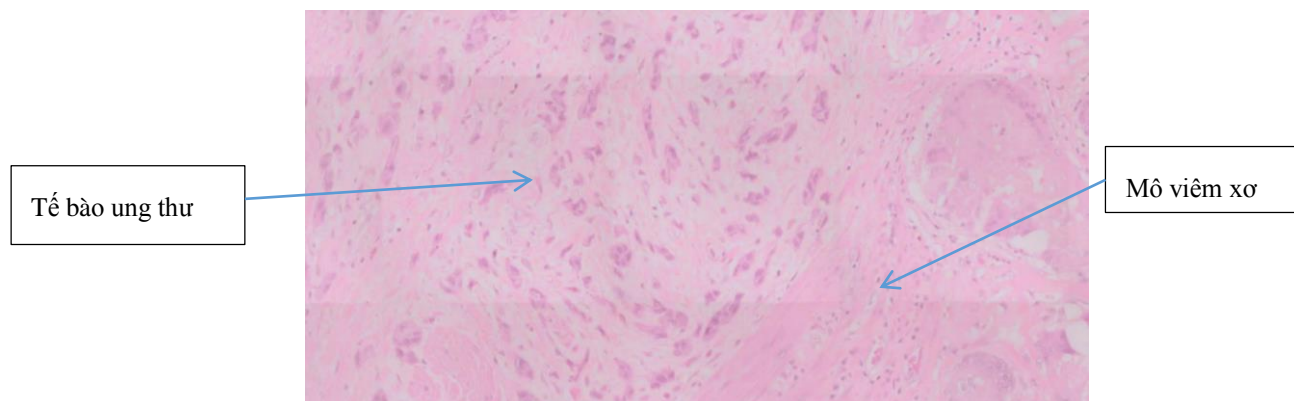
“Nguồn: Đỗ Đồng D.; Số hồ sơ: 38735/23”



Hình 3.8. Hình ảnh mẫu bệnh phẩm thực quản sau khi phẫu thuật

Vẫn còn bướu đại thể (đầu tròn đỏ).

“Nguồn: Đỗ Đồng Đ.; Số hồ sơ: 38735/23”



Hình 3.9. Hình ảnh bướu đáp ứng một phần (TRG3)

Còn tế bào ung thư nhưng mô viêm xơ vẫn chiếm ưu thế

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ: Bướu TRG 3, hạch dương tính: 3/20 hạch

“Nguồn: Đỗ Đồng Đ.; Số hồ sơ: 38735/23”

3.3.4. Các yếu tố ảnh hưởng tới đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR)

Bảng 3.19. Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến đánh giá mối liên hệ giữa các yếu tố lâm sàng và khả năng đáp ứng hoàn toàn (pCR)

Biến độc lập	OR (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Tuổi (liên tục)	1,02 (0,93–1,10)	0,8
Mức độ nghẹn (không nghẹn)	1,1 (0,6–1,9)	0,8
Mức độ sụt cân (không sụt cân)	1 (0,60–1,7)	0,9
Vị trí bướu (vị trí 1/3 ngực dưới)	1,3 (0,43–3,9)	0,6
Độ mô học (độ 1)	2,45 (0,39–13,07)	0,31

Biến độc lập	OR (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Giai đoạn bệnh (giai đoạn III so với II)	1,19 (0,39–3,64)	0,76
Giai đoạn T (T3 so với T2)	0,28 (0,05–1,60)	0,15
Giai đoạn N (N+ so với N-)	2,1 (0,67–6,37)	0,2
Phương pháp xạ trị (IMRT so với 3D)	0,74 (0,23–2,33)	0,6
Thời gian mổ sau HXĐT >8 tuần (so với ≤8 tuần)	1,5 (0,46–4,75)	0,51
Thời gian mổ sau HXĐT > 10 tuần (so với ≤10 tuần)	1,33 (0,41–4,4)	0,64

Tất cả các biến như tuổi, mức độ nghẹn, mức độ sụt cân, BMI, vị trí bướu, giai đoạn bệnh, độ biệt hóa phương pháp xạ trị, và số ngày sau phẫu thuật đều có giá trị $p > 0,05$, cho thấy không có mối liên hệ đáng kể giữa các biến này và khả năng đáp ứng hoàn toàn.

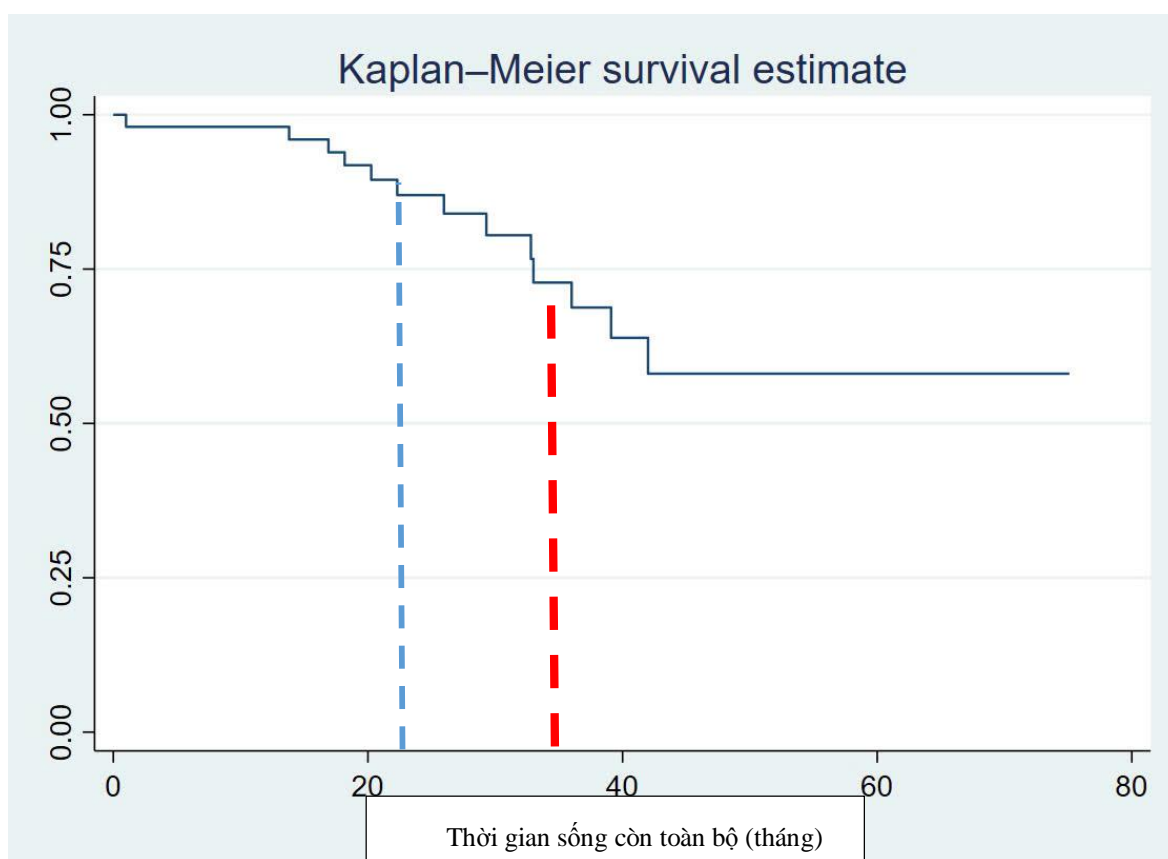
Các biến có giá trị $p < 0,2$ trong phân tích đơn biến, bao gồm tình trạng bướu ban đầu (T3 so với T2) và tình trạng hạch (N1–2 so với N0), được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến để đánh giá yếu tố tiên lượng đáp ứng hoàn toàn mô học. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến theo phương pháp backward elimination cho thấy rằng không có yếu tố lâm sàng nào đạt ý nghĩa thống kê trong việc dự đoán khả năng đáp ứng hoàn toàn với điều trị HXĐT tân hỗ trợ.

3.4. Tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh và tỷ lệ tái phát/di căn

3.4.1. Tỷ lệ sống còn toàn bộ

Thời gian theo dõi trung vị: 31 tháng (1 tháng - 75 tháng).

Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 và 3 năm theo thứ tự là 89,9% và 72,5%.



Biểu đồ 3.8. Biểu đồ Kaplan-Meier ước lượng tỷ lệ sống còn toàn bộ

Bảng 3.20. Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ sống còn toàn bộ

Biến độc lập	HR (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Tuổi	0,97 (0,88–1,1)	0,53
Mức độ nuốt nghẹn (so với nghẹn độ 0)	2,5 (0,3 – 19,7)	0,4
Mức độ sụt cân (so với không sụt cân)	2,4 (0,66–8,8)	0,13
BMI trước phẫu thuật	0,78 (0,57–1,1)	0,11
Thay đổi cân nặng sau hóa xạ (so với không thay đổi cân nặng)	1,6 (0,5-5)	0,81
Vị trí bướu (1/3 ngực giữa so với 1/3 ngực dưới)	0,4 (0,15-1,45)	0,19
Độ biệt hóa	1,4(0,4 - 4,7)	0,6

(so với grad 1)		
Chiều dài bướu	1,33 (0,9 - 1,8)	0,06
Chiều dài bướu theo nhóm (≥ 5 cm so với < 5 cm)	3,13 (1,02 - 9,6)	0,046
Giai đoạn hạch trước khi điều trị (N(+)) so với N0)	0,69 (0,23-2,15)	0,53
Giai đoạn hạch sau phẫu thuật (N(+)) so với N0)	2,02 (1,1-3,8)	0,03
TRG		
(TRG 2-3 so với TRG1)	1,84 (0,5 - 6,9)	0,36
(TRG 4-5 so với TRG1)	4,65 (1,25 - 17,4)	0,02
Số lượng hạch nạo được sau phẫu thuật	1,02 (0,96 - 1,08)	0,44
pCR (pCR so với không- pCR)	0,18 (0,04 - 0,8)	0,03
Rò miệng nối (Không rò miệng nối so với rò miệng nối)	0,96 (0,26 - 3,5)	0,9

Các biến được lựa chọn vào phân tích hồi quy Cox đa biến dựa trên kết quả phân tích đơn biến ($p < 0,20$) gồm vị trí bướu, chỉ số BMI trước phẫu thuật, mức độ sụt cân và giai đoạn hạch sau phẫu thuật. Ngoài ra, các yếu tố tiên lượng xấu có ý nghĩa thống kê bao gồm: chiều dài bướu ≥ 5 cm, tình trạng hạch dương tính sau phẫu thuật, tình trạng đáp ứng bướu TRG4-5 và không đạt được đáp ứng mô học hoàn toàn cũng được đưa vào phân tích đa biến.

Bảng 3.21. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ sống còn toàn bộ

Biến độc lập	HR (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
pCR (pCR so với không- pCR)	0,18 (0,04 - 0,81)	0,025

Trong phân tích hồi quy Cox đa biến, chỉ còn pCR giữ được ý nghĩa tiên lượng độc lập, khi bệnh nhân đạt pCR có nguy cơ tử vong giảm đáng kể so với nhóm không đạt pCR (HR = 0,18; KTC 95%: 0,04 - 0,81; $p = 0,025$).

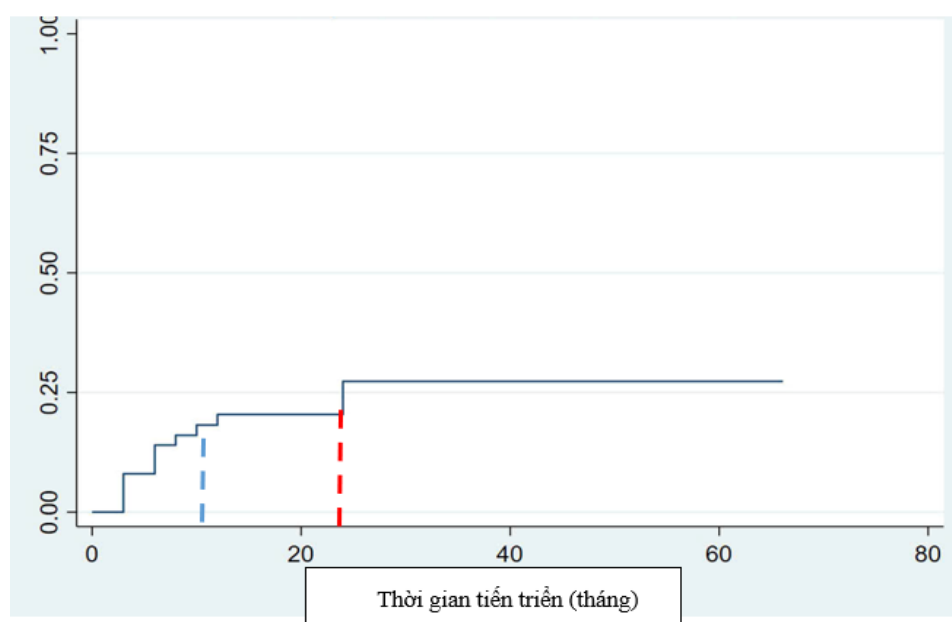
Ngoài ra các yếu tố khác như BMI trước phẫu thuật và chiều dài bướu ≥ 5 cm cũng cho thấy xu hướng có ảnh hưởng đến sống còn (HR lần lượt là 0,76 và 1,35) nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong khi đó, tình trạng hạch dương tính sau phẫu thuật và TRG4-5 mất ý nghĩa khi điều chỉnh trong mô hình. Điều này cho thấy có sự chồng lấp giữa các yếu tố bệnh học, trong đó biến pCR có khả năng phản ánh đồng thời tình trạng hạch và mức độ thoái triển của bướu nên đóng vai trò nổi trội trong mô hình đa biến.

3.4.2. Tỷ lệ sống còn không bệnh và tái phát/di căn xa

Bảng 3.22. Vị trí di căn xa sau điều trị

Vị trí di căn	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Di căn gan đơn độc	2	16,7
Di căn phổi đơn độc	6	50
Di căn tuyến thượng thận	1	8,3
Di căn từ 2 vị trí trở lên	3	25
Tổng cộng	12	100

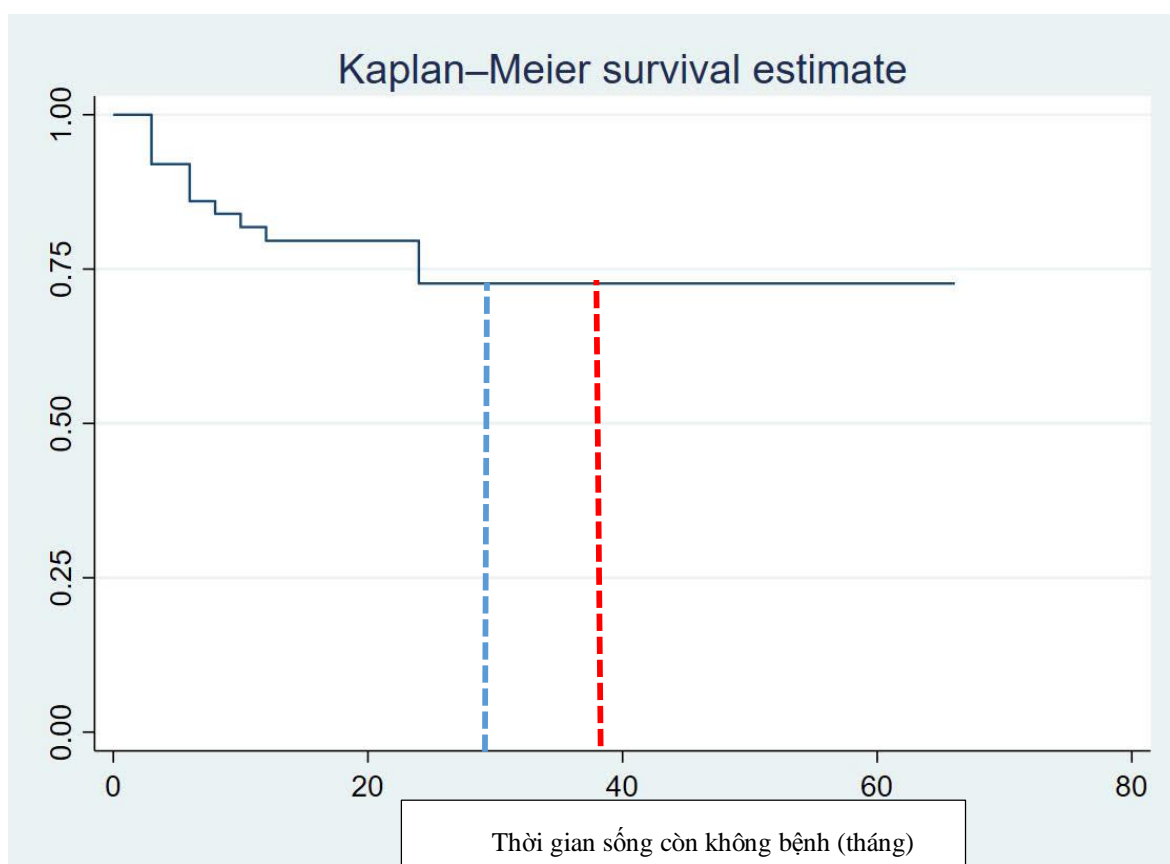


Biểu đồ 3.9. Thời gian bệnh nhân phát hiện di căn

Trong thời gian theo dõi, chúng tôi ghi nhận 12 trường hợp tái phát di căn xa, chiếm tỷ lệ 23,5%. Trong 12 bệnh nhân có 9 trường hợp di căn đơn độc (một vị trí) chiếm tỷ lệ 75% và 3 trường hợp di căn nhiều vị trí (25%).

Trong 12 bệnh nhân có phần lớn trường hợp di căn sớm (≤ 12 tháng) chiếm 83%.

Tỷ lệ tái phát tại chỗ của chúng tôi là 0%, tất cả các bệnh nhân tiến triển đều là do di căn xa.



Biểu đồ 3.10. Biểu đồ Kaplan-Meier ước lượng tỷ lệ sống còn không bệnh

Thời gian theo dõi trung vị: 31 tháng (1 tháng - 75 tháng).

Tỷ lệ sống còn không bệnh 1,2 và 3 năm theo thứ tự là 79,6%, 72,7% và 72,7%.

Bảng 3.23. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ sống còn không bệnh

Biến độc lập	HR (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Mức sụt cân (0-3, biến liên tục)	1,8 (1,1 – 3,1)	0,03
pCR (pCR so với không- pCR)	0,08 (0,01 - 0,7)	0,02

Phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy rằng đạt được đáp ứng hoàn toàn mô học (pCR) liên quan đến việc giảm nguy cơ tái phát (HR: 0,08; KTC 95%: 0,01 – 0,7; $p = 0,02$). Ngoài ra, tình trạng sụt cân liên quan có ý nghĩa thống kê với tiến triển (HR: 1,8; KTC 95%: 1,1 – 3,1; $p = 0,03$). Mỗi mức tăng trong thang điểm sụt cân (từ không sụt cân đến sụt cân <5%, sụt từ 5 - 10% và sụt >10%) đều là tăng gần gấp đôi khả năng tái phát.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

4.1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTTQ phổ biến ở người lớn tuổi, đặc biệt từ 50 trở lên, tương tự như các nghiên cứu trước đó. Điểm đáng chú ý là độ tuổi này trẻ hơn so với bệnh nhân trong nhiều nghiên cứu khác, với nhóm 50-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao. Trên toàn cầu, UTBMTBG thực quản thường gặp ở độ tuổi 60 và 70 (trong đó những người trên 70 tuổi chiếm 30% đến 40% các trường hợp) [16]. Tương tự, tại khu vực Châu Á, độ tuổi trung bình thường nằm trong khoảng 50-60 tuổi. Xu hướng này có thể được giải thích bởi sự ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ phổ biến trong khu vực, bao gồm việc sử dụng thuốc lá, tiêu thụ rượu bia, và các thói quen ăn uống truyền thống như nhai trầu [56, 57].

Độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của các nghiên cứu điều trị tân hỗ trợ của UTTQ tại các bệnh viện khác tại Việt Nam. Hiện tượng này có thể được lý giải bởi việc lựa chọn các bệnh nhân có đủ sức khỏe để tiến hành phẫu thuật và sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ đã góp phần vào xu hướng trẻ hóa của bệnh UTTQ tại Việt Nam.

Bảng 4.1. Phân bố tuổi và giới tính theo tác giả

Tác giả	Năm	N	Tuổi trung bình	% Nam
Nguyễn Thị Hà [51]	2015 - 2020	44	55 (39 - 70)	97,7
Nguyễn Thị Minh Huệ [48]	2019 -2020	112	61 (43 - 80)	99,1
Nguyễn Thị Như An [50]	2020-2022	32	55,2 ± 8,8	100
Chúng tôi	2020-2024	51	57 (44 - 73)	100

4.1.2. Giới tính

Theo ghi nhận GLOBOCAN 2020, UTTQ thường gặp ở nam giới hơn so với nữ giới với tỷ lệ 2,9:1 [58]. Ở Châu Á, đặc biệt là những khu vực có nguy cơ cao như Trung Quốc và Nhật Bản, tỷ lệ này là 5,6:1 so với tình hình chung của thế giới do ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ như hút thuốc, uống rượu [5]. Ngoài ra, vai trò bảo vệ của hormone estrogen ở nữ giới cũng có thể góp phần làm giảm nguy cơ UTTQ. Hơn nữa nam giới có xu hướng được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển hơn so với phụ nữ [59].

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp xu hướng này khi toàn bộ bệnh nhân là nam giới, với các yếu tố nguy cơ tương tự (**Bảng 4.1**). Cụ thể, tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá và uống rượu riêng lẻ lần lượt là 70,6%, và 45,1%.

4.1.3. Triệu chứng lâm sàng

4.1.3.1. Nuốt nghẹn

Nuốt nghẹn là triệu chứng thường gặp nhất chiếm 78,4% trong nghiên cứu của chúng tôi. Khi có triệu chứng này, bệnh ở giai đoạn tiến triển, lòng thực quản bị hẹp lại, gây khó khăn trong việc ăn uống, dẫn đến suy dinh dưỡng và sụt cân.

Tỷ lệ triệu chứng nuốt nghẹn trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu thế giới trên nhóm bệnh nhân phẫu thuật được [60].

So sánh với các tác giả trong nước, tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Huệ [48] và Nguyễn Đức Lợi [61], nhưng lại tương đồng với kết quả của Nguyễn Xuân Hòa [62]. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi đặc điểm chọn nhóm bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi và Nguyễn Xuân Hòa đều tập trung vào các bệnh nhân có thể phẫu thuật ngay từ thời điểm chẩn đoán, trong khi các nghiên cứu khác bao gồm cả nhóm bệnh nhân ở giai đoạn không thể phẫu thuật, dẫn đến tỷ lệ nuốt nghẹn cao hơn (87,9-100%).

Bảng 4.2. Tỷ lệ nuột nghẹn theo các nghiên cứu

Tác giả	Năm	N	Tỷ lệ nuột nghẹn
Nguyễn Thị Hà [51]	2015 - 2020	44	81,8
Nguyễn Đức Lợi [61]	2015	136	87,9
Nguyễn Xuân Hòa [62]	2018	118	77,7
Nguyễn Thị Minh Huệ [48]	2019 -2020	112	100
Nguyễn Thị Như An [50]	2020-2022	32	87,5
Chúng tôi	2020-2024	51	78,4

4.1.3.2. Sụt cân

UTTQ là loại ung thư có tỷ lệ sụt cân trung bình cao nhất trước khi chẩn đoán, so với các loại ung thư khác [63]. Đây là một yếu tố ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật. Khoảng 9-20% bệnh nhân UTTQ thường giảm hơn 10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng trước khi bắt đầu điều trị [63]. Tình trạng này thường liên quan trực tiếp đến triệu chứng nuột nghẹn, làm hạn chế lượng thức ăn được tiêu thụ. Bên cạnh đó, các rối loạn chuyển hóa cũng đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy quá trình suy giảm trọng lượng cơ thể ở bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân sụt cân trên 10% là 9,8%, tương đồng với các nghiên cứu quốc tế [63]. Tuy nhiên, kết quả này thấp hơn so với một số tác giả trong nước, chẳng hạn như Nguyễn Đức Lợi [61], do nghiên cứu của họ bao gồm cả các bệnh nhân ở giai đoạn không thể phẫu thuật được.

Bảng 4.3. Tỷ lệ sụt cân theo các nghiên cứu

Tác giả	Năm	N	Tỷ lệ sụt cân (%)
Nguyễn Xuân Hòa [62]	2018	118	39
Nguyễn Thị Minh Huệ [48]	2019	112	81,2
Nguyễn Thị Hà [51]	2015 - 2020	44	61,2
Nguyễn Thị Như An [50]	2020-2022	32	59,4
Chúng tôi	2020-2024	48	58,8

4.1.4. Đặc điểm giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn bệnh nhân giai đoạn II, III theo AJCC^{8th} [11]. Về yếu tố bướu, tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn cT2-T3, tương đồng với dân số trong nghiên cứu CROSS [8]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lựa chọn cả bệnh nhân cT4. Cụ thể, trong nghiên cứu NEOCRTEC5010 của Trung Quốc [5], HXĐT tân hỗ trợ với phác đồ Vlnorelbine và Cisplatin có 29% bệnh nhân cT4. Tỷ lệ này còn cao hơn, đến 63,4% bướu cT4, ở bệnh nhân được hóa trị tân hỗ trợ trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Minh Huệ [48].

Mặt khác, khi so sánh giữa tỷ lệ cT2 và cT3 thì cT3 luôn chiếm ưu thế trong các nghiên cứu. Trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi, tỷ lệ này lần lượt là 86,3% và 13,7%. Điều này cũng tương tự với các nghiên cứu trong và ngoài nước, chẳng hạn bướu T3 chiếm tỷ lệ dao động từ 32,8% đến 84% [5, 30]. Đây cũng là một trong những tín hiệu chứng tỏ bệnh nhân thường được phát hiện bệnh ở giai đoạn bướu tiến triển.

Về yếu tố hạch, CT scan ngực- bụng và PET/CT thường được sử dụng để chẩn đoán cN và loại trừ các trường hợp có di căn xa. Tuy nhiên cả 2 phương tiện hình ảnh này đều không phải lý tưởng để đánh giá chính xác giai đoạn N vì độ chính xác thấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nghi ngờ hạch di căn khi hạch có hình tròn và/hoặc đường kính trục ngắn >10 mm trên CT. Trên PET/CT là hạch với trục ngắn > 10 mm hoặc hoại tử hạch (bất chấp kích thước) hoặc chỉ số SUV_{max} > 2,5 [22, 64].

Việc chỉ dựa vào đo chiều dài của hạch để đánh giá có thể dẫn đến tỷ lệ dương tính giả cao, do không phản ánh đầy đủ hình dạng và kích thước thực sự của hạch trong quá trình chẩn đoán. Ngoài ra, lợi ích chẩn đoán của PET/CT đặc biệt hạn chế ở những bệnh nhân có nhóm T sớm (T1) do tỷ lệ di căn hạch và di căn xa thấp cũng như tỷ lệ phát hiện dương tính giả trên PET/CT cao. Để chẩn đoán chính xác hơn, việc lấy mẫu tế bào học thông qua các kỹ thuật nội soi khác nhau (siêu âm nội soi phế quản, EUS-FNA) cũng nên được cân nhắc. Ngoài ra, kết hợp CT scan và EUS chẩn đoán tốt hơn PET/CT với độ chính xác là 69% so với 48% [22].

Chúng tôi đánh giá giai đoạn hạch 100% bằng CT, trong đó có 56,9% trường hợp được chụp thêm PET/CT. Trong khi đó, các tác giả khác đều đánh giá chủ yếu bằng CT, điều này có thể dẫn đến sự khác biệt trong đánh giá giai đoạn bệnh giữa các nghiên cứu.

Tỷ lệ bệnh nhân cN0 trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi chiếm 49% cao hơn so với tỷ lệ của tác giả Nguyễn Đức Lợi (17,4%) [61], tác giả Nguyễn Thị Minh Huệ (20,5%) [48] nhưng lại tương đồng với tác giả Nguyễn Xuân Hòa [62]. Hầu hết tất cả các nghiên cứu đều là cN1-2 và không ghi nhận cN3. Trong thực hành lâm sàng của chúng tôi, bệnh nhân cN1-2 nhưng hạch kích thước lớn hơn 2 cm, vỡ vỏ bao, được MDT đánh giá không thể phẫu thuật sẽ được chuyển qua HXĐT triệt để.

Tóm lại, trong nghiên cứu chúng tôi chỉ lựa chọn bệnh nhân cT2-T3 và cN0-1-2, tương đồng với nghiên cứu CROSS [8] và sớm hơn các nghiên cứu về điều trị tân hỗ trợ khác ở trong nước (lựa chọn cả trường hợp cT4) [48]. Những bệnh nhân này được MDT đánh giá có khả năng phẫu thuật cắt bỏ thực quản ngay từ đầu, do đó HXĐT tân hỗ trợ không nhằm mục tiêu biến những trường hợp không mổ được thành mổ được. Vì vậy, cần lựa chọn kỹ lưỡng những bệnh nhân có thể hưởng được lợi ích từ HXĐT tân hỗ trợ và phẫu thuật nhằm hạn chế tối đa những trường hợp không thể phẫu thuật được sau hóa xạ trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp được đánh giá là T2N0 theo AJCC^{8th}, mặc dù vẫn được xem là giai đoạn II nhưng phương pháp điều trị cho nhóm bệnh nhân này vẫn còn đang tranh cãi, phần lớn là do khó khăn trong việc phân giai đoạn lâm sàng như đã trình bày ở phần trước. Do không có bằng chứng về di căn hạch trong quá trình phân giai đoạn ban đầu, những bệnh nhân này thường được chỉ định phẫu thuật cắt thực quản như là phương pháp điều trị chính. Tỷ lệ sống còn 5 năm của bệnh nhân giai đoạn cT2N0 dao động từ 30% đến 58% [65]. Tuy nhiên, khi đánh giá sau phẫu thuật, bệnh nhân giai đoạn pT2N0 thường được phân loại chính xác hơn, qua đó phản ánh tỷ lệ sống còn cải thiện hơn so với giai đoạn lâm sàng ban đầu. Do đó, việc không thể phân giai đoạn lâm sàng chính xác cho bệnh nhân trước khi bắt

đầu điều trị có thể dẫn đến lựa chọn phác đồ điều trị không phù hợp, từ đó ảnh hưởng đến tỷ lệ sống còn toàn bộ. Tranh cãi chủ yếu xoay quanh việc không thể đánh giá chính xác giai đoạn hạch trước khi điều trị. Nếu liệu pháp tân hỗ trợ được chứng minh là mang lại lợi ích cho bệnh nhân UTTQ giai đoạn tiến triển, câu hỏi đặt ra là liệu có nên áp dụng liệu pháp này cho bệnh nhân UTTQ T2, do tỷ lệ di căn hạch cao (từ 29% đến 43%) [65], hay nên thực hiện phẫu thuật ngay từ đầu và áp dụng liệu pháp hỗ trợ cho các trường hợp phát hiện hạch dương tính sau phẫu thuật.

4.1.5. Đặc điểm của HXĐT tân hỗ trợ

Các bằng chứng cho thấy điều trị tân hỗ trợ trong UTTQ giai đoạn tiến triển cải thiện đáng kể về tỷ lệ sống còn so với phẫu thuật đơn thuần [8]. Tuy nhiên, các liệu pháp tân hỗ trợ, đặc biệt là HXĐT, có nguy cơ gia tăng biến chứng và tử vong sau phẫu thuật [66]. Điều này đặt ra những thách thức về tính khả thi của các liệu pháp tân hỗ trợ trong thực hành lâm sàng.

4.1.5.1. Thay đổi chức năng hô hấp

Các thông số chức năng hô hấp có thể đóng vai trò quan trọng trong dự đoán nguy cơ các biến chứng phổi sau phẫu thuật [67]. Không giống như ung thư phổi, nơi điều trị tân hỗ trợ có thể cải thiện chức năng hô hấp nhờ giảm tắc nghẽn đường dẫn khí, bệnh nhân ung thư thực quản thường không có cải thiện rõ rệt về hô hấp sau điều trị. Theo Malekzada và cộng sự [68], các thay đổi mô học sau hóa xạ trị như phù nề, xơ hóa và tổn thương vi mô quanh thực quản có thể làm giảm độ giãn nở phổi và tăng nguy cơ suy hô hấp sau mổ, đặc biệt ở những bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật mở rộng. WonKyo và cộng sự [67] đã báo cáo rằng FEV1 có thể đóng vai trò dự đoán khả năng xảy ra các biến chứng phổi sau phẫu thuật cắt thực quản. Tuy nhiên, xạ trị và hóa trị có thể làm suy giảm quá trình trao đổi khí ở phổi, làm ảnh hưởng đến chức năng hô hấp. Do đó, đã có đề xuất rằng chỉ số DLCO (khả năng khuếch tán khí carbon monoxide qua màng phổi) được đánh giá sau điều trị tân hỗ trợ có thể là công cụ dự đoán biến chứng phổi hiệu quả hơn so với FEV1, nhờ khả năng đánh giá chức năng trao đổi khí của phổi một cách toàn diện hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc

dù không thực hiện đo DLCO một cách thường quy, các chỉ số chức năng phổi khác như FEV1 và FVC không có sự thay đổi đáng kể sau liệu pháp hóa xạ tân hỗ trợ. Điều này cho thấy, ít nhất trong trường hợp các chỉ số này, chức năng phổi của bệnh nhân không bị suy giảm nghiêm trọng sau quá trình điều trị. Tuy nhiên, việc không đánh giá DLCO có thể hạn chế khả năng dự đoán các biến chứng hô hấp liên quan đến trao đổi khí.

Kỹ thuật xạ là yếu tố có thể ảnh hưởng tới biến chứng chu phẫu. So với kỹ thuật xạ trị truyền thống 3D, các kỹ thuật xạ trị hiện đại như IMRT, VMAT giúp tập trung liều xạ tốt vào bướu và hạn chế tối đa liều xạ lên các cơ quan lành như tim và phổi. Tác giả Wang và cộng sự [69] đã so sánh 3 kỹ thuật 3D, IMRT và xạ trị proton trên 444 bệnh nhân được phẫu thuật cắt thực quản sau liệu pháp HXĐT tân hỗ trợ tại Trung tâm Ung thư M.D. Anderson. Kết quả nghiên cứu cho thấy, các kỹ thuật xạ trị tiên tiến như IMRT và xạ trị proton có khả năng giảm thiểu đáng kể các biến chứng phổi sau phẫu thuật so với xạ trị 3D, góp phần cải thiện kết cục hậu phẫu cho bệnh nhân với tỷ lệ biến chứng phổi giảm từ 30,3% (3D) giảm còn 23,8% (IMRT) và 13,9% (Xạ trị proton) .

Trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 64,7% bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT, nhóm còn lại được thực hiện kỹ thuật 3D. Kết quả cho thấy kỹ thuật xạ không ảnh hưởng tới tỷ lệ viêm phổi hậu phẫu. Việc lựa chọn kỹ thuật xạ phụ thuộc vào độ lớn của thể tích xạ và liều xạ lên cơ quan lành.

4.1.5.2. Tình trạng dinh dưỡng

Sự thay đổi của các chỉ số dinh dưỡng trong quá trình HXĐT cũng ảnh hưởng tới quá trình hồi phục và tỷ lệ sống còn của bệnh nhân sau điều trị.

Mức albumin huyết thanh, một chỉ số nhạy cảm đối với cả tình trạng dinh dưỡng và quá trình lành mô, có mối liên hệ chặt chẽ với sự xuất hiện của biến chứng rò miệng nối sau phẫu thuật [70].

Một nghiên cứu gần đây của Wang và cộng sự [70] đã cho thấy rằng mức giảm albumin huyết thanh trong giai đoạn chu phẫu có liên quan chặt chẽ đến nguy cơ rò

miệng nối sau phẫu thuật cắt thực quản. Cụ thể, nhóm bệnh nhân có mức giảm albumin nhiều hơn có tỷ lệ rò miệng nối cao gấp 7 lần so với nhóm còn lại ($p = 0,033$), mặc dù không có sự khác biệt về đặc điểm bệnh lý hoặc kỹ thuật phẫu thuật. Những kết quả này cho thấy động học albumin huyết thanh theo thời gian phản ánh chính xác hơn mức độ stress phẫu thuật và nên được sử dụng để tiên lượng biến chứng hậu phẫu, thay vì chỉ dựa vào giá trị albumin tại một thời điểm nhất định.

Sự thay đổi nồng độ albumin trong quá trình HXĐT tân hỗ trợ làm ảnh hưởng đến đáp ứng với điều trị và tỷ lệ sống còn. Takeda và cộng sự [71] đã chứng minh mức albumin ban đầu không phải là một yếu tố dự báo có ý nghĩa đối với tiên lượng sống còn của bệnh nhân UTTQ. Ngược lại, sự suy giảm albumin trong quá trình điều trị đã được chứng minh là một yếu tố tiên lượng xấu (Sự suy giảm albumin từ ngày 0 đến ngày 105, HR: 0,31[0,19-0,53], $P < 0,001$). Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy trong giai đoạn HXĐT trị tân hỗ trợ ở ung thư thực quản, các chỉ số dinh dưỡng (albumin huyết thanh, cân nặng và BMI) đều có xu hướng giảm đáng kể [72-74]. Điều này làm giảm khả năng đáp ứng với liệu pháp tân hỗ trợ và dẫn đến tỷ lệ sống còn toàn bộ thấp hơn. Do đó quản lý dinh dưỡng trong suốt quá trình điều trị là hết sức quan trọng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1/3 số bệnh nhân sụt cân sau điều trị nhưng không thay đổi nhóm BMI. Ở những bệnh nhân này, nồng độ albumin trung bình giảm đáng kể so với trước điều trị. Vì vậy, sụt cân có thể là dấu hiệu báo hiệu sự suy giảm nồng độ albumin tốt hơn BMI.

Để duy trì và cải thiện tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân trong quá trình điều trị tân hỗ trợ, việc đánh giá đúng mức và can thiệp dinh dưỡng kịp thời là vô cùng quan trọng. Chúng tôi tiến hành mở hồng tràng để nuôi ăn cho các bệnh nhân sút nặng từ độ 2 trở lên trước khi HXĐT tân hỗ trợ. Ken Nagata và cộng sự [75] đã báo cáo rằng việc mở hồng tràng nội soi trên những bệnh nhân này giúp cải thiện đáng kể mức albumin. Điều này cho thấy can thiệp dinh dưỡng chủ động có thể đóng vai trò

quan trọng trong việc nâng cao chất lượng điều trị và phục hồi dinh dưỡng cho bệnh nhân UTTQ.

Tuy vậy, nhóm bệnh nhân của chúng tôi được mở hồng tràng có tỷ lệ sụt cân sau điều trị cao hơn so với nhóm còn lại (21,6% so với 17,6%) đồng thời tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại khối bướu cũng thấp hơn (50% so với 62,9%). Điều này phản ánh rằng hiệu quả của nuôi ăn qua hồng tràng chưa đạt được như mong đợi, có thể do bệnh nhân có tình trạng tắc nghẽn nặng có đáp ứng kém hơn với điều trị, dẫn đến tình trạng suy dinh dưỡng nặng hơn và hiện tượng loạn dưỡng cơ không thể hồi phục. Kết quả này cũng cho thấy tình trạng tắc nghẽn không chỉ ảnh hưởng đến quá trình điều trị mà còn có liên quan chặt chẽ đến hiệu quả đáp ứng tại bướu.

4.1.5.3. Độc tính của hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Theo các hướng dẫn điều trị trên thế giới, liều xạ 41,4 Gy/23 phân liều thường được sử dụng nhất, dựa theo kết quả của CROSS với tỷ lệ đạt pCR là 29%, tỷ lệ tái phát tại chỗ (LRR) là 14%, và thời gian sống trung bình của bệnh nhân là 49,4 tháng. Ngoài ra liều xạ 50,4 Gy/ 28 phân liều có thể được lựa chọn tại một số trung tâm ở Hoa Kỳ [76, 77]. Hiệu quả về đáp ứng bướu và kiểm soát bệnh tại chỗ tương đương giữa 2 liều xạ [6], cho thấy rằng việc áp dụng liều xạ thấp hơn có thể đảm bảo hiệu quả của điều trị nhưng đồng thời giảm độc tính do tránh được một tuần xạ bổ sung. Tuy nhiên kết quả này được xem xét dựa trên các nghiên cứu riêng lẻ, mà không có so sánh ngẫu nhiên so sánh giữa 2 liều xạ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi sử dụng phác đồ 41,4 Gy/23 phân liều, không có bệnh nhân nào gặp tình trạng viêm thực quản từ độ 3 trở lên. Trong nghiên cứu CROSS, cũng ghi nhận tỷ lệ viêm thực quản chỉ có 9%.

Trong nghiên cứu CROSS [8], tỷ lệ các tác dụng phụ độ 3 trở lên tương đối thấp, trong đó giảm bạch cầu là tác dụng phụ thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 6% ở các bệnh nhân trải qua HXĐT.

Tương tự, trong nghiên cứu của chúng tôi, có 5 bệnh nhân (chiếm 9,8%) gặp phải độc tính huyết học độ 3 đều là giảm bạch cầu, dẫn đến việc phải tạm ngưng 1-2 chu kỳ hóa trị.

Tóm lại, mặc dù có sự xuất hiện của các tác dụng phụ liên quan đến hóa trị, nhưng mức độ nghiêm trọng vẫn nằm trong giới hạn kiểm soát được và không dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng như tử vong vì vậy bệnh nhân dung nạp tốt với phác đồ này.

4.1.5.4. Thời gian chờ phẫu thuật sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Trong thực hành lâm sàng, thời điểm phẫu thuật sau điều trị tân hỗ trợ có ảnh hưởng đáng kể đến tiên lượng lâm sàng của bệnh nhân. Theo truyền thống, thời điểm tối ưu để phẫu thuật sau khi hoàn thành HXĐT tân hỗ trợ thường kéo dài từ 4 đến 6 tuần [41], nhưng một số tác giả lại đưa ra các quan điểm khác. Tác giả Qin và cộng sự [40] đã thực hiện một phân tích tổng hợp trên 15.086 bệnh nhân, cho thấy nhóm bệnh nhân có thời gian chờ phẫu thuật 7–8 tuần sau HXĐT tân hỗ trợ có tỷ lệ đạt pCR cải thiện đáng kể ($p = 0,001$) so với nhóm có thời gian chờ dưới 7–8 tuần. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm (SCTB 2 năm, $p = 0,002$) và 5 năm (SCTB 5 năm, $p = 0,0009$) đều giảm ở nhóm có thời gian chờ phẫu thuật lâu hơn. Xiao và cộng sự [78] phân ngẫu nhiên 224 bệnh nhân thành hai nhóm dựa trên thời điểm phẫu thuật sau HXĐT tân hỗ trợ: nhóm A (≤ 10 tuần) và nhóm B (> 10 tuần), trong một nghiên cứu kéo dài 4 năm. Đối với những bệnh nhân đạt được pCR sau phẫu thuật, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về lợi ích sống còn giữa nhóm A và nhóm B ($p = 0,618$). Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân không đạt được pCR, kéo dài thời gian phẫu thuật hơn 10 tuần làm giảm đáng kể tỷ lệ sống còn ($p = 0,035$) và đẩy nhanh tình trạng tiến triển ($p = 0,036$). Nghiên cứu của Roh và cộng sự [79] chia 348 bệnh nhân UTTQ thành ba nhóm: (1) không có HXĐT tân hỗ trợ trước phẫu thuật, (2) phẫu thuật trong vòng 35 ngày sau HXĐT tân hỗ trợ, và (3) phẫu thuật hơn 35 ngày sau HXĐT tân hỗ trợ. Tỷ lệ rò miệng nối ở ba nhóm lần lượt là 14,7% (không HXĐT tân hỗ trợ), 7,3% (≤ 35 ngày sau HXĐT tân hỗ trợ), và 20,0% (> 35 ngày sau HXĐT tân hỗ trợ) ($p = 0,020$). Vì vậy thực hiện phẫu thuật cắt thực quản triệt để trong vòng 35 ngày sau khi

hoàn thành HXĐT tân hỗ trợ có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ rò miệng nối sau phẫu thuật. Ngoài ra, các nghiên cứu hiện tại đã chỉ ra rằng những bệnh nhân đạt được pCR sau HXĐT tân hỗ trợ có thời gian SCTB dài hơn đáng kể so với những bệnh nhân chỉ đạt được đáp ứng một phần hoặc không có đáp ứng [47]. Tuy nhiên, liệu sự chậm trễ thực hiện phẫu thuật sau HXĐT tân hỗ trợ có làm tăng khả năng đạt được pCR hay không vẫn còn gây tranh cãi. Nghiên cứu của Singla và cộng sự [80] bao gồm tổng cộng 226 bệnh nhân UTTQ, được chia thành hai nhóm: nhóm phẫu thuật sớm (≤ 50 ngày) và nhóm phẫu thuật muộn (> 50 ngày). Tỷ lệ pCR giữa nhóm phẫu thuật sớm và nhóm phẫu thuật muộn không có khác biệt (26,9% so với 19,0%, $p = 0,24$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian chờ phẫu thuật trung bình là 64 ngày ngắn nhất là 40 ngày và dài nhất là 97 ngày. Khi thực hiện phân nhóm theo mức 8 tuần và 10 tuần, thời gian chờ phẫu thuật không ảnh hưởng tới SCTB cũng như tỷ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn. Ngoài ra, thời gian chờ phẫu thuật cũng không ảnh hưởng tới thời gian phẫu thuật cũng như các tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật cắt UTTQ.

4.2. Đặc điểm phẫu thuật nhóm bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

4.2.1. Thời gian phẫu thuật

Ngày nay, phẫu thuật ít xâm lấn (MIE) đã được chứng minh là một phương pháp khả thi đối với các UTTQ giai đoạn tiến triển sau liệu pháp tân hỗ trợ [81], nhưng hầu hết các nghiên cứu bao gồm phần lớn bệnh nhân bị UTBMT nằm phần xa thực quản, vị trí có thể thuận lợi hơn cho MIE. Đối với UTBMTBG thực quản, do vị trí của bướu thường ở 1/3 giữa thực quản, gần với cây khí - phế quản, phẫu thuật cắt thực quản trở nên nguy hiểm và phức tạp hơn. Thêm vào đó, HXĐT tân hỗ trợ gây phù nề mô tại chỗ, dính và xơ hóa, và dẫn đến những thay đổi về mặt giải phẫu và cấu trúc mô [81]. Những khó khăn này dẫn tới việc thực hiện phẫu thuật MIE cắt thực quản trở nên khó khăn hơn, đặc biệt với phương pháp phẫu thuật McKeown.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều được thực hiện phẫu thuật nội soi thì ngực nhằm mục tiêu giảm thiểu sang chấn so với phẫu thuật mổ mở, từ đó làm giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong sau phẫu thuật. Khi so sánh, chúng tôi không

nhận thấy sự khác biệt đáng kể về thời gian phẫu thuật hoặc tỷ lệ biến chứng giữa hai nhóm phẫu thuật mở và phẫu thuật nội soi ở vùng bụng.

Thời gian phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi là 316 phút, ngắn nhất là 235 phút và dài nhất là 480 phút. Chúng tôi cũng gặp phải các khó khăn như tình trạng mô phù nề, xơ hóa, không rõ phân tách các lớp mô những yếu tố làm tăng thêm thách thức trong phẫu thuật xâm lấn tối thiểu và tăng nguy cơ biến chứng chu phẫu. Hầu hết các nghiên cứu về thời gian phẫu thuật McKeown sau HXĐT tân hỗ trợ còn hạn chế do sự khác biệt trong phương thức điều trị giữa Châu Á và Châu Âu. Thời gian phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi có thể ngắn hơn so với các nghiên cứu từ Nhật Bản, do chúng tôi chỉ thực hiện nạo hạch ba vùng chọn lọc thay vì nạo hạch ba vùng thường quy như trong một số phác đồ điều trị khác. Điều này có thể góp phần làm giảm thời gian phẫu thuật so với các nghiên cứu khác.

Bảng 4.4. Thời gian phẫu thuật trong các nghiên cứu khác

Tác giả*	n	Thời gian mổ (phút)
Yuichiro [82]	119	548,9 ± 68,7
Nguyễn Thị Minh Huệ [48]	112	421 (260 - 550)
Nguyễn Xuân Hòa [62]	108	320,5 (210 -420)
Chúng tôi	51	316 (235-480)

*Các nghiên cứu thực hiện phẫu thuật McKeown

Mặc dù MIE được chứng minh là mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân nhưng MIE có liên quan đáng kể đến đường cong học tập. Các nghiên cứu cho thấy cần phải thực hiện ít nhất 30 ca để đạt được ngưỡng học tập ban đầu và lên đến 60 ca để giảm đáng kể tỷ lệ biến chứng trong quá trình phẫu thuật [83]. Trước khi bác sĩ phẫu thuật đạt được trình độ thành thạo, bệnh nhân có nguy cơ gặp phải tỷ lệ biến chứng và tử vong cao hơn đáng kể trong giai đoạn này. Tần suất chuyển sang phẫu thuật mở khi thực hiện MIE thay đổi đáng kể trong y văn, tùy thuộc vào đặc điểm của quần thể nghiên cứu. Một nghiên cứu trước đây của tác giả Anna [84] đã phân tích các trường hợp cắt thực quản bằng nội soi ổ bụng và hỗ trợ robot từ Cơ sở Dữ liệu Ung thư Quốc gia,

ghi nhận sự giảm đáng kể tỷ lệ chuyển mô mở hàng năm, từ 15,5% vào năm 2010 xuống 10,0% vào năm 2015 [84]. Ngược lại, các nghiên cứu nhỏ hơn, đơn trung tâm, cho thấy tỷ lệ chuyển mô mở thấp hơn, dưới 5%, thậm chí một số nhóm báo cáo không có trường hợp chuyển mô mở nào [81].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ chuyển mô mở là 4%, tương đồng với những nghiên cứu quy mô nhỏ hơn hoặc đơn trung tâm [85, 86]. Tuy nhiên, điều này nhấn mạnh rằng những nghiên cứu nhỏ có thể không phản ánh được toàn bộ kinh nghiệm phẫu thuật trong bối cảnh quốc gia hoặc các trung tâm lớn, nơi số lượng ca phẫu thuật nhiều hơn và đa dạng hơn.

4.2.2. Phương pháp nạo hạch

Một số nghiên cứu đã quan sát thấy tỷ lệ sống còn được cải thiện với phẫu thuật nạo hạch mở rộng. Ở Nhật Bản, phẫu thuật nạo hạch 3 vùng đã trở thành phẫu thuật tiêu chuẩn từ những năm 1980, mang lại nhiều lợi ích trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gai thực quản đoạn ngực. Phân tích tổng hợp từ 14 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống còn sau 1, 3 và 5 năm đều cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân được nạo hạch ba vùng so với 2 vùng, trong khi tỷ lệ biến chứng không tăng đáng kể [87]. Bên cạnh đó Bin Li và cộng sự [88] báo cáo có 21,5% bệnh nhân được phát hiện di căn hạch cổ sau khi nạo hạch 3 vùng mặc dù trước đó không có biểu hiện lâm sàng hay hình ảnh học nghi ngờ. Việc bổ sung nạo hạch cổ giúp đánh giá chính xác giai đoạn bệnh, đồng thời nâng cao khả năng kiểm soát tại chỗ và cải thiện kết quả điều trị, đặc biệt bước ở vị trí đoạn giữa và đoạn trên thực quản. Tuy nhiên cần lưu ý rằng phẫu thuật nạo hạch 3 vùng đi kèm với nguy cơ biến chứng cao, như tổn thương dây thần kinh quặt ngược và suy hô hấp sau mổ, do đó chỉ định cần được cá nhân hóa.

Do đó, nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm NST 1503 [89] khuyến cáo chỉ nên thực hiện nạo hạch 3 vùng ở nhóm bệnh nhân có di căn hạch quanh dây thần kinh quặt ngược dương tính.

Đa số các nghiên cứu so sánh giữa nạo hạch hai vùng và ba vùng lại không ghi nhận hoặc không áp dụng liệu pháp tân hỗ trợ. Trong bối cảnh hiện nay, khi điều trị

tân hỗ trợ đã trở thành tiêu chuẩn, kết quả từ các nghiên cứu trước đó vẫn còn nhiều hạn chế, và lợi ích của việc nạo hạch mở rộng cũng như số lượng hạch nạo được sau phẫu thuật vẫn đang gây tranh cãi. Sự thiếu hụt thông tin này đã đặt ra nhiều thách thức trong việc xác định nhóm bệnh nhân phù hợp để thực hiện nạo hạch ba vùng sau HXĐT tân hỗ trợ.

Do vậy, nạo hạch cổ thường được thực hiện có chọn lọc, dựa trên nghi ngờ di căn hạch cổ từ hình ảnh CT scan và siêu âm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3 bệnh nhân được phát hiện có di căn hạch cổ qua siêu âm trong quá trình đánh giá đáp ứng sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ. Đánh chú ý cả 3 bệnh nhân này đều có khối bướu ở 1/3 ngực dưới và vị trí hạch cổ di căn đều nằm ngoài trường chiếu xạ. Ngoài ra, 1 trong 3 bệnh nhân này có hạch bụng và hạch trung thất âm tính sau phẫu thuật, nhưng vẫn xuất hiện di căn hạch cổ.

Phát hiện này cho thấy có khả năng rằng tác động của HXĐT tân hỗ trợ đối với các hạch vùng có thể khác biệt, đặc biệt là giữa các hạch trong vùng chiếu xạ và ngoài vùng chiếu xạ. Điều này làm nổi bật tầm quan trọng của việc đánh giá kỹ lưỡng đáp ứng hạch sau điều trị tân hỗ trợ để tối ưu hóa chiến lược phẫu thuật nạo hạch.

4.2.3. Số lượng hạch nạo được

Có nhiều nghiên cứu đã chứng minh được mối liên quan giữa số lượng hạch nạo được và sống còn ở nhóm bệnh nhân UTTQ không được điều trị tân hỗ trợ [87, 88]. Tuy nhiên, liệu pháp HXĐT có tác động đáng kể đến cả số lượng hạch nạo được và phân bố số lượng hạch di căn sau phẫu thuật.

Một nghiên cứu quốc gia tại Thụy Điển [45] đã cung cấp câu trả lời về tình trạng hạch sau điều trị tân hỗ trợ. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng bất kỳ liệu pháp tân hỗ trợ nào (bao gồm cả HXĐT tân hỗ trợ) đều có hiệu quả trong việc giảm kích thước khối bướu và hạch, đồng thời giảm số lượng hạch nạo được, số lượng hạch di căn sau phẫu thuật, và tỷ lệ diện cắt còn hiện diện tế bào bướu [45]. Đồng thời, việc phát hiện các hạch có kích thước nhỏ trong mẫu bệnh phẩm trở thành một thách thức đáng kể đối với bác sĩ giải phẫu bệnh, người đóng vai trò quan trọng trong việc xác định số

lượng hạch cuối cùng, bên cạnh bác sĩ phẫu thuật. Sự khó khăn này do sự co lại của khối bướu và hạch nguyên phát, làm giảm khả năng phát hiện hạch di căn trong quá trình nạo hạch và phân tích mẫu bệnh phẩm [45].

Tuy nhiên, tài liệu hiện tại về chủ đề này còn hạn chế. Hai phân tích hậu kiểm từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được thực hiện tại Hà Lan và Pháp đều cho thấy rằng số lượng hạch nạo được giảm đáng kể ở nhóm bệnh nhân trải qua liệu pháp tân hỗ trợ so với nhóm chỉ phẫu thuật đơn thuần trong điều trị UTTQ [90, 91]. Cả hai nghiên cứu này đều ghi nhận rằng số lượng hạch nạo được có mối liên hệ chặt chẽ với tỷ lệ sống còn ở nhóm bệnh nhân chỉ phẫu thuật, nhưng không đạt ý nghĩa thống kê đối với nhóm bệnh nhân điều trị bằng HXĐT tân hỗ trợ. Kết quả này chỉ ra rằng tác động của số lượng hạch nạo được đối với tiên lượng sống còn có thể bị ảnh hưởng bởi liệu pháp tân hỗ trợ.

Để có thể cải thiện tối đa tỷ lệ sống còn, nghiên cứu NEOCRTEC5010 [92] đã đề nghị nạo ít nhất 19 hạch sau phẫu thuật đối với nhóm bệnh nhân UTTQ có HXĐT tân hỗ trợ. Số lượng hạch nạo được trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối tương đồng với các nghiên cứu khác trong nước và với nghiên cứu CROSS, mặc dù phương pháp phẫu thuật trong các nghiên cứu này không hoàn toàn đồng nhất. Tuy nhiên, số lượng hạch nạo được trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một chút so với các nghiên cứu từ Nhật Bản, nơi hầu hết bệnh nhân được phẫu thuật nạo hạch ba vùng, và không có xạ trị tân hỗ trợ đi kèm [87].

Một lý do có thể giải thích cho số lượng hạch nạo được thấp hơn là do kích thước nhỏ hơn của các hạch bạch huyết sau khi điều trị HXĐT tân hỗ trợ, làm cho việc đánh giá giải phẫu bệnh trở nên khó khăn. Vì vậy, vai trò tiên lượng dựa trên số lượng hạch nạo được sau HXĐT tân hỗ trợ cũng giảm đi. Tuy nhiên, các tác giả nhấn mạnh rằng phát hiện này không nên bị hiểu lầm là phẫu thuật nạo hạch ít triệt để hơn sẽ không mang lại kết quả ung thư học tốt. Việc phân loại sai (ví dụ, ypN0) vẫn có thể xảy ra nếu số lượng hạch di căn bị bỏ sót do thực hiện phẫu thuật nạo hạch không đầy đủ, điều này có thể ảnh hưởng xấu đến kết quả điều trị.

Khi thực hiện phân tích đa biến và đơn biến, chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ đáng kể giữa số lượng hạch nạo được với tỷ lệ sống còn hoặc tỷ lệ tái phát. Kết quả này phù hợp với các phát hiện từ hai nghiên cứu hậu kiểm đã được đề cập trước đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 29,2% bệnh nhân có di căn hạch sau phẫu thuật. Chúng tôi không tìm thấy liên quan giữa tỷ lệ này và số lượng hạch được nạo trong quá trình phẫu thuật. Kết quả tương tự cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây về bệnh nhân trải qua phẫu thuật nạo hạch sau HXĐT tân hỗ trợ [90, 91]. Mặc dù vậy, số lượng hạch di căn có xu hướng tăng dần khi số lượng hạch nạo được tăng, ngụ ý rằng việc nạo hạch triệt để có thể đóng vai trò hữu ích trong việc kiểm soát bệnh. Tuy nhiên, để xác định rõ ràng hơn vai trò của nạo hạch triệt để, cần có các nghiên cứu với quy mô bệnh nhân lớn hơn và thiết kế nghiên cứu tốt hơn để củng cố kết luận này.

Tác giả Anh Tuan Nguyen [46] đã phát hiện rằng một số lượng đáng kể hạch di căn vẫn còn sót lại sau phẫu thuật, bất kể phạm vi bao phủ của trường xạ trị, cho thấy rằng liệu pháp HXĐT tân hỗ trợ không thể "tiêu diệt" hoàn toàn các hạch vùng như được loại bỏ triệt để bằng phẫu thuật nạo hạch. Tuy nhiên, xạ trị đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát các nhóm hạch nghi ngờ di căn dựa trên đánh giá lâm sàng. Xạ trị đã chứng minh khả năng giảm đáng kể tỷ lệ di căn, từ 30% xuống còn 11%. Hiệu quả "tiêu diệt" của xạ trị cũng được thể hiện rõ ràng trong phân tích ảnh hưởng riêng lẻ của tia xạ lên hạch bạch huyết. Một so sánh giữa xạ trị toàn bộ các hạch vùng và xạ trị chọn lọc hạch nghi ngờ ở những bệnh nhân được HXĐT triệt để đã cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ sống còn giữa hai nhóm [93]. Có lẽ xạ trị các hạch bạch huyết không nghi ngờ trên lâm sàng không mang lại lợi ích đáng kể về tiên lượng sống còn, do đó, xạ trị chọn lọc đối với các hạch nghi ngờ di căn có thể là chiến lược hợp lý hơn.

Mặc dù xạ trị có tác động đến các hạch nghi ngờ di căn, liệu pháp này không thể thay thế hoàn toàn cho phẫu thuật nạo hạch do nguy cơ pN(+) vẫn >7%, ngay cả ở các nhóm hạch không nghi ngờ trên lâm sàng và nằm trong trường chiếu xạ. Thất bại

trong việc kiểm soát hạch nằm trong vùng chiếu xạ không chỉ giới hạn ở HXĐT tân hỗ trợ, mà còn được ghi nhận ở khoảng 40% bệnh nhân UTTQ được điều trị bằng hóa xạ triệt để (dCRT) [94]. Do đó, việc "tiêu diệt" hạch bạch huyết thông qua HXĐT không thể loại bỏ hoàn toàn vai trò của phẫu thuật sau liệu pháp HXĐT tân hỗ trợ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 9 bệnh nhân được xác định không có hạch nghi ngờ di căn qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước điều trị, nhưng sau phẫu thuật lại phát hiện có hạch di căn. Điều này một lần nữa nhấn mạnh sự hạn chế và khó khăn của các phương tiện hình ảnh trong việc đánh giá giai đoạn hạch của UTTQ trước khi điều trị, làm tăng nguy cơ bỏ sót di căn hạch trong quá trình chẩn đoán ban đầu.

4.2.4. Diện cắt phẫu thuật

Vai trò của HXĐT tân hỗ trợ trong việc tăng khả năng cắt bỏ toàn bộ khối bướu và đạt được diện cắt R0 đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu [34, 92]. Trong nghiên cứu của chúng tôi đạt tỷ lệ diện cắt R0 là 100%, tuy nhiên có 1 trường hợp bệnh nhân có sang thương thực quản thứ hai với diện cắt trên cách bờ sang thương 5mm.

Bệnh nhân UTBMTBG thực quản có nguy cơ cao hơn phát triển các loại ung thư đồng thời, đặc biệt là ở các cơ quan đường tiêu hóa khác như khoang miệng, hầu, thanh quản, và phổi, do chia sẻ các yếu tố nguy cơ tương tự. Tỷ lệ mắc đồng thời hai UTTQ là rất hiếm và tiên lượng thường vô cùng xấu. Tình trạng này được định nghĩa khi có hơn hai sang thương xuất hiện tại các đoạn khác nhau của thực quản, được xác nhận bằng giải phẫu bệnh, xảy ra cùng thời điểm hoặc trong vòng 6 tháng [95]. Trong trường hợp của bệnh nhân này, không phát hiện sang thương đồng thời tại thời điểm chẩn đoán cũng như khi đánh giá sau HXĐT tân hỗ trợ, điều này đã khiến chúng tôi không thể lên kế hoạch điều trị tối ưu ngay từ đầu. Bệnh nhân sau đó được phát hiện tiến triển di căn hạch cổ và di căn phổi vào tháng thứ 8 sau khi chẩn đoán, phản ánh tiên lượng rất xấu đối với những bệnh nhân mắc ung thư đồng thời, như đã được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây.

4.2.5. Biến chứng sau phẫu thuật

4.2.5.1. Tử vong chu phẫu

Tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật cắt thực quản rõ ràng có liên quan trực tiếp tới số lượng ca phẫu thuật UTTQ mỗi năm tại mỗi bệnh viện. Phân tích hồi cứu dữ liệu của 2 quốc gia Úc-New Zealand (2005-2022), tỷ lệ tử vong nội viện cao hơn rõ rệt tại bệnh viện phẫu thuật ít ca so với bệnh viện thực hiện nhiều ca: 5,71% ở nhóm bệnh viện thực hiện 1-5 ca/năm so với 0,73% ở nhóm thực hiện trên 18 ca/năm. Nghiên cứu này cũng gợi ý việc thực hiện trên 21 ca/năm là mức tối ưu liên quan tỷ lệ tử vong thấp nhất [96]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp tử vong vì suy hô hấp cấp sau phẫu thuật. Tỷ lệ này phù hợp với tình hình tại bệnh viện ung bướu thành phố Hồ Chí Minh nơi có số lượng ca phẫu thuật cắt thực quản > 20 ca/năm. Tuy nhiên, khi phân tích sâu hơn bệnh nhân này có sự suy giảm mạnh mẽ về chức năng phổi sau phẫu thuật với chỉ số FEV1 giảm rõ rệt <70% sau HXĐT tân hỗ trợ. Vì vậy, cần cân nhắc vấn đề phẫu thuật đối với nhóm suy giảm chức năng hô hấp nghiêm trọng sau điều trị HXĐT tân hỗ trợ.

4.2.5.2. Biến chứng tim

Biến chứng sau phẫu thuật cắt thực quản luôn là một thách thức đáng kể cần được đặc biệt quan tâm, đặc biệt là khi có sự gia tăng nguy cơ biến chứng sau điều trị HXĐT tân hỗ trợ, như đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu. Xạ trị trong điều trị UTTQ không thể tránh khỏi việc tác động đến các cơ quan quan trọng lân cận như tim và phổi. Về lý thuyết, tổn thương mô do xạ trị trước phẫu thuật ở các cơ quan này có thể dẫn đến tăng nguy cơ biến chứng hậu phẫu, làm phức tạp thêm quá trình phục hồi sau can thiệp phẫu thuật.

Theo hiểu biết của chúng tôi, liều bức xạ vào tim trước đây chưa được chứng minh là có liên quan đến các biến chứng sau phẫu thuật, và nghiên cứu của chúng tôi cũng không tìm thấy mối liên hệ này. Trong các nghiên cứu trước đây, HXĐT tân hỗ trợ cho UTTQ đã được chứng minh là có thể làm suy giảm chức năng tim [97]. Hatakenaka và cộng sự [97] đã chứng minh rằng liều bức xạ cao (<0,6 Gy so với 3,6

Gy - 41,2 Gy) vào tâm thất trái kết hợp với 5-FU/cisplatin có liên quan đến suy giảm chức năng thất trái, được đánh giá bằng chụp cộng hưởng từ. Nghiên cứu của Lund và cộng sự [98] cũng chỉ ra rằng HXĐT tân hỗ trợ so với hóa trị tân hỗ trợ có liên quan đến suy giảm chức năng thất trái, được đánh giá bằng siêu âm tim và nồng độ NT-proBNP huyết tương. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ liệu bức xạ vào tim, dù có thể gây suy giảm chức năng tim khi được đo lường khách quan, có liên quan đến các kết quả lâm sàng sớm như biến chứng sau phẫu thuật hay không.

4.2.5.3. Biến chứng phổi

Tại bệnh viện của chúng tôi, HXĐT tân hỗ trợ sử dụng taxane (paclitaxel) và platinum (carboplatin) đã trở thành phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho UTTQ tiến triển tại chỗ, dựa theo kết quả của thử nghiệm CROSS [8]. Đây là phương pháp điều trị tân hỗ trợ chính trong giai đoạn nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ biến chứng phổi sau phẫu thuật trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi là 16,7%, thấp hơn so với tỷ lệ 46% được báo cáo trong thử nghiệm CROSS ($p < 0,05$).

Phẫu thuật cắt thực quản có nguy cơ biến chứng phổi cao hơn so với nhiều loại phẫu thuật phổ biến khác, kể cả phẫu thuật cắt phổi. Các lý do chính được đưa ra cho nguy cơ cao này bao gồm: phẫu thuật trên hai khoang cơ thể riêng biệt (ngực và bụng), gián đoạn sự chi phối của phế quản và tuần hoàn bạch huyết, rối loạn chức năng sau phẫu thuật của các cơ hô hấp bao gồm cơ hoành, việc đưa cơ quan tái tạo vào khoang dưới xương ức, tình trạng suy mòn, tuổi cao, nguy cơ hít sặc do tổn thương dây thần kinh quặt ngược thanh quản, lạm dụng thuốc lá và rượu, và sự hạn chế vận động sau mổ do tính chất phức tạp của phẫu thuật.

Avendano và cộng sự [99] đã nghiên cứu hồi cứu đánh giá kết quả phẫu thuật cắt thực quản được thực hiện bởi một phẫu thuật viên có kinh nghiệm 6 năm. Kết quả cho thấy biến chứng phổi xảy ra ở 36,1% bệnh nhân, trong đó viêm phổi chiếm 90,0% và liên quan đến 35% trường hợp tử vong. Tỷ lệ tử vong chung trong nghiên cứu được ghi nhận là 11,5%. Phân tích hồi quy đa biến đã xác định các yếu tố trước phẫu thuật có ý nghĩa quan trọng trong việc dự đoán thời gian thở máy sau phẫu thuật. Cụ

thể, HXĐT tân hỗ trợ ($r = 0,30$; $p = 0,02$), dung tích sống gắng sức (FVC) ($r = -0,43$; $p < 0,01$) và thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây đầu (FEV1) ($r = -0,34$; $p = 0,02$) đều được xác định là các yếu tố có thể dự đoán thời gian thở máy sau phẫu thuật.

Việc bổ sung tia xạ vào liệu pháp tân hỗ trợ có thể làm tăng nguy cơ biến chứng phổi sau phẫu thuật cũng là một lo lắng của phẫu thuật viên. Các biến chứng phổi sau phẫu thuật đã được chứng minh có mối liên quan đáng kể với các chỉ số liều bức xạ đối với phổi, bao gồm liều phổi trung bình (Mean Lung Dose - MLD), tỷ lệ thể tích phổi nhận liều ≥ 5 Gy (V5Gy), và ≥ 10 Gy (V10Gy) [67]. Tác giả Wang và cộng sự, thực hiện một nghiên cứu cỡ mẫu lớn MDACC trên bệnh nhân UTTQ được HXĐT tân hỗ trợ và phẫu thuật, kết quả cho thấy MLD liên quan với tỷ lệ viêm phổi sau phẫu thuật và kỹ thuật IMRT có thể làm giảm tỷ lệ này khi so sánh với kỹ thuật 3D (MLD: 10,7Gy, 3D: 30,3% so với IMRT: 23,8%) [69]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kỹ thuật xạ không ảnh hưởng tới tỷ lệ viêm phổi hậu phẫu với tỷ lệ thực hiện IMRT lên đến 64,7%.

So sánh với các nghiên cứu trong nước, tỷ lệ viêm phổi sau phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể, có thể do đây là nghiên cứu duy nhất đánh giá biến chứng viêm phổi hậu phẫu ở bệnh nhân sau khi trải qua HXĐT tân hỗ trợ. Phân tích hồi quy đa biến chỉ ra rằng tỷ lệ viêm phổi sau phẫu thuật có mối liên quan chặt chẽ với tỷ lệ biến chứng viêm phổi được ghi nhận sau HXĐT tân hỗ trợ, mặc dù các biến chứng này chỉ ở mức độ 1-2. Những phát hiện này gợi ý rằng việc cân nhắc kéo dài khoảng thời gian chờ giữa kết thúc HXĐT tân hỗ trợ và phẫu thuật có thể cần thiết để đảm bảo phục hồi hoàn toàn chức năng hô hấp. Tuy nhiên, dữ liệu về các trường hợp này trong y văn vẫn còn hạn chế và cần được nghiên cứu thêm.

Một thử nghiệm đa trung tâm [100] đã chứng minh rằng tỷ lệ viêm phổi thấp hơn đáng kể khi áp dụng phẫu thuật cắt thực quản ít xâm lấn (MIE) so với phương pháp phẫu thuật mở truyền thống. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến phẫu thuật trong nghiên cứu này cho thấy rằng việc áp dụng các kỹ thuật ít xâm lấn, nhằm giảm thiểu lượng

máu mất và rút ngắn thời gian phẫu thuật, có thể đóng vai trò quan trọng trong việc phòng ngừa biến chứng viêm phổi sau phẫu thuật.

Các yếu tố nguy cơ khác sau phẫu thuật góp phần gây ra biến chứng phổi bao gồm liệt dây thần kinh quặt ngược thanh quản, rối loạn chức năng nuốt, vệ sinh phổi kém, kiểm soát đau không hiệu quả và rối loạn chức năng cơ hô hấp. Rối loạn chức năng nuốt và liệt dây thanh thường được cho là hậu quả của tổn thương dây thần kinh quặt ngược thanh quản trong quá trình phẫu thuật, dẫn đến hít sặc, và đã có báo cáo rằng 50% bệnh nhân bị liệt dây thanh phát triển các biến chứng phổi, bao gồm viêm phổi [100]. Khi nghi ngờ liệt dây thanh hoặc tổn thương dây thần kinh quặt ngược thanh quản, bệnh nhân cần được chẩn đoán và điều trị kịp thời để ngăn ngừa hậu quả nghiêm trọng như khó nuốt, khàn tiếng hoặc hít sặc.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, không tìm thấy mối liên hệ trực tiếp giữa khàn tiếng và tỷ lệ viêm phổi, có thể do số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu còn hạn chế. Thêm vào đó, định nghĩa về khàn tiếng trong nghiên cứu chỉ dựa trên đánh giá lâm sàng, mà không sử dụng nội soi tai mũi họng ngay sau phẫu thuật để chẩn đoán chính xác tình trạng liệt dây thanh, điều này có thể làm giảm độ chính xác của kết quả.

4.2.5.4. Biến chứng khàn tiếng

Trong quá trình phẫu thuật cắt thực quản, tình trạng liệt dây thần kinh quặt ngược thanh quản (recurrent laryngeal nerve palsy - RLNP) có thể phát sinh do các yếu tố như tổn thương nhiệt, lực đè nén, kéo căng liên tục hoặc tổn thương mạch máu cung cấp cho dây thần kinh này [101]. Tỷ lệ RLNP sau phẫu thuật cắt thực quản được báo cáo có sự dao động lớn, từ 0% đến 59%, tùy thuộc vào nhiều yếu tố [101]. Những yếu tố này bao gồm mức độ nạo hạch mở rộng (nạo hạch hai vùng hoặc ba vùng), kỹ thuật phẫu thuật được áp dụng, vị trí thực hiện miệng nối, kích thước và giai đoạn T của khối bướu nguyên phát, cũng như phương pháp chẩn đoán tổn thương thần kinh.

Phần lớn các trường hợp RLNP được ghi nhận là tạm thời, gợi ý rằng tổn thương dây thần kinh thường là hậu quả của các thao tác không trực tiếp như đè nén, kéo

căng, thay vì tổn thương trực tiếp. Một số nghiên cứu tại châu Á báo cáo tỷ lệ RLNP dao động từ 19,0% đến 59,0%, được giải thích bởi việc phẫu thuật nạo hạch ba vùng đã trở thành tiêu chuẩn điều trị ở khu vực này [102, 103]. RLNP, dù xảy ra ở một bên hay cả hai bên, thường dẫn đến khàn tiếng hoặc khó phát âm. Hầu hết các trường hợp RLNP hồi phục trong 2 tuần sau phẫu thuật, trong khi RLNP kéo dài trên 6 tháng được xem là vĩnh viễn.

Chúng tôi đánh giá tình trạng tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản gián tiếp qua tình trạng khàn tiếng của bệnh nhân. Và hầu hết đều phục hồi từ 2 tuần tới 3 tháng. Duy nhất có 1 trường hợp duy nhất được đánh giá RLNP vĩnh viễn được xác định qua nội soi tai mũi họng.

4.2.5.5. Rò miệng nói

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ rò miệng nói là 17,7% so với 22% trong thử nghiệm CROSS [8]. Tuy nhiên khi so sánh với 1 số nghiên cứu trong nước, tỷ lệ chúng tôi được ghi nhận cao hơn tỷ lệ ghi nhận trong nghiên cứu phẫu thuật đơn thuần [62], nhưng tương đương với tỷ lệ được ghi nhận trong nhóm phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ. Và điều này cũng phù hợp khi yếu tố điều trị tân hỗ trợ cũng được chứng minh là một trong những yếu tố ảnh hưởng trực tiếp đến tỷ lệ rò miệng nói sau phẫu thuật.

Bảng 4.5. Tỷ lệ rò miệng nói sau phẫu thuật

Tác giả	n	Điều trị tân hỗ trợ	Tỷ lệ
Trần Mạnh Hùng [104]	84	Không	11(13,1%)
Nguyễn Võ Vĩnh Lộc [105]	104	HT	18 (17,3%)
Nguyễn Xuân Hòa [62]	108	Không	8 (6,8%)
Chúng tôi	51	HXĐT	9 (17,7%)

Các yếu tố nguy cơ gây tình trạng rò miệng nói có thể được phân thành yếu tố mô, yếu tố bệnh nhân và yếu tố kỹ thuật. Các yếu tố nguy cơ nội tại của thực quản, thuộc nhóm yếu tố mô, là những đặc điểm không thể thay đổi, bao gồm sự thiếu vắng lớp thanh mạc và các sợi cơ dọc đặc trưng của thực quản, khiến cấu trúc này trở nên mong

manh. Điều này đặc biệt quan trọng khi xem xét khả năng giữ của chỉ khâu, so sánh với các cấu trúc khác như dạ dày hay ruột non, vốn có lớp thanh mạc và cơ tròn hỗ trợ. Những yếu tố mô này góp phần làm tăng độ khó trong việc thực hiện miệng nối, đặc biệt khi kết hợp với các yếu tố nguy cơ khác.

Những yếu tố này có thể được chia thành các yếu tố trước phẫu thuật và các yếu tố chu phẫu. Các yếu tố trước phẫu thuật có thể can thiệp và điều chỉnh bao gồm tình trạng dinh dưỡng, các bệnh lý đi kèm như tiểu đường, bệnh tim mạch, bệnh hô hấp, và các thói quen không lành mạnh như hút thuốc lá và uống rượu. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, khi tiến hành phân tích hồi quy đa biến, không tìm thấy yếu tố nào có ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ rò miệng nối.

Trong kỷ nguyên của liệu pháp tân hỗ trợ, lợi ích đi kèm với rủi ro là điều không thể tránh khỏi, khi một số nghiên cứu cho thấy đây có thể là yếu tố góp phần gây ra rò miệng nối [106]. Tuy nhiên, vai trò của liệu pháp tân hỗ trợ đối với tỷ lệ rò miệng nối vẫn đang là chủ đề gây tranh cãi. Liệu pháp tân hỗ trợ có thể cải thiện tình trạng nuốt nghẹn do tắc nghẽn khối bướu, từ đó giảm nguy cơ rò miệng nối do suy giảm dinh dưỡng. Mặt khác, liệu pháp này có thể làm tăng nguy cơ tổn thương mô tại chỗ, nhưng đồng thời tăng cường chức năng của các tế bào trình diện kháng nguyên, thúc đẩy hoạt hóa miễn dịch chống lại khối bướu và nâng cao hiệu quả điều trị.

Xạ trị và hóa trị, dù hiệu quả trong việc tiêu diệt khối bướu, vẫn có nguy cơ tổn hại mô lành, dẫn đến phản ứng viêm, phù nề và giảm oxy cung cấp tại vị trí miệng nối. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy rò miệng nối liên quan nhiều hơn đến hóa trị tân hỗ trợ so với HXĐT tân hỗ trợ [106], do hóa trị tân hỗ trợ có thể làm suy giảm miễn dịch, gia tăng nguy cơ nhiễm trùng sau phẫu thuật. Ngược lại, HXĐT tân hỗ trợ giúp thu nhỏ khối bướu, cải thiện tình trạng tắc nghẽn thực quản.

Biert và cộng sự [107] đã đưa ra dữ liệu từ các thí nghiệm trên chuột, cho thấy liều cao 5-FU làm giảm độ chắc của miệng nối, nhưng khi kết hợp với xạ trị trước phẫu thuật, liều cao 5-FU không làm suy giảm độ chắc của miệng nối trong giai đoạn

sớm. Phân tích với liều xạ $\geq 41,4$ Gy cũng mang lại kết quả tương tự (HXĐT tân hỗ trợ so với hóa trị tân hỗ trợ: OR = 0,21, 95% ĐTC: 0,06–0,64).

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng liều xạ cao có thể làm tăng khó khăn trong việc bóc tách các cấu trúc giải phẫu xung quanh trong quá trình phẫu thuật. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu chất lượng cao để làm rõ những vấn đề này.

Kết quả hồi quy logistic đa biến cho thấy phương pháp xạ trị là yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ rò miệng nối. Cụ thể, bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật 3D có nguy cơ rò miệng nối cao hơn đáng kể so với nhóm sử dụng IMRT. Kết quả này phù hợp với cơ chế sinh học đã được ghi nhận: xạ trị 3D làm tổn thương mô lành rộng hơn, gây xơ hóa, giảm tưới máu và làm chậm quá trình lành thương tại vị trí miệng nối. Trong khi đó, IMRT nhờ khả năng điều biến cường độ chùm tia, giúp tập trung liều xạ vào khối u và giảm thiểu liều tại các mô lành lân cận, từ đó hạn chế tổn thương mô và biến chứng rò.

Khía cạnh tái tạo thực quản sau phẫu thuật cắt thực quản là một yếu tố kỹ thuật quan trọng nhưng khó có thể thay đổi. Không chỉ đòi hỏi việc nạo hạch triệt để, quá trình di động dạ dày để tạo hình thực quản mới (phương pháp được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi) còn phải hy sinh các nhánh động mạch nuôi dạ dày, dẫn đến nguy cơ thiếu máu cục bộ và hoại tử, từ đó gia tăng khả năng rò miệng nối nếu không thực hiện thao tác phẫu thuật một cách tỉ mỉ.

Một yếu tố kỹ thuật khác có ảnh hưởng đến tỷ lệ rò miệng nối là phương pháp thực hiện phẫu thuật cắt thực quản. Ozawa và cộng sự [108] đã tiến hành phân tích tổng hợp trên 48 nghiên cứu, mỗi nghiên cứu có hơn 50 bệnh nhân trải qua phẫu thuật cắt thực quản xâm lấn tối thiểu (MIE) để đánh giá tỷ lệ biến chứng hậu phẫu, trong đó tỷ lệ rò miệng nối được ghi nhận là 9,3% đối với phẫu thuật MIE. Nghiên cứu này còn phân tích tỷ lệ rò miệng nối theo các loại MIE, với kết quả như sau: 7,8% trong nhóm McKeown MIE, 10% trong nhóm Ivor Lewis MIE, 18,5% trong nhóm McKeown MIE có hỗ trợ robot, 6% trong nhóm Ivor Lewis MIE có hỗ trợ robot, và 9,8% trong nhóm phẫu thuật cắt thực quản không mở ngực.

Sự khác biệt về mức độ nghiêm trọng của tình trạng rò miệng nối giữa phương pháp McKeown và Ivor Lewis được giải thích bởi vị trí của miệng nối. rò miệng nối trong ngực có xu hướng biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng hơn, do nguy cơ dò vào khoang trung thất hoặc lồng ngực, trong khi rò miệng nối ở cổ thường có thể được thoát hoặc dẫn lưu ra ngoài dễ dàng hơn.

Mặc dù một số yếu tố kỹ thuật như phương pháp thực hiện miệng nối đã được đề cập trong y văn như một cách để giảm thiểu nguy cơ rò miệng nối, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, các yếu tố này không cho thấy ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ rò miệng nối.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh tỷ lệ rò miệng nối giữa các phương pháp nối thực quản, tuy không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhưng kết quả vẫn cho thấy một xu hướng lâm sàng đáng chú ý. Cụ thể, ở nhóm bệnh nhân được áp dụng phương pháp nối thực quản kiểu bên–bên, không ghi nhận trường hợp rò miệng nối nào (0/10 bệnh nhân), trong khi tỷ lệ rò ở nhóm sử dụng phương pháp nối tay là 33,3% (1/3 bệnh nhân) và phương pháp nối tận–bên bằng băng ghim tròn là 20% (7/35 bệnh nhân).

Phương pháp nối bên–bên bằng băng ghim thẳng mới áp dụng tại bệnh viện chúng tôi trong thời gian gần đây, với mục tiêu cải thiện lưu thông đường tiêu hóa, giảm áp lực tại vị trí miệng nối và hạn chế tổn thương niêm mạc thực quản sau hoá xạ. Dù cỡ mẫu nhóm này còn nhỏ (10 bệnh nhân), chúng tôi không ghi nhận trường hợp rò miệng nối nào trong nhóm này, kết quả sơ bộ cho thấy phương pháp nối bên–bên có tiềm năng làm giảm nguy cơ rò miệng nối sau phẫu thuật. Điều này cần được xác nhận qua các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế phù hợp để đánh giá hiệu quả một cách khách quan hơn.

4.2.5.6. Hẹp miệng nối

Triệu chứng nuốt khó có thể gặp ở 65% bệnh nhân sau phẫu thuật cắt thực quản, tuy nhiên, chỉ có khoảng 3-4% bệnh nhân gặp phải tình trạng nuốt khó nghiêm trọng [109]. Nguyên nhân phổ biến nhất gây ra tình trạng này là do hẹp miệng nối, tiếp theo

là rối loạn chức năng ống tái tạo và bươu tái phát. Tuy nhiên, triệu chứng nuốt khó và hẹp miệng nổi thường không được báo cáo hoặc xác định một cách thống nhất và chủ yếu dựa vào mô tả chủ quan từ phía bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 607 bệnh nhân trải qua phẫu thuật cắt thực quản tại một trung tâm, van Heijl và cộng sự [110] đã ghi nhận 41,7% bệnh nhân phát triển tình trạng hẹp thực quản sau phẫu thuật, với thời gian trung bình xuất hiện tình trạng này là 74 ngày sau mổ. Phân tích hồi quy đa biến đã xác định tiền sử bệnh tim mạch, việc sử dụng dạ dày thay cho đại tràng để tái tạo thực quản và rò miệng nổi là các yếu tố dự đoán sự hình thành hẹp thực quản. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được xác định mắc chứng nuốt khó khi gặp tình trạng hạn chế khi nuốt các loại thức ăn bán rắn và lỏng, sau đó được đánh giá bằng nội soi để xác định chẩn đoán.

Ngoài ra, Williams và cộng sự [111] đã tiến hành nội soi trên tất cả các bệnh nhân sau phẫu thuật cắt thực quản và phát hiện 66% có triệu chứng nuốt khó sau phẫu thuật. Hẹp thực quản ở mức độ nhẹ đến trung bình (đường kính lòng >12 mm và 9-12 mm) được ghi nhận ở 48% bệnh nhân, trong khi hẹp từ trung bình đến nặng (đường kính lòng 5-8 mm và <5 mm) được ghi nhận ở 52% bệnh nhân. Hầu hết các bệnh nhân đều cải thiện triệu chứng sau khi được nong thực quản qua nội soi, và 77% bệnh nhân đã giảm triệu chứng và duy trì tình trạng ổn định sau trung bình 2 lần nong. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy kỹ thuật khâu tay có tỷ lệ khó nuốt cao hơn so với khâu nối bằng máy nối, mặc dù không có sự tương quan rõ rệt giữa kỹ thuật này và mức độ hẹp thực quản được xác định qua nội soi.

Chúng tôi ghi nhận 7 trường hợp có triệu chứng nuốt khó sau phẫu thuật, và tỷ lệ này có mối liên hệ trực tiếp với tỷ lệ rò miệng nổi sau phẫu thuật. Mặc dù chưa được nghiên cứu một cách toàn diện, sự chuyển đổi từ tình trạng rò miệng nổi thành tình trạng hẹp miệng nổi lành tính có thể liên quan đến quá trình xơ hóa, dẫn đến hình thành sẹo và gây hẹp miệng nổi. Quá trình lành vết thương thứ cấp sau phẫu thuật, vốn khó đáp ứng với điều trị hơn, cũng là một yếu tố quan trọng góp phần hình thành hẹp miệng nổi [109]. Việc cung cấp oxy và tưới máu kém tại vị trí miệng nổi, một

nguyên nhân tiềm tàng dẫn đến tình trạng rò miệng nối, cũng có thể là yếu tố chính trong việc thúc đẩy sự phát triển của hẹp miệng nối. Ngoài ra, tình trạng nhiễm trùng phát sinh từ rò miệng nối, kết hợp với chấn thương và kích thích lặp đi lặp lại, có thể thúc đẩy sự tăng sinh mô xơ, từ đó hình thành sẹo và dẫn đến hẹp miệng nối [112].

4.3. Tỷ lệ đáp ứng mô học sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ và phẫu thuật

Bảng 4.6. So sánh tỷ lệ pCR giữa các nghiên cứu hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Nghiên cứu	Số BN UTBMTBG	Phác đồ hóa trị	Xạ trị	pCR
Nguyễn Thị Hà [51]	44	Paclitaxel + Carboplatin	41,4	43,2
Nguyễn Thị Như An [50]	22	Paclitaxel + Carboplatin	41,4	45,5
CROSS [8]	37	Paclitaxel + Carboplatin	41,4	49
NEOCRTEC5010 [92]	185	Vilnorelbine +Cisplatin	40	43,2
Tang và cộng sự [113]	127	Paclitaxel+ Cisplatin	40Gy	27,7
Chúng tôi	51	Paclitaxel + Carboplatin	41,4	45,1

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ pCR là 45,1% và tỷ lệ TRG 1 (tương đương ypT0) là 58,8%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô học như mong đợi là yếu tố ảnh hưởng trực tiếp dẫn tới cải thiện rõ rệt tỷ lệ sống còn của bệnh nhân [114]. Ngược lại, đáp ứng hoàn toàn tại bướu đi kèm với còn di căn hạch ypN1-3 được chứng minh là liên quan trực tiếp làm giảm tỷ lệ sống còn [115]. Vì vậy rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm tìm ra những yếu tố có thể dự đoán được liệu nhóm bệnh nhân nào sẽ đáp ứng hoàn toàn với HXĐT tân hỗ trợ. Tuổi lớn, mô bệnh học, giai đoạn lâm sàng, tình trạng dinh dưỡng, chiều dài bướu của bệnh nhân đều được chứng minh là những yếu tố độc lập có thể ảnh hưởng tới tỷ lệ đạt pCR [116, 117]. Qua phân tích mối tương quan giữa tỷ lệ đáp ứng trên giải phẫu bệnh và một số yếu tố về lâm sàng, đặc điểm bệnh học và điều trị, nghiên cứu này chưa tìm thấy mối liên quan thực sự có ý nghĩa

thống kê. So sánh với nghiên cứu sau hóa trị tân hỗ trợ, tỷ lệ đạt pCR của nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu có cùng phác đồ tuy nhiên có thể cao hơn so với tỷ lệ pCR sau hóa trị tân hỗ trợ.

Bảng 4.7. So sánh tỷ lệ đạt pCR giữa một số nghiên cứu có điều trị tân hỗ trợ

4.4. Tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh và tỷ lệ tái phát/di căn

Nghiên cứu	N	Giải phẫu bệnh	Phác đồ điều trị tân hỗ trợ	Tỷ lệ pCR
OEO2 [118]	372	UTBMT + UTBMTBG	Hóa trị tân hỗ trợ: Cisplatin + Fluorouracil	4
RTOG 8911 [119]	133	UTBMT + UTBMTBG	Hóa trị tân hỗ trợ: + Fluorouracil	2,5
JCOG 9907 [120]	164	UTBMTBG	Hóa trị tân hỗ trợ: Cisplatin + Fluorouracil	2,5
Nguyễn Thị Minh Huệ [48]	112	UTBMTBG	Hóa trị tân hỗ trợ: DCX/DCF	4,5
Chúng tôi	51	UTBMTBG	HXĐT tân hỗ trợ: Paclitaxel + Carboplatin + 41,4Gy	45,1

4.4.1. Tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh

Đối với UTTQ giai đoạn tiến triển, HXĐT tân hỗ trợ kết hợp với phẫu thuật cắt thực quản hiện đã trở thành phương pháp điều trị tiêu chuẩn theo hướng dẫn của ESMO [7] và NCCN [6]. Phương pháp này mang lại tỷ lệ đáp ứng tại chỗ cao hơn và tỷ lệ phẫu thuật đạt R0 lớn hơn, từ đó cải thiện đáng kể thời gian SCTB và thời gian SCKB so với chỉ phẫu thuật đơn thuần.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã rõ ràng chứng minh được hiệu quả của phương pháp HXĐT tân hỗ trợ trong việc giảm đáng kể giai đoạn bệnh ở hầu hết bệnh nhân và tăng khả năng đạt được phẫu thuật R0. Dù thời gian theo dõi còn hạn chế, tỷ lệ sống còn sau 2,3 năm trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương so với các nghiên cứu trong nước chỉ áp dụng các liệu pháp tân hỗ trợ khác (Bảng 4.8). Tuy nhiên, đây cũng là một tín hiệu đáng khích lệ, chứng minh hiệu quả của phương pháp

điều trị kết hợp trong việc cải thiện tiên lượng sống còn mà không làm tăng các biến chứng nghiêm trọng sau phẫu thuật do hóa xạ.

Bảng 4.8. Sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh 2 năm, 3 năm theo tác giả

Tác giả	N	Phương pháp điều trị	Kết quả	2 năm	3 năm
Nguyễn Võ Vĩnh Lộc[105]	104	HT tân hỗ trợ + phẫu thuật	SCTB	79,4%	73,3%
			SCKB	72,5%	63,9%
Trần Mạnh Hùng [104]	84	Phẫu thuật đơn thuần	SCTB	67,7%	50,6%
Nguyễn Xuân Hòa [62]	108	Phẫu thuật đơn thuần (15 ca có HXĐT tân hỗ trợ)	SCTB	71%	58,9%
CROSS[8]	180	HXĐT+ phẫu thuật	SCTB	67%	58%
			SCKB	65%	55%
NEOCRTEC5010 [92]	224	HXĐT+ phẫu thuật	SCTB	79%	70%
			SCKB	64%	56%
Chúng tôi	51	HXĐT+ phẫu thuật	SCTB	89,9%	72,5%
			SCKB	72,7%	72,7%

Khi thực hiện phân tích đa biến, yếu tố pCR được ghi nhận là ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ của bệnh nhân UTTQ giai đoạn tiến triển. Kết quả này củng cố thêm vai trò của việc đạt được pCR sau điều trị tân hỗ trợ trong việc cải thiện tiên lượng sống còn.

Ngoài ra, các yếu tố như BMI trước phẫu thuật và kích thước bướu > 5 cm cho thấy xu hướng ảnh hưởng đến tiên lượng (HR lần lượt < 1 và > 1), song không đạt ý nghĩa thống kê trong phân tích đa biến. Kết quả này có thể do cỡ mẫu hạn chế và sự chi phối mạnh của biến pCR trong mô hình.

Đến nay, vẫn còn ít nghiên cứu đánh giá tác động của suy mòn do UTTQ lên kết quả phẫu thuật. Một nghiên cứu hồi cứu trên 148 bệnh nhân chỉ ra rằng sụt cân nghiêm

trọng ($\geq 10\%$) trước phẫu thuật liên quan đến tiên lượng sống còn kém hơn (HR = 2,2) sau điều trị triệt căn ung thư thực quản, trong khi việc cải thiện tình trạng dinh dưỡng thì có kết quả sống còn tốt hơn (HR = 2,7) [121]. Một nghiên cứu khác với 390 bệnh nhân cho thấy sụt cân $>10\%$ trước phẫu thuật làm tăng tỷ lệ tử vong sau cắt thực quản [122]. Ngoài ra, nghiên cứu hồi cứu trên 2598 bệnh nhân Hà Lan cho thấy BMI tiền phẫu thấp liên quan tăng biến chứng hậu phẫu ngắn hạn và kéo dài thời gian nằm viện sau cắt thực quản [123]. Nhìn chung, suy dinh dưỡng trước phẫu thuật có thể làm suy yếu cơ hô hấp, từ đó làm tăng nguy cơ biến chứng hô hấp và giảm kết quả sống còn. Cụ thể trong nghiên cứu của chúng tôi, mỗi đơn vị tăng của BMI trước điều trị làm giảm nguy cơ tử vong toàn bộ với HR = 0,43 (KTC 95%: 0,23–0,79, $p = 0,007$). Điều này cho thấy tình trạng dinh dưỡng tốt có thể đóng vai trò bảo vệ, góp phần nâng cao khả năng sống còn của bệnh nhân sau điều trị.

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy ba yếu tố gồm: tình trạng hạch sau mổ dương tính, mức độ thoái triển bướu kém (TRG 4–5), và tình trạng không đạt đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (non-pCR) đều liên quan đến tỷ lệ sống còn, với HR tăng có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi đưa đồng thời các biến này vào mô hình Cox đa biến, chỉ còn biến pCR giữ được ý nghĩa độc lập, trong khi TRG và tình trạng hạch mất đi vai trò dự báo.

Hiện tượng này có thể được lý giải bởi mối quan hệ chặt chẽ giữa pCR với TRG và tình trạng hạch di căn sau mổ. Thực tế, đạt được pCR thường đồng nghĩa với bướu nguyên phát thoái triển hoàn toàn (TRG 1) và tình trạng hạch âm tính. Nói cách khác, pCR vừa là kết quả tổng hợp phản ánh đáp ứng mô học tại bướu nguyên phát, vừa biểu hiện mức độ kiểm soát vi di căn tại hạch vùng. Do đó, khi đã xét đến biến pCR trong mô hình, phần lớn giá trị tiên lượng của TRG và hạch đã được bao hàm, khiến các biến này không còn giữ được ý nghĩa thống kê độc lập.

Điều này cũng phù hợp với y văn quốc tế, khi nhiều nghiên cứu đã khẳng định pCR là chỉ dấu thay thế (surrogate marker) đáng tin cậy cho đáp ứng toàn diện sau điều trị tân hỗ trợ. Một số tác giả còn xem pCR là biến dự báo mạnh mẽ hơn so với

từng chỉ số thành phần riêng lẻ như TRG hoặc tình trạng hạch, bởi nó phản ánh hiệu quả điều trị một cách toàn diện [124]. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý rằng trong những nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn, TRG và tình trạng hạch vẫn có thể giữ vai trò độc lập bên cạnh pCR, đặc biệt ở các nhóm bệnh nhân không đồng nhất về phác đồ hoặc đặc điểm sinh học khối u.

Như vậy, kết quả của nghiên cứu hiện tại góp phần củng cố thêm bằng chứng rằng pCR là yếu tố tiên lượng mạnh và tổng hợp nhất cho thời gian SCKB, trong khi TRG và hạch sau mổ có thể đóng vai trò trung gian và bị che lấp trong phân tích đa biến.

4.4.2. Tỷ lệ tái phát/di căn xa

Di căn xa trong UTTQ có xu hướng xuất hiện sớm, với các vị trí di căn chính bao gồm phổi, gan và tuyến thượng thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các trường hợp di căn xảy ra trước 12 tháng sau phẫu thuật, với di căn phổi chiếm tỷ lệ cao nhất (50%), đặc biệt xuất hiện trong 6 tháng đầu. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Chen và cộng sự [125], cho thấy phổi là một trong những cơ quan đích sớm nhất của di căn xa trong UTTQ, do mối liên hệ giải phẫu gần gũi với thực quản và hệ thống tuần hoàn phong phú tại đây. Di căn gan được phát hiện chủ yếu sau 3 tháng và ít gặp hơn so với di căn phổi, chiếm 16,7% tổng số bệnh nhân. Ngoài ra, 25% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có di căn đa cơ quan, thường gặp trong 6 tháng đầu và có liên quan đến giai đoạn bệnh tiến triển, tương tự như kết quả nghiên cứu của Qiu.G và cộng sự [126]. Di căn muộn, tức là xuất hiện sau 12 tháng kể từ khi phẫu thuật, là các trường hợp hiếm gặp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ chiếm một số ít bệnh nhân. Điều này cho thấy rằng hầu hết các trường hợp di căn xa trong UTTQ thường xảy ra trong năm đầu tiên sau phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ sụt cân và tình trạng không đạt được đáp ứng mô học hoàn toàn (không-pCR) đã được ghi nhận là những yếu tố có thể tiên đoán tình trạng di căn xa ở bệnh nhân UTTQ. Sụt cân phản ánh tình trạng suy kiệt và phản ứng viêm toàn thân liên quan đến tăng hoạt động cytokine và giảm đáp ứng miễn dịch chống khối u, từ đó làm tăng nguy cơ di căn và tái phát sau điều trị.

Theo Zhaoting Bu và cộng sự [127] cho thấy sụt cân trong lúc điều trị tân hỗ trợ liên quan đáp ứng kém, tái phát sớm và sống còn giảm ở bệnh nhân ung thư dạ dày/GEJ. Tương tự, Florian Huemer và cộng sự [128] cũng ghi nhận rằng tình trạng dinh dưỡng kém, mất khối cơ xương trong lúc điều trị tân hỗ trợ có tiên lượng dài hạn kém hơn, làm giảm hiệu quả của điều trị và tăng nguy cơ tái phát sớm sau phẫu thuật.

Ngoài ra, tình trạng không-pCR cũng được xem là một yếu tố tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, di căn xa được quan sát thấy nhiều hơn trong nhóm không-pCR, với 4,5% trong nhóm pCR và 47,9% trong nhóm không-pCR. Tương tự với nghiên cứu của Soror và cộng sự [114], kết quả cũng cho thấy tỷ lệ xuất hiện di căn xa trong nhóm còn mô bướu sau hóa xạ tân hỗ trợ cao hơn so với nhóm đạt được pCR (51,5% so với 26,6%).

Gần đây, Burt và cộng sự [129] tiến hành một nghiên cứu quy mô quốc gia nhằm đánh giá vai trò của hóa trị hỗ trợ sau khi hoàn thành liệu pháp đa mô thức truyền thống (bao gồm HXĐT tân hỗ trợ và phẫu thuật cắt thực quản). Sử dụng Cơ sở Dữ liệu Ung thư Quốc gia (NCDB) cùng với các thuật toán lựa chọn nghiêm ngặt, nghiên cứu đã tập trung vào các bệnh nhân UTBMT và UTBMTBG thực quản, được điều trị bằng HXĐT tân hỗ trợ, tiếp theo là phẫu thuật cắt thực quản.

Mặc dù nghiên cứu ban đầu có cỡ mẫu lớn (>3.500 bệnh nhân), nhưng chỉ một tỷ lệ nhỏ, dưới 10%, đủ điều kiện áp dụng hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật (UTBMT: 300 bệnh nhân; UTBMTBG: 35 bệnh nhân). Kết quả so sánh giữa nhóm được điều trị hóa trị hỗ trợ và nhóm không được điều trị cho thấy không có sự cải thiện rõ rệt về SCTB. Tuy nhiên, khi loại trừ nhóm bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn mô học (pCR), nhóm được hóa trị hỗ trợ ghi nhận sự cải thiện đáng kể về SCTB.

Tương tự nghiên cứu của tác giả Hao Lu và cộng sự [130] thực hiện năm 2024, trong nghiên cứu của chúng tôi khi phân tích đa biến đã chỉ ra rằng tình trạng di căn hạch sau phẫu thuật) là những yếu tố tiên lượng độc lập. Đặc biệt, ở nhóm bệnh nhân vẫn còn hạch dương tính sau phẫu thuật, việc thực hiện hóa trị hỗ trợ đã cải thiện đáng kể tỷ lệ sống sau 5 năm, từ 10% lên 31,8%.

Bằng chứng hiện tại về lợi ích của hóa trị hỗ trợ sau khi hoàn thành liệu pháp đa mô thức cho UTTQ giai đoạn II, III vẫn chưa thuyết phục. Đến thời điểm này, không phải tất cả các bệnh nhân đều thu được lợi ích từ hóa trị hỗ trợ, mà chỉ những bệnh nhân còn tế bào ác tính sau khi điều trị tân hỗ trợ sẽ cải thiện sống còn khi được điều trị hỗ trợ [31].

Hiện nay, liệu pháp miễn dịch liệu pháp miễn dịch cho UTTQ đã trở thành một chủ đề thu hút sự quan tâm và đang được nghiên cứu trong những năm gần đây. Một trong những thử nghiệm tiêu biểu là CheckMate 577 [131], kết quả cho thấy điều trị hỗ trợ nivolumab (một loại thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch) sau phẫu thuật và HXĐT tân hỗ trợ cho thấy cải thiện rõ rệt về thời gian SCKB ở những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao, đặc biệt là nhóm UTBMTBG (HR = 0,75). Nghiên cứu này mở ra hy vọng về việc sử dụng liệu pháp miễn dịch như một phần của điều trị hỗ trợ, giúp kéo dài khả năng sống còn của bệnh nhân.

Ngoài ra, còn nhiều thử nghiệm khác đang đánh giá sự kết hợp của các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch với các phương pháp điều trị khác, bao gồm các thuốc nhắm trúng đích VEGF hoặc HER-2 (trong trường hợp dương tính với HER-2) [132]. Những chiến lược này đã cho thấy tiềm năng trong việc tăng cường phản ứng miễn dịch và cải thiện tỷ lệ sống còn.

Nỗ lực cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân UTTQ giai đoạn II, III không đạt pCR đang gặp nhiều khó khăn và thách thức. Với thành công bước đầu của liệu pháp miễn dịch trong bối cảnh điều trị hỗ trợ, đã hoàn toàn tạo nên cuộc cách mạng trong điều trị ung thư và thiết lập một tiêu chuẩn chăm sóc mới đặc biệt cho những bệnh nhân UTBMTBG thực quản không đạt được trạng thái pCR.

4.5. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu này vẫn còn tồn tại một số hạn chế cần được xem xét khi diễn giải kết quả.

Thứ nhất, việc không thực hiện thường quy các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh chuyên sâu như PET/CT và siêu âm nội soi (EUS) trước và sau điều trị tân hỗ trợ đã

làm giảm độ chính xác trong phân giai đoạn bệnh, từ đó có thể ảnh hưởng đến việc lựa chọn phác đồ điều trị và đánh giá đáp ứng.

Thứ hai, nghiên cứu không bao gồm nhóm chứng sử dụng các phương pháp điều trị tân hỗ trợ khác như hóa trị đơn thuần. Điều này khiến việc so sánh hiệu quả và độc tính giữa các chiến lược điều trị trở nên hạn chế, và khó có thể kết luận toàn diện về ưu nhược điểm của hóa xạ trị tân hỗ trợ.

Thứ ba, thời gian theo dõi còn ngắn, chưa đủ để đánh giá đầy đủ các chỉ số sống còn dài hạn, đặc biệt là thời gian sống toàn bộ (OS) và sống không bệnh (DFS), vốn cần thời gian theo dõi kéo dài hơn để ghi nhận số biến cố đầy đủ.

Tuy nhiên, để hạn chế những ảnh hưởng từ các yếu tố kể trên, chúng tôi đã lựa chọn một quần thể nghiên cứu đồng nhất về bệnh học và phương pháp điều trị, đồng thời thu thập dữ liệu lâm sàng một cách chi tiết và hệ thống nhằm đảm bảo độ tin cậy cao nhất trong khuôn khổ điều kiện nghiên cứu cho phép.

KẾT LUẬN

Qua 51 trường hợp ung thư thực quản biểu mô tế bào gai 1/3 ngực giữa và dưới giai đoạn II, III được hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ 41,4 Gy/23 lần với Paclitaxel + Carboplatin trong 5 tuần sau đó phẫu thuật nội soi cắt thực quản + nạo hạch vùng, chúng tôi rút ra được một số kết luận như sau:

1. Đây là phẫu thuật nội soi cắt thực quản + nạo hạch sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ là một phẫu thuật an toàn với thời gian phẫu thuật, lượng máu mất, tỷ lệ tử vong chu phẫu là 2% và tỷ lệ các biến chứng hậu phẫu với 17,7% rò miệng nối đều có thể điều trị nội khoa bảo tồn và 13,7% viêm phổi sau mổ.

2. Tác dụng phụ của hóa xạ trị tân hỗ trợ thấp, 9,8% bệnh nhân có độc tính độ 3. Tỷ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR) ở cả bướu và hạch sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ là 45,1%.

3. Tỷ lệ sống còn 2 năm, 3 năm sau phẫu thuật ước lượng lần lượt là 89,9% và 72,5%. Tỷ lệ sống còn không bệnh 2 năm, 3 năm sau phẫu thuật ước lượng lần lượt là 72,7% và 72,7%. Tỷ lệ di căn xa là 23,5%, không có trường hợp nào tái phát tại chỗ tại vùng.

Các yếu tố ảnh hưởng tới sống còn toàn bộ là: tình trạng đáp ứng mô học hoàn toàn.

Các yếu tố ảnh hưởng tới sống còn không bệnh và tỷ lệ di căn xa là: mức độ sụt cân trước điều trị, và tình trạng đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR).

Kết quả nghiên cứu cho thấy việc áp dụng phác đồ CROSS (hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ) kết hợp với phẫu thuật cắt thực quản theo phương pháp McKeown và nạo hạch vùng cho bệnh nhân ung thư thực quản UTBMTBG giai đoạn II và III là một phương pháp điều trị an toàn và khả thi.

KIẾN NGHỊ

Hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ sau đó phẫu thuật cắt thực quản + nạo hạch nên được áp dụng điều trị cho ung thư thực quản UTBMTBG giai đoạn II, III vì tính an toàn và hiệu quả cao.

Nhóm bệnh nhân còn bứu sau điều trị có tiên lượng xấu hơn so với nhóm đáp ứng hoàn toàn vì vậy chúng ta cần cân nhắc điều trị hỗ trợ đối với nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(3):229-63. Epub 2024/04/04. doi: 10.3322/caac.21834. PubMed PMID: 38572751.
2. Zhu H, Wang Z, Deng B, Mo M, Wang H, Chen K, et al. Epidemiological landscape of esophageal cancer in Asia: Results from GLOBOCAN 2020. *Thoracic cancer*. 2023;14(11):992-1003. Epub 2023/03/15. doi: 10.1111/1759-7714.14835. PubMed PMID: 36918204; PubMed Central PMCID: PMC10101841.
3. Gaber CE, Sarker J, Abdelaziz AI, Okpara E, Lee TA, Klempner SJ, et al. Pathologic complete response in patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. *Cancer medicine*. 2024;13(4):e7076. doi: 10.1002/cam4.7076. PubMed PMID: 38457244; PubMed Central PMCID: PMC10923050.
4. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;81:183-90. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.027. PubMed PMID: 28628843.
5. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Long-term Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The

NEOCRTEC5010 Randomized Clinical Trial. JAMA surgery. 2021;156(8):721-9. doi: 10.1001/jamasurg.2021.2373. PubMed PMID: 34160577; PubMed Central PMCID: 8223138.

6. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2023;21(4):393-422. Epub 2023/04/05. doi: 10.6004/jnccn.2023.0019. PubMed PMID: 37015332.
7. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2022;33(10):992-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.
8. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof M, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021;39(18):1995-2004. Epub 2021/04/24. doi: 10.1200/jco.20.03614. PubMed PMID: 33891478.
9. Guo Y, Xu M, Lou Y, Yuan Y, Wu Y, Zhang L, et al. Survival and complications after neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell cancer: A meta-analysis. 2022;17(8):e0271242. doi: 10.1371/journal.pone.0271242. PubMed PMID: 35930539.
10. Chaudhry SR, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Esophagus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

11. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2017;6(2):119-30. Epub 2017/04/28. doi: 10.21037/acs.2017.03.14. PubMed PMID: 28447000; PubMed Central PMCID: PMC5387145.
12. Saliba G, Hayami M, Klevebro F, Nilsson M. Surgical treatment of Siewert type II gastroesophageal junction cancer: esophagectomy, total gastrectomy or other options? *Annals of Esophagus*. 2020;3.
13. Schuenke M SE, Schumacher U. Overview of Neurovascular Structures. *Thieme Atlas of Anatomy*. 2017;chap 11:78-87.
14. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 8th ed. Elsevier. 2022.
15. David J. Sugarbaker, Raphael Bueno, Yolonda L. Colson, Michael T. Jaklitsch, Mark J. Krasna, Steven J. Mentzer. *Adult Chest Surgery*. 2nd ed: Mc Graw Hill Education; 2015.
16. Waters JK, Reznik SI. Update on Management of Squamous Cell Esophageal Cancer. *Current Oncology Reports*. 2022;24(3):375-85. doi: 10.1007/s11912-021-01153-4.
17. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Itabashi M, Hirota T, Yamaguchi H, et al. Intramural metastasis of thoracic esophageal carcinoma. *International journal of cancer*. 1992;50(1):49-52. Epub 1992/01/02. doi: 10.1002/ijc.2910500111. PubMed PMID: 1728612.
18. Sala PL, Aldasoro NA, Fernández IF, Bañuelos JS. An updated review of the TNM classification system for cancer of the oesophagus and its complications. *Radiología (English Edition)*. 2021;63(5):445-55.

19. Mine S, Tanaka K, Kawachi H, Shirakawa Y, Kitagawa Y, Toh Y, et al. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 12th Edition: Part I. Esophagus. 2024;21(3):179-215. doi: 10.1007/s10388-024-01054-y.
20. Mehta K, Bianco V, Awais O, Luketich JD, Pennathur A. Minimally invasive staging of esophageal cancer. Annals of cardiothoracic surgery. 2017;6(2):110-8. Epub 2017/04/28. doi: 10.21037/acs.2017.03.18. PubMed PMID: 28446999; PubMed Central PMCID: PMC5387151.
21. Hayes T, Smyth E, Riddell A, Allum W. Staging in Esophageal and Gastric Cancers. Hematology/oncology clinics of North America. 2017;31(3):427-40. Epub 2017/05/16. doi: 10.1016/j.hoc.2017.02.002. PubMed PMID: 28501085.
22. Talasila P, Hedge SG, Periasamy K, Nagaraj SS, Singh H, Singh H, et al. Imaging in Esophageal Cancer: A Comprehensive Review. Indian J Radiol Imaging. 2025;35(1):123-38. Epub 20240518. doi: 10.1055/s-0044-1786871. PubMed PMID: 39697520; PubMed Central PMCID: PMC11651834.
23. Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, Keenan RJ, Siegel BA, Cerfolio RJ, et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2007;133(3):738-45. Epub 2007/02/27. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.079. PubMed PMID: 17320575.
24. Cools-Lartigue J, Molena D, Gerdes H. Staging of Esophageal Cancer: Implications for Therapy. In: Schlottmann F, Molena D, Patti MG, editors. Esophageal Cancer: Diagnosis and Treatment. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 29-43.

25. Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, Braden B, Maw J, Phillips-Hughes J, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *The British journal of surgery*. 2015;102(12):1488-99. Epub 2015/10/13. doi: 10.1002/bjs.9905. PubMed PMID: 26458070.
26. Eskandari; A, Fehmi SMA. Esophageal Cancer. *Radiology Key*. 2021.
27. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy*. 2022;54(06):591-622. doi: 10.1055/a-1811-7025.
28. Soltani E, Mahmoodzadeh H, Jabbari Nooghabi A, Jabbari Nooghabi M, Ravankhah Moghaddam K, Hassanzadeh Haddad E. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal SCC: outcomes and complications. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):150. Epub 20220609. doi: 10.1186/s13019-022-01912-9. PubMed PMID: 35681156; PubMed Central PMCID: PMC9185877.
29. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC, Brenner B, Meiler J, Ettrich TJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(2):228-35. Epub 2020/01/22. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.018. PubMed PMID: 31959339.

30. Jing SW, Qin JJ, Liu Q, Zhai C, Wu YJ, Cheng YJ, et al. Comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: a meta-analysis. *Future oncology (London, England)*. 2019;15(20):2413-22. Epub 2019/07/05. doi: 10.2217/fon-2019-0024. PubMed PMID: 31269806.
31. He H, Zhang P, Li F, Liu D, Wu K. The role of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy plus esophagectomy in patients with esophageal cancer: a retrospective cohort study. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2022;13(6):2736-48.
32. Raman V, Jawitz OK, Voigt SL, Yang CJ, D'Amico TA, Harpole DH, Jr. The Role of Adjuvant Therapy in Patients With Margin-Positive (R1) Esophagectomy: A National Analysis. *J Surg Res*. 2020;249:82-90. Epub 20200108. doi: 10.1016/j.jss.2019.11.035. PubMed PMID: 31926400; PubMed Central PMCID: PMC7275192.
33. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(4):660-7. Epub 2016/01/20. doi: 10.1093/annonc/mdw010. PubMed PMID: 26782957.
34. Pimiento JM, Hoffe SE, Almhanna K. Neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiation for esophageal cancer: no survival difference does not mean no differences. *Translational Cancer Research*. 2016:S1281-S3.
35. Csontos A, Fazekas A, Szakó L, Farkas N, Papp C, Ferenczi S, et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy vs chemoradiotherapy in the treatment of

esophageal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2024;30(11):1621-35. doi: 10.3748/wjg.v30.i11.1621. PubMed PMID: 38617451; PubMed Central PMCID: PMC11008422.

36. Tang H, Tan L, Shen Y, Wang H, Lin M, Feng M, et al. CMISG1701: a multicenter prospective randomized phase III clinical trial comparing neoadjuvant chemoradiotherapy to neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy in patients with locally advanced resectable esophageal squamous cell carcinoma (cT(3-4a)N(0-1)M(0)) (NCT03001596). *BMC cancer*. 2017;17(1):450. Epub 2017/07/01. doi: 10.1186/s12885-017-3446-7. PubMed PMID: 28659128; PubMed Central PMCID: PMC5490174.
37. Koyanagi K, Kato K, Ito Y, Daiko H, Ozawa S, Ogata T, et al. Impact of preoperative therapy for locally advanced thoracic esophageal cancer on the risk of perioperative complications: Results from multicenter phase III trial JCOG 1109. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:162-. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.162.
38. Shapiro J, van Hagen P, Lingsma HF, Wijnhoven BP, Biermann K, ten Kate FJ, et al. Prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy increases histopathological response without affecting survival in patients with esophageal or junctional cancer. *Annals of surgery*. 2014;260(5):807-13; discussion 13-4. Epub 2014/11/08. doi: 10.1097/sla.0000000000000966. PubMed PMID: 25379852.
39. Wang J, de Jongh C, Wu Z, de Groot EM, Chialline A, Markar SR, et al. Impact of preoperative time intervals for neoadjuvant chemoradiotherapy on short-term postoperative outcomes of esophageal cancer surgery: a

population-based study using the dutch upper gastrointestinal cancer audit (DUCA) data. *Annals of surgery*. 2024;280(5):808-16.

40. Qin Q, Xu H, Liu J, Zhang C, Xu L, Di X, et al. Does timing of esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation affect outcomes? A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2018;59:11-8. Epub 2018/09/28. doi: 10.1016/j.ijvsu.2018.09.013. PubMed PMID: 30261331.
41. Nilsson K, Klevebro F, Sunde B, Rouvelas I, Lindblad M, Szabo E, et al. Oncological outcomes of standard versus prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer in the multicentre, randomised, controlled NeoRes II trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2023;34(11):1015-24. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.010. PubMed PMID: 37657554.
42. Ising MS, Smith SA, Trivedi JR, Martin RCG, Phillips P, Van Berkel V, et al. Minimally Invasive Esophagectomy Is Associated with Superior Survival Compared to Open Surgery. *The American surgeon*. 2023;89(5):1833-43. Epub 2022/03/24. doi: 10.1177/00031348221078962. PubMed PMID: 35317621.
43. Khoma O, Paredes SR, Park J-s, Kennedy CW, Falk GL. Extensive lymphadenectomy may improve survival in node negative oesophageal cancer. *Scientific reports*. 2024;14(1):2711. doi: 10.1038/s41598-024-53245-3.
44. Chen P, Chen M, Bu Y, Che G, Cheng C, Wang Y. Prognostic role of lymph node regression in patients with esophageal cancer undergoing neoadjuvant therapy. *Pathology and Oncology Research*. 2024;30:1611844.

45. Kauppila JH, Wahlin K, Lagergren P, Lagergren J. Neoadjuvant therapy in relation to lymphadenectomy and resection margins during surgery for oesophageal cancer. *Scientific reports*. 2018;8(1):446. Epub 2018/01/13. doi: 10.1038/s41598-017-18879-6. PubMed PMID: 29323261; PubMed Central PMCID: PMC5765051.
46. Nguyen AT, Tran MT, Do Nguyen PN. Lymph node metastases status in esophageal squamous cell carcinoma following neoadjuvant chemoradiotherapy: a single-center cross-sectional study. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2025;10:8.
47. Zhang H, He H, Feng Q, Wu B, Chen Y, Zhang Z, et al. Higher 3-year recurrence-free survival rate in patients with complete pathological remission following neoadjuvant chemotherapy plus immunotherapy for esophageal cancer: a two-center, propensity score matching study. *Frontiers in oncology*. 2025;14:1463936.
48. Huệ NTM. Biên chứng điều trị của hoá trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel-cisplatin-capecitabine/5-fluorouracil (DXC/DCF) trên bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*. 2022;55-62.
49. Bảo NQ, Anh CTT, Trung HV. Hóa-xạ trị đồng thời ung thư thực quản. *Tạp Chí Y Học Lâm Sàng*. 2019;55.
50. An NTN, Linh DT, cs NVHv. 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*. 2022;515(1). doi: 10.51298/vmj.v515i1.2710.
51. Hà NT, 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 Y học Việt Nam*. 2021;506(1). doi: 10.51298/vmj.v506i1.1178.

52. Shoji Y, Nunobe S, Nishie N, Yagi S, Makuuchi R, Ida S, et al. Impact of preoperative endoscopy for predicting treatment response and prognosis in patients with gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Endosc Int Open*. 2022;10(1):E62-e73. Epub 20220114. doi: 10.1055/a-1635-5855. PubMed PMID: 35047336; PubMed Central PMCID: PMC8759937.
53. Health UDo, Services H. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) (No Title). 2017;Version 5.0.
54. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;62:132-7. Epub 20160514. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081. PubMed PMID: 27189322; PubMed Central PMCID: PMC5737828.
55. Henckens SPG, Liu D, Gisbertz SS, Kalff MC, Anderegg MCJ, Crull D, et al. Prognostic value of Mandard score and nodal status for recurrence patterns and survival after multimodal treatment of oesophageal adenocarcinoma. *The British journal of surgery*. 2024;111(2). doi: 10.1093/bjs/znae034. PubMed PMID: 38387083; PubMed Central PMCID: PMC10883709.
56. Li H, Yang X, Zhang A, Liang G, Sun Y, Zhang J. Age-period-cohort analysis of incidence, mortality and disability-adjusted life years of esophageal cancer in global, regional and national regions from 1990 to 2019. *BMC Public Health*. 2024;24(1):212. doi: 10.1186/s12889-024-17706-8.
57. Han J, Guo X, Zhao L, Zhang H, Ma S, Li Y, et al. Development and Validation of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Risk Prediction Models Based on an Endoscopic Screening Program. *JAMA Network Open*. 2023;6(1):e2253148-e. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.53148.

58. Morgan E, Soerjomataram I, Runggay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J, et al. 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. *Gastroenterology*. 2022;163(3):649-58 e2. Epub 2022/06/08. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.054. PubMed PMID: 35671803.
59. Hashimoto N. 749. Gender difference in esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the Esophagus*. 2024;37(Supplement_1). doi: 10.1093/dote/doae057.360.
60. Sugase T, Kanemura T, Matsuura N, Ushimaru Y, Masuike Y, Yanagimoto Y, et al. Prognostic impact of dysphagia scores in patients with advanced resectable esophageal cancer who underwent radical esophagectomy after preoperative treatment. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2024;28(11):1853-60. Epub 20240905. doi: 10.1016/j.gassur.2024.08.031. PubMed PMID: 39241945.
61. Lợi ND. 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]: Đại học Y Hà Nội; 2015.
62. Hòa NX. Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi cắt thực quản và nạo vét hạch rỗng hai vùng (ngực-bụng) trong điều trị ung thư thực quản [Luận án Tiến sĩ Y học]: Đại học Y Hà Nội; 2018.
63. Hirano Y, Konishi T. Weight loss during neoadjuvant therapy and short-term outcomes after esophagectomy: a retrospective cohort study. 2023;109(4):805-12. doi: 10.1097/js9.0000000000000311. PubMed PMID: 37010417.

64. Xia L, Li X, Zhu J, Gao Z, Zhang J, Yang G, et al. Prognostic value of baseline 18F-FDG PET/CT in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive (chemo)radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2023;18(1):41. doi: 10.1186/s13014-023-02224-5.
65. Lin Y, Wang S-F, Liang H-W, Liu Y, Huang W, Pan X-B. Surgery alone versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in patients with stage T2N0M0 esophageal cancer. *Scientific reports*. 2024;14(1):28898. doi: 10.1038/s41598-024-80653-2.
66. Edmondson J, Hunter J, Bakis G, O'Connor A, Wood S, Qureshi AP. Understanding Post-Esophagectomy Complications and Their Management: The Early Complications. *J Clin Med*. 2023;12(24). Epub 20231211. doi: 10.3390/jcm12247622. PubMed PMID: 38137691; PubMed Central PMCID: PMC10743498.
67. Cho WK, Oh D, Kim HK, Ahn YC, Noh JM, Shim YM, et al. Dosimetric predictors for postoperative pulmonary complications in esophageal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2019;133:87-92. Epub 2019/04/03. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.005. PubMed PMID: 30935586.
68. Malekzada F, Vladimirov M, Leitz M, Michel J, Nimzewski F, Hoepfner J. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer: chemotherapy, chemoradiation, immunotherapy, and future trends of therapy. *Innov Surg Sci*. 2025;10(1):3-9. Epub 20241125. doi: 10.1515/iss-2023-0005. PubMed PMID: 40144785; PubMed Central PMCID: PMC11934940.
69. Wang J, Wei C, Tucker SL, Myles B, Palmer M, Hofstetter WL, et al. Predictors of Postoperative Complications After Trimodality Therapy for Esophageal

Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013;86(5):885-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.006.

70. Wang Y-J, Xie X-F, He Y-Q, Bao T, He X-D, Li K-K, et al. Impact of perioperative decreased serum albumin level on anastomotic leakage in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy. *BMC cancer*. 2023;23(1):1212. doi: 10.1186/s12885-023-11713-5.
71. Takeda K, Umezawa R, Takahashi N, Matsushita H, Kozumi M, Ishikawa Y, et al. Impact of change in serum albumin level during and after chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. *Esophagus*. 2018;15(3):190-7. Epub 2018/06/29. doi: 10.1007/s10388-018-0612-1. PubMed PMID: 29951984.
72. Hirano Y, Konishi T, Kaneko H, Itoh H, Matsuda S, Kawakubo H, et al. Weight loss during neoadjuvant therapy and short-term outcomes after esophagectomy: a retrospective cohort study. *International journal of surgery (London, England)*. 2023;109(4):805-12. Epub 20230401. doi: 10.1097/js9.0000000000000311. PubMed PMID: 37010417; PubMed Central PMCID: PMC10389373.
73. Wang YJ, Xie XF, He YQ, Bao T, He XD, Li KK, et al. Impact of perioperative decreased serum albumin level on anastomotic leakage in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy. *BMC cancer*. 2023;23(1):1212. Epub 20231208. doi: 10.1186/s12885-023-11713-5. PubMed PMID: 38066484; PubMed Central PMCID: PMC10704756.
74. Ikeda T, Toyama S, Harada T, Noma K, Hamada M, Kitagawa T. Effectiveness of prehabilitation during neoadjuvant therapy for patients with esophageal

or gastroesophageal junction cancer: a systematic review. *Esophagus*. 2024;21(3):283-97. Epub 20240227. doi: 10.1007/s10388-024-01049-9. PubMed PMID: 38411724; PubMed Central PMCID: PMC11199248.

75. Nagata K, Tsujimoto H, Nagata H, Harada M, Ito N, Nomura S, et al. Nutritional benefit of laparoscopic jejunostomy during neoadjuvant chemotherapy for obstructing esophageal cancer. *Molecular and clinical oncology*. 2019;11(6):612-6. Epub 2019/11/07. doi: 10.3892/mco.2019.1938. PubMed PMID: 31692945; PubMed Central PMCID: PMC6826271.
76. Safran HP, Winter K, Ilson DH, Wigle D, DiPetrillo T, Haddock MG, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(2):259-69. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00718-X.
77. Yang Y, Wang C, Jiang Y, Zhou X, Wang S, Su D, et al. Different Radiation Dose of Neoadjuvant Chemoradiation for Resectable Thoracic Esophageal Squamous Carcinoma: A Randomized Phase II Clinical Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2023;117(2, Supplement):S13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.06.228>.
78. Xiao X, Cheng C, Cheng L, Shang QX, Yang YS, Zeng XX, et al. Longer Time Interval from Neoadjuvant Chemoradiation to Surgery is Associated with Poor Survival for Patients Without Clinical Complete Response in Oesophageal Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2023;30(2):886-96. Epub 2022/11/03. doi: 10.1245/s10434-022-12758-9. PubMed PMID: 36322275; PubMed Central PMCID: PMC9628481.

79. Roh S, Iannettoni MD, Keech J, Arshava EV, Swatek A, Zimmerman MB, et al. Timing of Esophagectomy after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Affects the Incidence of Anastomotic Leaks. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2019;52(1):1-8. Epub 2019/03/06. doi: 10.5090/kjtcs.2019.52.1.1. PubMed PMID: 30834211; PubMed Central PMCID: PMC6383855.
80. Singla S, Gabriel E, Alnaji R, Du W, Attwood K, Nava H, et al. Complete pathologic response is independent of the timing of esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2018;9(1):73-9. Epub 2018/03/23. doi: 10.21037/jgo.2017.09.11. PubMed PMID: 29564173; PubMed Central PMCID: PMC5848031.
81. Jin Z, Zhu K, Sun J, Zhang J, Zhang B. Minimally invasive versus open esophagectomy after neoadjuvant therapy for esophageal cancer: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):90. Epub 20230321. doi: 10.1186/s13019-023-02180-x. PubMed PMID: 36945008; PubMed Central PMCID: PMC10029261.
82. Tanishima Y, Nishikawa K, Yuda M, Ishikawa Y, Takahashi K, Tanaka Y, et al. Feasibility of enhanced recovery protocol in minimally invasive McKeown esophagectomy. *Esophagus*. 2021;18(3):537-47. doi: 10.1007/s10388-021-00823-3.
83. Prasad P, Wallace L, Navidi M, Phillips AW. Learning curves in minimally invasive esophagectomy: A systematic review and evaluation of benchmarking parameters. *Surgery*. 2022;171(5):1247-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.10.050>.

84. Halpern AL, Friedman C, Torphy RJ, Al-Musawi MH, Mitchell JD, Scott CD, et al. Conversion to open surgery during minimally invasive esophagectomy portends worse short-term outcomes: an analysis of the National Cancer Database. *Surgical endoscopy*. 2020;34(8):3470-8. doi: 10.1007/s00464-019-07124-y.
85. Zhu Z-y, Yong X, Luo R-j, Wang Y-z. Clinical analysis of minimally invasive McKeown esophagectomy in a single center by a single medical group. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. 2018;19(9):718-25. doi: 10.1631/jzus.B1800329.
86. Mu JW, Gao SG, Xue Q, Mao YS, Wang DL, Zhao J, et al. Updated experiences with minimally invasive McKeown esophagectomy for esophageal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(45):12873-81. Epub 2015/12/17. doi: 10.3748/wjg.v21.i45.12873. PubMed PMID: 26668512; PubMed Central PMCID: Pmc4671043.
87. Bona D, Lombardo F, Matsushima K, Cavalli M, Lastraioli C, Bonitta G, et al. Three-field versus two-field lymphadenectomy for esophageal squamous cell carcinoma: A long-term survival meta-analysis. *Surgery*. 2022;171(4):940-7. doi: 10.1016/j.surg.2021.08.029.
88. Li B, Zhang Y, Miao L, Ma L, Luo X, Zhang Y, et al. Esophagectomy With Three-Field Versus Two-Field Lymphadenectomy for Middle and Lower Thoracic Esophageal Cancer: Long-Term Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(2):310-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.157>.
89. Mao Y, Liu S, Han Y, Guo S, Chen C, Gao S, et al. Three-field vs two-field lymphadenectomy in thoracic ESCC patients: a multicenter randomized study (NST 1503). *J Natl Cancer Cent*. 2025;5(2):203-11. Epub 20250114.

doi: 10.1016/j.jncc.2025.01.002. PubMed PMID: 40265094; PubMed Central PMCID: PMC12010381.

90. Talsma AK, Shapiro J, Looman CWN, van Hagen P, Steyerberg EW, van der Gaast A, et al. Lymph Node Retrieval During Esophagectomy With and Without Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Prognostic and Therapeutic Impact on Survival. *Annals of surgery*. 2014;260(5):786-93. doi: 10.1097/sla.0000000000000965. PubMed PMID: 00000658-201411000-00010.
91. Robb WB, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, et al. Impact of Neoadjuvant Chemoradiation on Lymph Node Status in Esophageal Cancer: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*. 2015;261(5).
92. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(27):2796-803. Epub 2018/08/09. doi: 10.1200/jco.2018.79.1483. PubMed PMID: 30089078; PubMed Central PMCID: PMC6145832.
93. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, Hong TS, Jabbour SK, Kleinberg LR, et al. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2015;92(4):911-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.03.030>.

94. Zhao K-l, Ma J-b, Liu G, Wu K-l, Shi X-h, Jiang G-l. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Is Elective Nodal Irradiation Necessary? *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010;76(2):446-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.078>.
95. Su J, Wei S, Li W, Chen H, Li L, Xu L, et al. Clinicopathological characteristics of synchronous multiple primary early esophageal cancer and risk factors for multiple lesions. *Frontiers in oncology*. 2023;13:1219451. doi: 10.3389/fonc.2023.1219451. PubMed PMID: 37664067; PubMed Central PMCID: 10471681.
96. Petric J, Ahmed M, Navidi M, Pilcher D, Bihari S, Bulamu NB, et al. Optimal Hospital Volume to Minimize Postoperative Mortality After Esophagectomy for Cancer in Low Population Density Countries: A Binational Study of Australia and New Zealand. *World journal of surgery*. 2025;49(6):1537-45. Epub 20250417. doi: 10.1002/wjs.12595. PubMed PMID: 40246587; PubMed Central PMCID: PMC12134189.
97. Hatakenaka M, Yonezawa M, Nonoshita T, Nakamura K, Yabuuchi H, Shioyama Y, et al. Acute cardiac impairment associated with concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: magnetic resonance evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):e67-73. Epub 2012/03/01. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.018. PubMed PMID: 22365626.
98. Lund M, Alexandersson von Döbeln G, Nilsson M, Winter R, Lundell L, Tsai JA, et al. Effects on heart function of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with cancer in the esophagus or gastroesophageal junction - a prospective cohort pilot study within a randomized clinical trial. *Radiation oncology (London, England)*.

2015;10:16. Epub 2015/01/15. doi: 10.1186/s13014-014-0310-7. PubMed PMID: 25582305; PubMed Central PMCID: Pmc4331444.

99. Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE. Pulmonary complications after esophagectomy. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73(3):922-6. Epub 2002/03/20. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03584-6. PubMed PMID: 11899202.
100. Fabian T. Management of Postoperative Complications After Esophageal Resection. *The Surgical clinics of North America*. 2021;101(3):525-39. Epub 2021/05/29. doi: 10.1016/j.suc.2021.03.013. PubMed PMID: 34048771.
101. Taniyama Y, Okamoto H, Sato C, Ozawa Y, Ishida H, Unno M, et al. Prevention and management of recurrent laryngeal nerve palsy in minimally invasive esophagectomy: current status and future perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(24):7611.
102. Ogawa K, Toyozumi T, Noma K, Akashi Y, Owada Y, Hashimoto M, et al. The prognostic effect of recurrent laryngeal nerve palsy after esophagectomy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A multi-center retrospective study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2025;51(9):110151. Epub 20250513. doi: 10.1016/j.ejso.2025.110151. PubMed PMID: 40398015.
103. Zeyara A, Olanders K, Åkesson O. Recurrent laryngeal nerve monitoring in esophagectomy is easy to use and feasible in both open and minimally invasive surgery. *JTCVS Techniques*. 2025.

104. Hùng TM, Kiên NT, Kiên TT. Kết quả phẫu thuật nội soi ngực - bụng cắt thực quản điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Y học Việt Nam. 2024;537(1). doi: 10.51298/vmj.v537i1.9064.
105. Lộc NVV. Kết quả phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị trong điều trị ung thư thực quản [Luận án Tiến sĩ Y học]: Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh; 2024.
106. Zhou D, Chen D, Song P, Hu Z, Xu S, Zhu R, et al. Does neoadjuvant therapy contribute to increased risk in anastomotic leakage of esophageal cancer? A network meta-analysis. *Journal of evidence-based medicine*. 2024;17(3):559-74. doi: 10.1111/jebm.12634. PubMed PMID: 39161209.
107. Biert J, Wobbes T, Hoogenhout J, de Man B, Hendriks T. Combined preoperative irradiation and direct postoperative 5-fluorouracil without negative effects on early anastomotic healing in the rat colon. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1996;41(3):257-62. Epub 1996/12/01. doi: 10.1016/s0167-8140(96)01844-0. PubMed PMID: 9027942.
108. Ozawa S, Koyanagi K, Ninomiya Y, Yatabe K, Higuchi T. Postoperative complications of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *Annals of gastroenterological surgery*. 2020;4(2):126-34. doi: 10.1002/ags3.12315. PubMed PMID: 32258977; PubMed Central PMCID: 7105848.
109. Nishikawa K, Fujita T, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Tanishima Y, et al. Early prediction of complex benign anastomotic stricture after esophagectomy using early postoperative endoscopic findings. *Surgical endoscopy*. 2020;34(8):3460-9. doi: 10.1007/s00464-019-07123-z.

110. van Heijl M, Gooszen JA, Fockens P, Busch OR, van Lanschot JJ, van Berge Henegouwen MI. Risk factors for development of benign cervical strictures after esophagectomy. *Annals of surgery*. 2010;251(6):1064-9. Epub 2010/05/21. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181deb4b7. PubMed PMID: 20485137.
111. Williams VA, Watson TJ, Zhovtis S, Gellersen O, Raymond D, Jones C, et al. Endoscopic and symptomatic assessment of anastomotic strictures following esophagectomy and cervical esophagogastrostomy. *Surgical endoscopy*. 2008;22(6):1470-6. Epub 2007/11/21. doi: 10.1007/s00464-007-9653-6. PubMed PMID: 18027040.
112. Zhong Y, Sun R, Li W, Wang W, Che J, Ji L, et al. Risk factors for esophageal anastomotic stricture after esophagectomy: a meta-analysis. *BMC cancer*. 2024;24(1):872. doi: 10.1186/s12885-024-12625-8.
113. Tang H, Wang H, Fang Y, Zhu JY, Yin J, Shen YX, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective multicenter randomized clinical trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2023;34(2):163-72. Epub 2022/11/19. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.508. PubMed PMID: 36400384.
114. Soror T, Kho G, Zhao KL, Ismail M, Badakhshi H. Impact of pathological complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4069-76. Epub 2018/09/04. doi: 10.21037/jtd.2018.06.85. PubMed PMID: 30174850; PubMed Central PMCID: PMC6106005.

115. Klevebro F, Nilsson K, Lindblad M, Ekman S, Johansson J, Lundell L, et al. Association between time interval from neoadjuvant chemoradiotherapy to surgery and complete histological tumor response in esophageal and gastroesophageal junction cancer: a national cohort study. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2020;33(5). Epub 2019/11/05. doi: 10.1093/dote/doz078. PubMed PMID: 31676895; PubMed Central PMCID: PMC7203996.
116. Huang R-W, Chao Y-K, Wen Y-W, Chang H-K, Tseng C-K, Chan S-C, et al. Predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014;12(1):170. doi: 10.1186/1477-7819-12-170.
117. Shen J, Kong M, Yang H, Jin K, Chen Y, Fang W, et al. Pathological complete response after neoadjuvant treatment determines survival in esophageal squamous cell carcinoma patients (NEOCRTEC5010). *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(20):1516.
118. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-Term Results of a Randomized Trial of Surgery With or Without Preoperative Chemotherapy in Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(30):5062-7. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2083.
119. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3719-25. Epub 2007/08/21. doi: 10.1200/jco.2006.10.4760. PubMed PMID: 17704421.

120. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Annals of surgical oncology*. 2012;19(1):68-74. Epub 2011/09/01. doi: 10.1245/s10434-011-2049-9. PubMed PMID: 21879261.
121. Tincknell G, Bosward T, Fildes K, Batchelor H, Freeman B, Jaber M, et al. The Impact of Peri-Operative Nutritional Status on Survival in Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Curr Oncol*. 2025;32(4). Epub 20250321. doi: 10.3390/curroncol32040186. PubMed PMID: 40277743; PubMed Central PMCID: PMC12026047.
122. Hynes O, Anandavadivelan P, Gossage J, Johar AM, Lagergren J, Lagergren P. The impact of pre- and post-operative weight loss and body mass index on prognosis in patients with oesophageal cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2017;43(8):1559-65. Epub 2017/06/29. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.023. PubMed PMID: 28655483.
123. Gooszen JAH, Eshuis WJ, Blom RLG, van Dieren S, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI. The effect of preoperative body mass index on short-term outcome after esophagectomy for cancer: A nationwide propensity score-matched analysis. *Surgery*. 2022;172(1):137-44. doi: 10.1016/j.surg.2022.01.003.
124. Sugiyama K, Gordon A, Popat S, Okines A, Larkin J, Chau I. Is pathological response an adequate surrogate marker for survival in neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors? *ESMO Open*. 2025;10(2). doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104122.

125. Chen C, Huang X, Peng M, Liu W, Yu F, Wang X. Multiple primary lung cancer: a rising challenge. *Journal of Thoracic Disease*. 2019:S523-S36.
126. Qiu G, Zhang H, Wang F, Zheng Y, Wang Y. Patterns of metastasis and prognosis of elderly esophageal squamous cell carcinoma patients in stage IVB: a population-based study. *Translational Cancer Research*. 2021;10(11):4591-600.
127. Bu Z, Jiang Y, Luo S, He X, Qin H, Tang W. Weight Loss During Neoadjuvant Therapy Is Associated With Poor Response Among the Patients With Gastrointestinal Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231164016. doi: 10.1177/10732748231164016. PubMed PMID: 37071968; PubMed Central PMCID: PMC10126799.
128. Huemer F, Hecht S, Scharinger B, Schlintl V, Rinnerthaler G, Schlick K, et al. Body composition dynamics and impact on clinical outcome in gastric and gastro-esophageal junction cancer patients undergoing perioperative chemotherapy with the FLOT protocol. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2023;149(7):3051-64.
129. Burt BM, Groth SS, Sada YH, Farjah F, Cornwell L, Sugarbaker DJ, et al. Utility of Adjuvant Chemotherapy After Neoadjuvant Chemoradiation and Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Annals of surgery*. 2017;266(2):297-304. Epub 2016/08/09. doi: 10.1097/sla.0000000000001954. PubMed PMID: 27501170.
130. Lu H, Liu J-F, Rong Y, Liu X-B, Wang Y. Survival benefits of adjuvant chemotherapy for patients with residual pathologic disease after neoadjuvant chemotherapy and surgery for locally advanced esophageal

squamous cell carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2024;28(6):867-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2024.03.016>.

131. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *The New England journal of medicine*. 2021;384(13):1191-203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125. PubMed PMID: 33789008.
132. Teixeira Farinha H, Digkila A, Schizas D, Demartines N, Schäfer M, Mantziari S. Immunotherapy for Esophageal Cancer: State-of-the Art in 2021. *Cancers* [Internet]. 2022; 14(3).

PHỤ LỤC 1: PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU CHU PHẪU

1. THÔNG TIN CHUNG

HỌ VÀ TÊN: _____ NĂM SINH _____
ĐỊA CHỈ: _____ SỐ NHẬP VIỆN _____
CHIỀU CAO: _____ CÂN NẶNG: _____ BMI: _____
NGÀY NHẬP VIỆN: _____ NGÀY RA VIỆN: _____

2. THÔNG TIN LÂM SÀNG

Lý do nhập viện:

Nuốt nghẹn _____ Sụt cân _____
Nuốt đau _____ Tình cờ phát hiện _____
Khàn giọng _____ Khác _____

Tiền căn:

Hút thuốc lá: _____ Tăng huyết áp: _____ Tiểu đường: _____

3. XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN (TRƯỚC HXĐT)

- Nội soi thực quản dạ dày:
 - Cách cung răng:
 - KT bướu:
- GPB:
- CT scans ngực: T (dày thành/độ dài bướu) _____ N (kt hạch)
- CT scans bụng: N
- Siêu âm cổ
- PET/CT scan:
- EUS:
- CNHH: FEV1 _____ FVC _____
- Siêu âm tim EF:
- Albumin máu:

GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG: cT N M

4. HÓA XẠ TIỀN PHẪU

- Mở hồng tràng: CÓ _____ KHÔNG _____
- Phương pháp xạ

XẠ 3D CHÉCH TRÁI: XẠ 3D CHÉCH PHẢI: IMRT:

➤ **Biến chứng xạ**

- Nuốt đau

- Viêm da

- Chán ăn

- Tiêu chảy

- **RỐI LOẠN HUYẾT HỌC:**

✓ Giảm bạch cầu độ

✓ Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ

✓ Giảm hemoglobin độ

✓ Giảm tiểu cầu độ

- **RỐI LOẠN NGOÀI HUYẾT HỌC**

✓ Tăng AST độ

✓ Tăng ALT độ

✓ Viêm thực quản độ

✓ Viêm phổi độ

5. TRƯỚC PHẪU THUẬT

Cân nặng:

BMI:

➤ **Nội soi thực quản dạ dày:**

- Cách cung răng:

- KT bướu:

➤ **GPB:**

➤ CT scans ngực: T (dày thành/độ dài bướu) N (kt hạch)

➤ CT scans bụng: N

➤ Siêu âm cổ

➤ PET/CT scan:

➤ EUS:

➤ CNHH: FEV1 FVC

➤ Siêu âm tim EF:

➤ Albumin máu:

6. PHẪU THUẬT

➤ Phương pháp mổ:

Thì bụng Mở

Nội soi

- Thời gian mổ:
- Lượng máu mất:
- Tai biến trong cuộc mổ
- Bệnh phẩm
 - ✓ Kích thước bướu
 - ✓ Số lượng hạch:

Trung thất:

Bụng

7. HẬU PHẪU

- Thời gian nằm ICU:
- Thời gian nằm viện:
- Thời gian rút ống SIPHONAGE
- Biến chứng hậu phẫu:
 - ✓ Viêm phổi: triệu chứng CTM Hình ảnh ngày thứ:
 - ✓ Khàn tiếng: ngày thứ...
 - ✓ TDMP: ngày thứ... lượng: Xử trí:
 - ✓ TKMP: ngày thứ... độ:... Xử trí:
 - ✓ Tử vong sau mổ: ngày thứ

Nguyên nhân:

- GPB sau mổ
 - ✓ TRG:
 - ✓ N (+): Ngực:

Bụng:

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày... tháng ... năm ...

Người thu thập

PHỤ LỤC 2: PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU THEO DỐI DÀI HẠN

Tên BN:Nam Nữ

Năm sinh:

Số NV:

Số điện thoại:

Ngày mổ:/...../.....

1. Khàn tiếng sau mổ: có không

- ✓ Nội soi thanh quản:
- ✓ Có hồi phục không: có không
- ✓ Thời gian hồi phục:
- ✓ Xử trí:

2. Nuốt nghẹn khi ăn: có không

- ✓ Thời điểm bắt đầu nuốt nghẹn:
- ✓ Có hồi phục không: có không
- ✓ Xử trí:
- ✓ Số lần nong thực quản:

3. Tái phát: Không Có (ngày):/...../.....

- ✓ Vị trí
- ✓ Thời điểm
- ✓ Xử trí:

4. Di căn xa: Không Có Gan Phổi Xương Khác:

- ✓ Xử trí:

5. Theo dõi:

Sống Chết (ngày)...../...../.....

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày... tháng ... năm ...

Người thu thập

PHỤ LỤC 3: BẢN THÔNG TIN NGHIÊN CỨU DÀNH CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU VÀ BẢN CHẤP CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Kính chào Ông/Bà,

Tôi là nghiên cứu sinh trình độ Tiến sĩ chuyên ngành Ngoại khoa. Hiện tại, tôi đang tiến hành thực hiện đề tài mang tên: “*Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư thực quản giai đoạn II, III có hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ*”.

THÔNG TIN NGHIÊN CỨU

Mục đích và thông tin tiến hành nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá khả năng sống còn của phương pháp hóa xạ đồng thời trước phẫu thuật sau đó tiến hành phẫu thuật đối với ung thư thực quản. Ngoài ra chúng tôi cũng đánh giá sự an toàn của phương pháp này.

Chúng tôi sẽ tiến hành thu thập số liệu nghiên cứu từ tháng 8/2020 thông qua hình thức quan sát, phỏng vấn Ông/Bà trong thời gian 5 phút về các nội dung liên quan đến quá trình bệnh lý, triệu chứng lâm sàng, quá trình hồi phục tại các thời điểm: trước phẫu thuật, 30 ngày đầu sau phẫu thuật, các ngày đến tái khám theo lịch hẹn bệnh viện (3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm) và hồi cứu hồ sơ bệnh án của Ông/Bà tại các thời điểm đã nêu trên.

Chúng tôi hy vọng rằng kết quả của nghiên cứu này sẽ là cơ sở dữ liệu nhằm hỗ trợ, chứng minh lợi ích của phương pháp, hướng đến mục đích nâng cao khả năng sống còn và chăm sóc sức khỏe cho người bệnh.

Lợi ích mong đợi từ nghiên cứu

Trong quá trình tham gia nghiên cứu, chúng tôi sẽ giải đáp cho Ông/Bà những thắc mắc cũng như được tư vấn về các vấn đề sức khỏe có liên quan. Mặc dù không nhận được lợi ích trực tiếp nào về mặt tài chính khi tham gia nghiên cứu, nhưng sự tham gia của Ông/Bà là vô cùng quan trọng để chúng tôi có thêm nhiều thông tin về hiệu quả của phương pháp điều trị này. Điều này là tiền đề cho việc cải thiện và nâng

cao các phương pháp điều trị cho bệnh lý ung thư thực quản cũng như chăm sóc sức khỏe tốt hơn cho bệnh nhân.

Bất lợi khi tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu này hoàn toàn không mang lại bất cứ nguy hại nào đối với sức khỏe của Ông/Bà cũng như tuyệt đối không ảnh hưởng đến quá trình chẩn đoán, điều trị và chăm sóc của Ông/Bà tại Khoa ngoại ngực bụng Xạ tổng quát bệnh viện Ung bướu Hồ Chí Minh. Chúng tôi xin phép Ông/Bà tổng thời gian 30 phút để hoàn thành các nội dung thu thập số liệu nghiên cứu.

Đồng ý tham gia

Sự tham gia của Ông/Bà là hoàn toàn tự nguyện. Ông/Bà có quyền từ chối hoặc dừng tham gia ở bất cứ giai đoạn nào của nghiên cứu. Ông/Bà có quyền từ chối hoặc không trả lời bất kỳ câu hỏi nào khiến Ông/Bà không thoải mái, hoặc không muốn chia sẻ thông tin.

Bảo mật thông tin

Các thông tin Ông/Bà cung cấp và các thông tin được hồi cứu trong hồ sơ bệnh án về tình trạng bệnh, các chẩn đoán lâm sàng, kết quả cận lâm sàng cũng như thông tin phẫu thuật, hậu phẫu và quá trình tái khám đều được mã hóa, bảo mật, do nghiên cứu viên chính quản lý trong máy tính được cài mật khẩu, các phiếu thu thập dữ liệu được đựng trong tủ có khóa và chỉ phục vụ duy nhất cho mục đích nghiên cứu.

Ngoài ra, những bài viết liên quan đến kết quả nghiên cứu cũng không chứa bất kỳ thông tin cá nhân nào liên quan đến Ông/Bà.

BẢN CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

1. Dành cho người tham gia nghiên cứu

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của

Bản Thông tin nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia nghiên cứu:

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày _____ tháng _____ năm _____

Chữ ký của người làm chứng hoặc người đại diện hợp pháp (nếu áp dụng):

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày _____ tháng _____ năm _____

2. Dành cho nghiên cứu viên, người lấy chấp thuận tham gia nghiên cứu

Tôi xác nhận rằng người tình nguyện tham gia vào nghiên cứu đã đọc toàn bộ thông tin của nghiên cứu, các thông tin liên quan tới nghiên cứu cũng đã được nghiên cứu viên giải thích cặn kẽ cho người tham gia, và người tham gia nghiên cứu cũng hiểu rõ bản chất của nghiên cứu, những lợi ích và bất lợi khi tham gia nghiên cứu này.

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày _____ tháng _____ năm _____

Thông tin liên hệ

Nếu Ông/Bà cần biết thêm thông tin về nghiên cứu, xin vui lòng liên hệ:

Cám ơn Ông/Bà đã tham gia nghiên cứu này, chúng tôi rất trân trọng sự hợp tác của Ông/Bà.

PHỤ LỤC 4: DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Tên đề tài: Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư thực quản giai đoạn II, III có hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

Nghiên cứu viên: ██████████

STT	Họ và tên	Giới	Năm sinh	Số nhập viện
1	NGUYỄN VĂN S.	Nam	1958	03136/19
2	TRẦN VĂN U.	Nam	1964	14505/19
3	NGUYỄN VĂN S.	Nam	1967	37893/19
4	TRẦN THANH T.	Nam	1965	39236/19
5	LÂM VĂN D.	Nam	1969	00769/20
6	NGUYỄN VĂN H.	Nam	1967	09442/20
7	DƯƠNG ĐÌNH T.	Nam	1967	24979/20
8	HUỖNH VĂN T.	Nam	1964	41268/20
9	NGUYỄN TẤN B.	Nam	1976	41859/20
10	NGUYỄN NGỌC T.	Nam	1954	41931/20
11	VŨ ĐÌNH V.	Nam	1957	26208/20
12	TRẦN Q.	Nam	1960	27979/20
13	NGUYỄN M.	Nam	1960	25047/20
14	NGUYỄN VĂN Đ.	Nam	1962	16260/20
15	LÊ QUANG N.	Nam	1969	20421/20
16	HUỖNH VĂN N.	Nam	1966	01544/21
17	ĐỖ MẠNH H.	Nam	1958	09334/21
18	VÕ THANH N.	Nam	1962	21188/21
19	PHAN PHƯƠNG A.	Nam	1972	14678/21
20	HOÀNG CÔNG Đ.	Nam	1955	48368/21
21	HUỖNH CÔNG D.	Nam	1972	11862/22
23	TRẦN MINH T.	Nam	1967	12941/22
24	TRẦN PHƯỚC H.	Nam	1963	10528/22
25	PHẠM Đ.	Nam	1970	13640/22

STT	Họ và tên	Giới	Năm sinh	Số nhập viện
26	VŨ ĐÌNH T.	Nam	1977	03127/23
27	DƯƠNG VĂN C.	Nam	1980	34401/23
28	TRẦN NGHI T.	Nam	1957	37837/23
29	NGUYỄN VĂN C.	Nam	1964	23065/23
30	NGUYỄN VĂN L.	Nam	1973	03933/23
31	TRẦN VĂN G.	Nam	1963	06610/23
32	PHẠM QUANG H.	Nam	1954	15177/23
33	LÊ THÁI N.	Nam	1950	06610/23
34	BÙI HỒNG Đ.	Nam	1964	16888/23
35	LÊ ĐIỀN T.	Nam	1953	19307/23
36	NGUYỄN THỂ M.	Nam	1959	15500/23
37	PHẠM QUANG M.	Nam	1964	10106/23
38	NGUYỄN VĂN P.	Nam	1967	36308/23
39	DIỆP BẢO T.	Nam	1970	06567/23
40	NGUYỄN VĂN T.	Nam	1958	01551/23
41	NGÔ VĂN N.	Nam	1974	43262/23
42	TRƯƠNG THANH B.	Nam	1975	17536/23
43	ĐỖ ĐỒNG Đ.	Nam	1963	38735/23
44	LÝ ANH L.	Nam	1961	37135/24
45	NGUYỄN ĐỨC T.	Nam	1960	03219/24
46	VŨ BÁ C.	Nam	1967	26329/24
47	VŨ ĐÌNH T.	Nam	1973	06362/24
48	NGUYỄN VĂN N.	Nam	1963	42273/24
49	TRƯƠNG BÁ S	Nam	1960	23492/21
50	HỨA VĂN H.	Nam	1978	20993/22
51	NGUYỄN VĂN L.	Nam	1970	21459/21

XÁC NHẬN PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP