

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

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. Trong bối cảnh tần suất mắc UTTQ gia tăng đáng kể trong vài thập kỷ gần đây, 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 tiến triển tại chỗ hoặc tại vùng, phẫu thuật đơn thuần thường mang lại kết quả hạn chế, với tỷ lệ sống còn 5 năm hiếm khi vượt quá 20%. 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 di căn dương tính vẫn ở mức cao (khoảng 25-30%) và tỷ lệ tái phát tại chỗ hoặc tại vùng lên đến 40%. 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. 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) và Hiệp hội Ung thư nội khoa Châu Âu (ESMO) đều khuyến cáo hóa xạ đồng thời (HXĐT) tân hỗ trợ như điều trị tiêu chuẩn UTTQ giai đoạn tiến triển tại chỗ. Khuyến nghị này dựa trên kết quả của nghiên cứu CROSS, 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. 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 đã đưa ra kết quả nhất quán với nghiên cứu CROSS 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 và 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.

b. Mục tiêu nghiên cứu

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 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 cắt thực quản và nạo hạch vùng sau HXĐT tân hỗ trợ.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn II–III được điều trị bằng hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ kết hợp phẫu thuật cắt thực quản triệt để tại bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh.

Nghiên cứu sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang, thu

thập dữ liệu để đánh giá hiệu quả điều trị, đáp ứng mô học, biến chứng sau mô và các yếu tố tiên lượng liên quan đến kết quả sống còn.

d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Luận án đã đóng góp mới về mặt lý luận và thực tiễn bằng cách cung cấp bằng chứng cụ thể về hiệu quả và độ an toàn của phác đồ hóa xạ trị tân hỗ trợ 41,4Gy kết hợp Paclitaxel – Carboplatin trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn tiến triển tại Việt Nam. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR) đáng khích lệ, cải thiện rõ rệt tỷ lệ sống còn toàn bộ và sống không bệnh, đồng thời nâng cao khả năng phẫu thuật triệt để với tỷ lệ biến chứng thấp. Những phát hiện này góp phần hoàn thiện chiến lược điều trị đa mô thức và nâng cao chất lượng chăm sóc bệnh nhân ung thư thực quản trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam.

e. Bố cục của luận án

Luận án dài 127 trang, trong đó:

- Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: 2 trang.
- Tổng quan tài liệu: 33 trang.
- Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 28 trang.
- Kết quả: 29 trang.
- Bàn luận: 34 trang.
- Kết luận: 1 trang.
- Kiến nghị: 1 trang.

Luận án có 43 bảng, 26 hình, 10 biểu đồ và 132 tài liệu tham khảo (8 tiếng Việt, 114 tiếng Anh)

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học

Ung thư thực quản (UTTQ) là một trong những bệnh lý ác tính đường tiêu hóa có tỷ lệ tử vong cao, với khoảng 600.000 ca mắc mới và hơn 540.000 ca tử vong mỗi năm trên toàn cầu. Bệnh có sự phân bố địa lý không đồng đều, tập trung tại các khu vực thuộc “vành đai ung thư thực quản” như Bắc Iran, Trung Á, Trung Quốc và một số vùng ở Châu Phi và Nam Mỹ. Tại Việt Nam, theo số liệu GLOBOCAN 2022, có 3.686 ca mắc mới và 3.470 ca tử vong mỗi năm, phản ánh xu hướng gia tăng đáng lo ngại.

1.2. Phân loại mô học và đặc điểm bệnh học

Về mặt mô học, UTTQ chủ yếu gồm hai loại chính: ung thư biểu mô tế bào gai (UTBMTBG) và ung thư biểu mô tuyến (UTBMT). UTBMTBG chiếm ưu thế tại Việt Nam và nhiều nước Châu Á, thường liên quan đến các yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, uống rượu, chế độ ăn thiếu vi chất và nhiễm nấm mốc. Trong khi đó, UTBMT phổ biến hơn ở các nước phương Tây, có liên quan đến bệnh trào ngược dạ dày thực quản và Barrett thực quản.

1.3 Chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh

Việc xác định chính xác giai đoạn lâm sàng đóng vai trò then chốt trong lựa chọn chiến lược điều trị. Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như CT scan, PET/CT và siêu âm nội soi (EUS) được ứng dụng rộng rãi. CT scan là phương pháp phổ biến nhất, cung cấp thông tin về khối u nguyên phát, hạch và

di căn xa, tuy nhiên độ chính xác còn hạn chế ở giai đoạn sớm. PET/CT có giá trị cao trong phát hiện di căn tiềm ẩn, giúp điều chỉnh phác đồ điều trị ở khoảng 20–40% bệnh nhân. EUS có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong đánh giá giai đoạn T và N, nhưng phụ thuộc nhiều vào kỹ thuật viên và bị giới hạn ở những bệnh nhân có tắc nghẽn lòng thực quản.

1.4 Chiến lược điều trị theo giai đoạn

Ở giai đoạn sớm (cT1N0M0), các phương pháp nội soi như cắt niêm mạc (EMR) hoặc bóc tách dưới niêm mạc (ESD) được ưu tiên, đặc biệt khi không có yếu tố nguy cơ cao di căn hạch. Trong giai đoạn tiến triển tại chỗ (cT2–T4 hoặc cN1–3M0), phẫu thuật cắt thực quản kết hợp nạo hạch hai vùng là phương pháp điều trị triệt để, với các kỹ thuật như Ivor Lewis hoặc McKeown tùy theo vị trí khối u. Hóa xạ trị đồng thời tân hỗ trợ đã được chứng minh là cải thiện tỷ lệ cắt bỏ R0 và tăng tỷ lệ sống còn, do đó nên được xem xét cho các bệnh nhân đủ điều kiện. Đối với giai đoạn muộn, khi khối u không thể phẫu thuật hoặc đã di căn, điều trị toàn thân kết hợp chăm sóc giảm nhẹ là lựa chọn chủ đạo, nhằm kiểm soát triệu chứng và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

1.5 Cơ sở lựa chọn hóa xạ trị tân hỗ trợ

Hóa xạ trị tân hỗ trợ (HXĐT) ngày càng được công nhận là một chiến lược điều trị hiệu quả trong ung thư thực quản (UTTQ), đặc biệt đối với ung thư biểu mô tế bào gai (UTBMTBG). Mặc dù UTBMTBG và ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) có đặc điểm sinh học khác biệt, nhiều

ngiên cứu trước đây vẫn gộp chung hai nhóm này trong phân tích hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, bằng chứng hiện tại cho thấy UTBMTBG có độ nhạy cao với bức xạ, dẫn đến tỷ lệ thoái triển khối bướu tốt hơn, tăng khả năng đạt diện cắt R0 và cải thiện tiên lượng sống còn. Ngược lại, UTBMT thường đáp ứng tốt hơn với hóa trị đơn thuần mà không cần xạ trị đồng thời. Sự khác biệt này đã thúc đẩy xu hướng cá thể hóa điều trị theo mô học nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

Việc thực hiện HXĐT trước phẫu thuật giúp cải thiện tưới máu khối u, tăng hiệu quả xạ trị và phân bố thuốc hóa trị, từ đó làm giảm kích thước bướu và hạch, nâng cao khả năng cắt bỏ triệt để. Đồng thời, HXĐT giúp loại bỏ tổn thương vi thể, giảm nguy cơ tái phát tại chỗ, và cho phép đánh giá khả năng đáp ứng sinh học của khối u để tránh phẫu thuật không cần thiết. Các nghiên cứu như CROSS, NEOCRTEC5010, NEOREs và JCOG1109 đã chứng minh hiệu quả vượt trội của HXĐT về tỷ lệ sống còn, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô học (pCR), kiểm soát tại chỗ và độ an toàn phẫu thuật. Phân tích gộp từ 18 nghiên cứu với hơn 3.000 bệnh nhân UTBMTBG cho thấy HXĐT làm tăng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 5,21 lần và tỷ lệ cắt bỏ hoàn toàn 2,31 lần so với hóa trị đơn thuần, đồng thời cải thiện tỷ lệ sống còn ở các mốc 1, 3 và 5 năm. Đáng chú ý, các nghiên cứu cũng cho thấy HXĐT không làm tăng đáng kể tỷ lệ biến chứng hậu phẫu, đặc biệt là rò miệng nói,

cho thấy tính an toàn của phương pháp này trong thực hành lâm sàng.

1.6 Phẫu thuật sau hóa xạ trị tân hỗ trợ

Phẫu thuật giữ vai trò trung tâm trong chiến lược điều trị đa mô thức cho bệnh nhân UTTQ sau HXĐT. Việc lựa chọn kỹ thuật phẫu thuật phù hợp như Ivor Lewis, McKeown hay cắt thực quản xuyên cơ hoành ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng đạt R0 và mức độ nạo hạch triệt để. Dù có những lo ngại về khả năng nạo hạch không đầy đủ ở phương pháp xuyên cơ hoành, nghiên cứu CROSS vẫn ghi nhận hiệu quả tương đối khả quan, đặc biệt khi kết hợp với HXĐT. Phẫu thuật xâm lấn tối thiểu ngày càng được ưa chuộng nhờ khả năng nạo hạch tốt hơn, giảm thời gian nằm viện và cải thiện tỷ lệ sống còn, như được chứng minh trong nghiên cứu của Ising và cộng sự.

Tình trạng di căn hạch là yếu tố tiên lượng sống còn quan trọng, và việc nạo hạch đúng và đầy đủ giúp xác định chính xác giai đoạn bệnh, kiểm soát tại chỗ và cải thiện kết quả điều trị. Tuy nhiên, liệu pháp tân hỗ trợ có thể làm thay đổi phân bố hạch di căn, gây khó khăn trong phát hiện các hạch nhỏ do hiện tượng co rút mô sau điều trị. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ đáp ứng hạch vùng sau phẫu thuật phản ánh chính xác hơn hoạt động sinh học của khối u so với đáp ứng khối u nguyên phát. Mặc dù bệnh nhân đạt pCR có tiên lượng sống tốt hơn, vẫn có khoảng 6–10% tái phát, chủ yếu dưới dạng di căn xa trong vòng hai năm đầu. Ngoài ra, HXĐT có

thể gây xơ hóa và viêm dính, làm tăng nguy cơ biến chứng như rò miệng nối, đặc biệt khi nạo hạch rộng rãi. Do đó, nạo hạch chọn lọc sau HXĐT được đề xuất như một chiến lược cân bằng giữa hiệu quả điều trị và độ an toàn phẫu thuật.

Mối liên hệ giữa số lượng hạch nạo và tỷ lệ sống còn vẫn còn tranh cãi, nhưng các trung tâm lớn đã chứng minh rằng kỹ thuật McKeown kết hợp nạo hạch mở rộng không làm tăng biến chứng hay tử vong, đồng thời giúp kiểm soát bệnh tốt hơn. Những dữ liệu này cho thấy rằng việc đánh giá hiệu quả điều trị sau HXĐT cần xem xét toàn diện cả đáp ứng mô học và đáp ứng hạch vùng để đưa ra chiến lược điều trị tối ưu cho từng bệnh nhân.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo dạng mô tả loạt ca, theo dõi dọc, nhằm đánh giá kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân ung thư thực quản đoạn ngực có mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào gai (UTBMTBG), được phẫu thuật cắt thực quản và nạo hạch sau hóa xạ trị tân hỗ trợ (HXĐT). Đối tượng nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân có khối u nằm tại đoạn 1/3 giữa đến 1/3 dưới của thực quản, xác định qua hình ảnh CT ngực–bụng theo phân loại vị trí bướu của AJCC phiên bản thứ 8. Tất cả bệnh nhân đều ở giai đoạn II–III, được hội chẩn liên chuyên khoa xác định có khả năng phẫu thuật triệt để. Các

tiêu chuẩn nhận vào bao gồm chỉ số hiệu năng Karnofsky (KPS) ≥ 70 , dự trữ tủy đầy đủ (bạch cầu $> 4.000/\text{mm}^3$, bạch cầu đa nhân trung tính $> 2.000/\text{mm}^3$, hemoglobin $> 10 \text{ g/dL}$, tiểu cầu $> 100.000/\text{L}$), chức năng gan thận bình thường (creatinine $\leq 120 \mu\text{mol/L}$, bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ lần giới hạn trên), chức năng tim mạch ổn định (EF $> 50\%$, không bất thường trên điện tâm đồ), và chức năng hô hấp đảm bảo (FEV1 và FVC $> 70\%$). Tiêu chuẩn loại trừ gồm bệnh nhân có tiền sử mắc thêm một loại ung thư khác ngoài thực quản hoặc đã từng hóa trị/xạ trị vào vùng lồng ngực trước đó.

2.2. Cỡ mẫu và phương pháp nghiên cứu

Cỡ mẫu được xác định dựa trên số lượng bệnh nhân đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn chọn mẫu trong khoảng thời gian nghiên cứu. Tất cả các trường hợp được thu thập liên tục và đầy đủ trong giai đoạn thực hiện nghiên cứu. Các đặc điểm liên quan đến người bệnh, đặc điểm khối bướu nguyên phát và đặc điểm điều trị là các biến số chính được thu thập. Bên cạnh các biến số chính, các biến số phụ thuộc sẽ được thống kê thành ba nhóm số liệu chính để đáp ứng 3 mục tiêu chính của nghiên cứu.

2.3 Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, đánh giá mức độ nuốt nghẹn và tình trạng dinh dưỡng. Các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm: tổng phân tích tế bào máu, chức năng gan thận, điện tim, siêu âm tim, chức năng hô hấp và các xét nghiệm sinh hóa máu. Nội soi thực quản – dạ dày được thực

hiện để xác định vị trí và hình thái khối u, đồng thời sinh thiết để chẩn đoán mô học. Nếu khối u nằm sát carina, nội soi khí phế quản sẽ được chỉ định.

Chẩn đoán hình ảnh bao gồm CT scan cổ-ngực-bụng để đánh giá giai đoạn bệnh, mức độ xâm lấn và di căn. PET/CT và siêu âm nội soi (EUS) có thể được thực hiện tùy theo điều kiện kinh tế của bệnh nhân. Giai đoạn bệnh được xác định theo AJCC phiên bản thứ 8 (2017). Hội đồng đa chuyên khoa sẽ đánh giá khả năng phẫu thuật và đề xuất kế hoạch điều trị. Bệnh nhân được giải thích kỹ về lợi ích và nguy cơ của hóa xạ trị tân hỗ trợ (HXĐT) và phẫu thuật. Nếu đồng ý, bệnh nhân sẽ được chuyển sang khoa Xạ trị tổng quát để bắt đầu HXĐT.

Trước khi hóa xạ trị, bệnh nhân có nuốt nghẹn độ 2 trở lên sẽ được mở hồng tràng ra da để nuôi ăn. Khám và tư vấn dinh dưỡng được thực hiện nhằm đảm bảo chế độ ăn phù hợp. Bệnh nhân được tư vấn lựa chọn giữa xạ trị 3D và IMRT tùy theo điều kiện kinh tế. CT scan mô phỏng được thực hiện để lập kế hoạch xạ trị, sử dụng bàn cố định Wingboard và đệm hút chân không. Bệnh nhân nằm ngửa, tay đưa lên đầu, chân thẳng hoặc kê gối để tạo tư thế thoải mái. CT scan vùng cổ, ngực và bụng trên được thực hiện với lát cắt 2,5–5 mm.

Thể tích xạ trị được xác định gồm: GTV (bướu và hạch đại thể), CTV (mở rộng GTV thêm 4 cm trên-dưới và 1 cm xung quanh), và PTV (CTV cộng thêm 0,5–0,7 cm). Các nhóm hạch dự phòng được vẽ tùy theo vị trí bướu, cân nhắc giữa

lợi ích và nguy cơ. Cơ quan lành như phổi, tim, tủy sống, gan, thận được xác định để bảo vệ trong quá trình xạ trị.

Phác đồ xạ trị gồm 41,4 Gy chia thành 23 phân liều (1,8 Gy/lần), thực hiện 5 ngày/tuần. Hóa trị đồng thời được thực hiện vào các ngày xạ thứ 1, 6, 11, 16 và 21 với Carboplatin (AUC = 2 mg/ml/phút) và Paclitaxel (50 mg/m²). Thuốc chống nôn gồm Dexamethasone, Dimedrol, Ranitidine và Ondansetron. Trước mỗi tuần hóa trị, bệnh nhân được xét nghiệm máu và chức năng gan thận. Hóa trị sẽ tạm ngưng nếu có độc tính vượt ngưỡng cho phép và tiếp tục khi hồi phục.

Bệnh nhân được thăm khám hàng tuần để phát hiện độc tính cấp, theo dõi cân nặng và chế độ dinh dưỡng. Nếu có sụt cân hoặc thay đổi dinh dưỡng, chuyên gia dinh dưỡng sẽ tư vấn thực đơn phù hợp. Sau khi kết thúc HXĐT, bệnh nhân được chuyển về khoa Ngoại Ngực Bụng để đánh giá đáp ứng bằng nội soi và CT scan, từ đó lên lịch phẫu thuật cắt thực quản.

2.4 Phương pháp phân tích số liệu

Dữ liệu được thu thập, mã hóa bằng Excel và phân tích bằng STATA 20.0. Phân phối biến số được kiểm tra bằng phép Shapiro-Wilk. Số liệu được trình bày dưới dạng tỷ lệ, trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị – tứ phân vị tùy loại biến. Các phép kiểm T-test, Mann-Whitney U, Chi bình phương và Fisher's test được sử dụng phù hợp với đặc điểm dữ liệu. Phân tích sống còn bằng Kaplan-Meier, hồi quy Logistic và hồi quy Cox; kết quả có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

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. Còn lại 51 bệnh nhân (chiếm 85%) thỏa tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

a. Đặc điểm chung

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Tuổi trung bình của bệnh nhân là $57 \pm 6,7$ tuổi (dao động từ 44–73 tuổi), tất cả đều là nam giới. Nuốt nghẹn là lý do nhập viện phổ biến nhất (78,4%), trong đó nuốt nghẹn độ 1 chiếm 49%, độ 2 chiếm 19,6% và độ 3 chiếm 11,8%. Có 7,8% bệnh nhân được phát hiện tình cờ qua khám sức khỏe. Hơn một nửa bệnh nhân (58,8%) có sụt cân, trong đó 9,8% sụt cân nghiêm trọng ($>10\%$). Thói quen hút thuốc lá chiếm 70,6% và uống rượu chiếm 45,1%. Tăng huyết áp là bệnh nền phổ biến nhất (27,5%), một số ít có bệnh lý gan, COPD, lao phổi hoặc tiểu đường.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bướu nguyên phát

Chiều dài bướu trung bình là $4,6 \pm 1,6$ cm (1–8,5 cm), vị trí chủ yếu ở thực quản 1/3 ngực dưới (52,9%). Độ biệt hóa

trung bình (Grad 2) chiếm 78,4%. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn T3 (86,3%), với 51% có hạch dương tính (N1: 41,2%, N2: 9,8%). Giai đoạn bệnh phổ biến nhất là giai đoạn II (58,8%)

3.1.3 Đặc điểm hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ

64,7% bệnh nhân được xạ trị bằng IMRT; 90,2% hoàn tất đủ 5 chu kỳ hóa trị. Độc tính huyết học độ 3 ghi nhận ở 9,8%, không có độc tính ngoài huyết học nặng. Sau điều trị, 60,8% tăng hoặc giữ cân; nhóm mở hồng tràng có tỷ lệ giảm cân cao hơn ($p = 0,012$). Albumin và BMI giảm nhẹ có ý nghĩa thống kê

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

Tất cả bệnh nhân cải thiện nuốt nghẹn. Nội soi ghi nhận đáp ứng hoàn toàn ở 37,3%, CT chỉ 11,8%; độ tương hợp thấp ($Kappa = 0,26$). Có 5,9% bệnh nhân tiến triển do di căn hạch cổ.

3.1.5. Đặc điểm phẫu thuật sau hóa xạ trị tân hỗ trợ

Thời gian từ kết thúc HXĐT đến phẫu thuật trung bình là 64 ngày; 66,7% bệnh nhân được phẫu thuật nội soi hoàn toàn thì ngực. Tỷ lệ chuyển sang mổ mở thấp (4%) và được kiểm soát tốt. Tất cả bệnh nhân được nạo hạch ngực–bụng, riêng 3 trường hợp có di căn hạch cổ được nạo hạch 3 vùng. Thời

gian phẫu thuật trung bình 316 phút, lượng máu mất trung bình 210 ml, thời gian nằm viện trung bình 13 ngày.

3.1.6 Biến chứng sau phẫu thuật

Viêm phổi xảy ra ở 7 bệnh nhân (13,7%), 1 ca tử vong do suy hô hấp. Rò miệng nối gặp ở 9 bệnh nhân, 1 ca biến chứng áp xe trung thất. Hẹp miệng nối xảy ra ở 14%, không có yếu tố nguy cơ rõ ràng. Khàn tiếng gặp ở 16 bệnh nhân, đa số hồi phục, không có yếu tố dự báo độc lập. Có 1 trường hợp tử vong trong 30 ngày sau phẫu thuật do suy hô hấp.

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

3.2.1. Đánh giá đáp ứng bướu

Tất cả 51 bệnh nhân đều đạt diện cắt âm tính, trong đó 1 ca có tổn thương thứ hai cách diện cắt >5 mm. Đáp ứng mô học được phân loại theo Mandard. Có 58,8% bệnh nhân đạt đáp ứng vi thể hoàn toàn tại bướu, trong khi 11,8% đáp ứng kém. Đáp ứng đại thể không phản ánh chính xác đáp ứng vi thể: 26,3% bệnh nhân có bướu vi thể dù đại thể sạch, và ngược lại, 50% bệnh nhân có sang thương đại thể vẫn đạt đáp ứng vi thể hoàn toàn.

3.2.2. Đánh giá đáp ứng hạch

Trung bình số hạch nạo vét là 21 ± 7 , gồm trung thất (12 ± 4), bụng (9 ± 4), cổ ($15,7 \pm 10$). Có 68,6% bệnh nhân đáp

ứng hoàn toàn tại hạch. Tỷ lệ di căn hạch: N1 (21,5%), N2 (5,9%), N3 (4%). Sau HXĐT, 37,3% bệnh nhân giảm giai đoạn hạch về N0, trong khi 11 bệnh nhân tăng giai đoạn hạch, cho thấy biến động đáng kể sau điều trị.

3.2.3. Đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR)

Tỷ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn sau phẫu thuật đạt 45,1% (23 bệnh nhân). Tuy nhiên, 13,7% bệnh nhân vẫn có di căn hạch dù bướu tại chỗ đã đáp ứng hoàn toàn, cho thấy cần đánh giá cả bướu và hạch để xác định hiệu quả điều trị.

3.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến pCR

Phân tích đơn biến và hồi quy logistic đa biến không xác định được yếu tố lâm sàng nào có ý nghĩa thống kê trong việc dự đoán pCR. Các biến như tuổi, BMI, vị trí bướu, giai đoạn bệnh, kỹ thuật xạ trị và thời gian từ kết thúc HXĐT đến phẫu thuật đều không liên quan đáng kể đến khả năng đáp ứng mô học hoàn toàn.

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

3.3.1. Tỷ lệ sống còn toàn bộ

Thời gian theo dõi trung vị là 31 tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 2 và 3 năm lần lượt là 89,9% và 72,5%. Phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy chỉ có đáp ứng mô học hoàn toàn (pCR) là yếu tố tiên lượng độc lập, giúp giảm nguy cơ tử

vong đáng kể (HR = 0,18; p = 0,025). Các yếu tố khác như BMI và chiều dài bước ≥ 5 cm có xu hướng ảnh hưởng nhưng không đạt ý nghĩa thống kê.

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

Tỷ lệ sống không bệnh sau 1, 2 và 3 năm lần lượt là 79,6%, 72,7% và 72,7%. Trong thời gian theo dõi, có 12 bệnh nhân (23,5%) tái phát di căn xa, chủ yếu là di căn đơn độc (75%) và xảy ra sớm trong vòng 12 tháng (83%). Không ghi nhận trường hợp tái phát tại chỗ, cho thấy hiệu quả kiểm soát tại vùng tốt sau điều trị.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm giai đoạn bệnh

Nghiên cứu lựa chọn bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn II–III, chủ yếu thuộc nhóm cT2–T3. Tỷ lệ cT3 chiếm đa số (86,3%), phản ánh xu hướng phát hiện bệnh ở giai đoạn tiến triển. Một số nghiên cứu khác có tỷ lệ bệnh nhân cT4 cao hơn, cho thấy sự khác biệt trong tiêu chí chọn mẫu.

Về đánh giá hạch, CT scan và PET/CT được sử dụng nhưng độ chính xác còn hạn chế. Trong nghiên cứu này, 100% bệnh nhân được đánh giá bằng CT, 56,9% có thêm PET/CT. Tỷ lệ bệnh nhân cN0 là 49%, cao hơn một số nghiên cứu trong nước. Không ghi nhận cN3. Những trường hợp cN1–2 có hạch lớn, vỡ vỏ bao được hội chẩn

đánh giá không thể phẫu thuật sẽ chuyển sang hóa xạ trị triệt để.

Tóm lại, nghiên cứu chỉ chọn bệnh nhân có khả năng phẫu thuật ngay từ đầu, không nhằm mục tiêu chuyển sang phẫu thuật sau điều trị tân hỗ trợ. Việc phân giai đoạn lâm sàng không chính xác, đặc biệt ở nhóm T2N0, có thể ảnh hưởng đến lựa chọn điều trị và tiên lượng sống còn. Tranh luận vẫn tồn tại về việc có nên áp dụng liệu pháp tân hỗ trợ cho nhóm T2 do tỷ lệ di căn hạch cao, hay nên phẫu thuật trước và điều trị bổ sung sau.

4.1.5. Đặc điểm của HXĐT tân hỗ trợ

4.1.5.1. Thay đổi chức năng hô hấp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các chỉ số FEV1 và FVC không thay đổi đáng kể sau HXĐT, cho thấy chức năng hô hấp không bị suy giảm nghiêm trọng. Tuy nhiên, việc không đánh giá DLCO có thể hạn chế khả năng tiên lượng biến chứng hô hấp liên quan đến trao đổi khí. Về kỹ thuật xạ, 64,7% bệnh nhân được xạ trị bằng IMRT, còn lại bằng kỹ thuật 3D. Kết quả cho thấy kỹ thuật xạ không ảnh hưởng đến tỷ lệ viêm phổi hậu phẫu, và việc lựa chọn kỹ thuật phụ thuộc vào thể tích và liều xạ lên cơ quan lành.

4.1.5.2. Tình trạng dinh dưỡng

Có 1/3 bệnh nhân sụt cân sau điều trị nhưng không thay đổi nhóm BMI; nồng độ albumin trung bình giảm rõ rệt. Sụt cân được xem là dấu hiệu phản ánh suy giảm albumin tốt hơn BMI. Chúng tôi mở hồng tràng cho bệnh nhân nuốt nghẹn độ ≥ 2 trước HXĐT. Tuy nhiên, nhóm mở hồng tràng có tỷ lệ sụt cân cao hơn (21,6% so với 17,6%) và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại bước thấp hơn (50% so với 62,9%), cho thấy tình trạng tắc nghẽn ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và hồi phục dinh dưỡng.

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

Nghiên cứu sử dụng phác đồ 41,4 Gy/23 phân liều, không ghi nhận viêm thực quản độ 3 trở lên. Có 5 bệnh nhân (9,8%) gặp độc tính huyết học độ 3 (giảm bạch cầu), phải tạm ngưng 1–2 chu kỳ hóa trị. Mức độ tác dụng phụ nằm trong giới hạn kiểm soát, không ghi nhận tử vong liên quan điều trị, cho thấy 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

Thời gian chờ phẫu thuật trung bình là 64 ngày (40–97 ngày). Khi phân nhóm theo mốc 8 và 10 tuần, không ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ sống còn toàn bộ, đáp ứng mô học hoàn toàn, thời gian phẫu thuật hay biến chứng sau mổ. Kết quả cho thấy thời gian chờ phẫu thuật trong khoảng này không ảnh hưởng đáng kể đến kết quả điều trị.

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

4.2.1. Thời gian phẫu thuật

Tất cả bệnh nhân đều được phẫu thuật nội soi thì ngực nhằm giảm sang chấn và biến chứng. Thời gian trung bình là 316 phút (235–480 phút), không khác biệt đáng kể giữa nhóm mổ mở và nội soi vùng bụng. Tỷ lệ chuyển mổ mở là 4%, cho thấy tính khả thi của MIE ngay cả với bước vị trí 1/3 giữa. Phù nề và xơ hóa sau HXĐT vẫn là thách thức kỹ thuật. Nạo hạch chọn lọc giúp rút ngắn thời gian mổ so với các phác đồ thường quy.

4.2.2. Phương pháp nạo hạch

Nạo hạch cổ được thực hiện có chọn lọc dựa trên hình ảnh nghi ngờ, ghi nhận 3 ca di căn hạch cổ sau HXĐT, dù bước nằm ở 1/3 ngực dưới và hạch ngoài trường chiếu. Điều này cho thấy hiệu quả HXĐT có thể khác biệt giữa các vùng hạch. Nạo hạch ba vùng có thể cải thiện sống còn nhưng tăng nguy cơ biến chứng, cần cá nhân hóa chỉ định.

4.2.3. Số lượng hạch nạo

Số lượng hạch nạo tương đương nghiên cứu CROSS, thấp hơn Nhật Bản do khác biệt kỹ thuật và xạ trị tân hỗ trợ. Có 29,2% bệnh nhân phát hiện di căn hạch sau mổ, trong đó 9 ca không nghi ngờ trước điều trị, phản ánh giới hạn của hình

ảnh học. Dù xạ trị giúp giảm di căn, phẫu thuật nạo hạch vẫn đóng vai trò thiết yếu.

4.2.4. Diện cắt phẫu thuật

Tỷ lệ diện cắt R0 đạt 100%. Một trường hợp phát hiện sang thương thứ hai cách bờ diện cắt 5mm, không được chẩn đoán trước điều trị, tiến triển di căn hạch cổ và phổi sau 8 tháng, phản ánh tiên lượng xấu của ung thư đồng thời.

4.2.5. Biến chứng sau phẫu thuật

Tử vong chu phẫu ghi nhận 1 ca do suy hô hấp cấp (FEV1 <70%), phù hợp với trung tâm có >20 ca/năm. Không ghi nhận biến chứng tim liên quan liều xạ. Biến chứng phổi xảy ra ở 16,7%, thấp hơn thử nghiệm CROSS (46%). Kỹ thuật xạ IMRT áp dụng ở 64,7% bệnh nhân, không ảnh hưởng đến tỷ lệ viêm phổi. Khàn tiếng sau mổ được dùng để đánh giá gián tiếp RLNP, hầu hết hồi phục trong 2 tuần đến 3 tháng, chỉ 1 ca RLNP vĩnh viễn. Tỷ lệ RLNP thấp, có thể do kỹ thuật phẫu thuật và kiểm soát mức độ nạo hạch. Rò miệng nổi xảy ra ở 17,7%, thấp hơn CROSS (22%). Phương pháp nối bên–bên bằng ghim thẳng cho kết quả tốt (0/10 ca rò), so với nối tay (33,3%) và nối tận–bên bằng ghim tròn (20%). Kỹ thuật nối bên–bên có tiềm năng giảm rò, cần nghiên cứu thêm. Có 7 ca nuốt khó sau mổ, liên quan đến rò và xơ hóa miệng nối, phản ánh nguy cơ hẹp miệng nối sau rò.

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

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô học (pCR) trong nghiên cứu đạt 58,8%, tương đương với các nghiên cứu sử dụng cùng phác đồ HXĐT. Dù phân tích chưa tìm thấy yếu tố lâm sàng nào dự đoán pCR có ý nghĩa thống kê, kết quả vẫn cho thấy pCR là yếu tố quan trọng cải thiện sống còn, đặc biệt khi không kèm di căn hạch.

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

HXĐT tân hỗ trợ kết hợp phẫu thuật giúp tăng tỷ lệ R0 và cải thiện sống còn. Tỷ lệ sống còn sau 2–3 năm tương đương các nghiên cứu trong nước. Phân tích đa biến cho thấy pCR là yếu tố tiên lượng độc lập mạnh nhất. BMI cao trước điều trị cũng liên quan đến giảm nguy cơ tử vong (HR = 0,43; p = 0,007). Các yếu tố như TRG và tình trạng hạch mắt ý nghĩa khi đưa vào mô hình cùng pCR, cho thấy pCR phản ánh toàn diện hiệu quả điều trị.

4.4.2 Tỷ lệ tái phát/di căn xa

Trong nghiên cứu của chúng tôi, di căn xa xảy ra chủ yếu trong năm đầu sau phẫu thuật, với phổi là vị trí di căn phổ biến nhất (50%), tiếp theo là gan (16,7%) và di căn đa cơ quan (25%). Tình trạng không đạt pCR và sụt cân $\geq 10\%$ là hai yếu tố liên quan đến nguy cơ di căn cao, đặc biệt nhóm

không-pCR có tỷ lệ di căn xa lên tới 47,9% so với 4,5% ở nhóm pCR. Phân tích đa biến cho thấy di căn hạch sau mổ là yếu tố tiên lượng độc lập, và hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật có thể cải thiện sống còn ở nhóm này. Liệu pháp miễn dịch, đặc biệt với nivolumab, đang cho thấy tiềm năng rõ rệt trong việc kéo dài thời gian sống không bệnh, mở ra hướng điều trị mới cho bệnh nhân không đạt pCR.

CHƯƠNG 5: 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:

- 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.
- 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 trước và hạch sau hóa xạ đồng thời tân hỗ trợ là 45,1%.

- 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

