

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN ĐỨC LỢI

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ HÓA XẠ
TRỊ ĐỒNG THỜI VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN
LƯỢNG UNG THƯ BIỂU MÔ THỰC QUẢN
GIAI ĐOẠN III, IV TẠI BỆNH VIỆN K**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số : 62720149

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI 2015

WORKS TO BE COMPLETED IN HANOI MEDICAL UNIVERSITY

**The scientific guidancer: 1. PROF, DR Bui Dieu
2. DR Nguyen Huu Thoi**

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis will be protected from the Council put a PhD-level meeting at the School of Hanoi Medical University.

In time hour date 2015

You can learn about the thesis in:

- Viet Nam National Library
- Hanoi Medical University Library
- Central Medical Information Library

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN ĐỨC LỢI

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ HÓA XẠ
TRỊ ĐỒNG THỜI VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN
LƯỢNG UNG THƯ BIỂU MÔ THỰC QUẢN
GIAI ĐOẠN III, IV TẠI BỆNH VIỆN K**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số : 62720149

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI 2015

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS Bùi Diệu
2. TS Nguyễn Hữu Thọ**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2015

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện Thông tin Y học Trung ương

CHỮ VIẾT TẮT

AJCC(American Joint Committee on Cancer)	Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ
BN	Bệnh nhân
BT	Bình thường
CF	Cisplatin- Fluorouracin
CLVT	Chụp cắt lớp vi tính
CRT(Concurrent Chemoradiation Therapy)	Hóa xạ trị đồng thời
CS	Cộng sự
PET – CT	Chụp cắt lớp phát bức xạ Positron
ĐM	Động mạch
ĐMC	Động mạch chủ
ĐƯ	Đáp ứng
ĐUHT (Đáp ứng hoàn toàn)	Complete response
ĐUMP (Đáp ứng một phần)	Partial response
GPBL	Giải phẫu bệnh lý
Gy	Gray (Đơn vị tính liều xạ)
HC	Hóa chất
HST	Huyết sắc tố
HXT	Hóa xạ trị
IGRT (Image Guided Radiation Therapy)	Xạ trị dưới hướng dẫn của hình ảnh
IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)	Xạ trị điều biến liều
KĐƯ	Không đáp ứng
KPS (Karnofsky)	Chỉ số toàn trạng
M (Metastasis)	Di căn
MBH	Mô bệnh học
MRI	Chụp cộng hưởng từ
N (Lymph nodes)	Hạch
NS	Nội soi
PT	Phẫu thuật
SÂ-NS	Siêu âm nội soi
T (Tumor)	Khối u
TB	Tế bào
TK	Thần kinh
TMC	Tĩnh mạch chủ

TNM	Phân loại giai đoạn TNM
UICC	Hiệp hội Quốc tế phòng chống Ung thư
UT	Ung thư
UTBM	Ung thư biểu mô
UTTQ	Ung thư thực quản
WHO (World Health Organization)	Tổ chức Y tế thế giới
XQ	Chụp X Quang
XT	Xạ trị

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Lý do chọn đề tài:

Ung thư thực quản đứng thứ 9 trong các bệnh ác tính, phổ biến nhất trên thế giới và đứng thứ 3 trong các ung thư đường tiêu hóa sau ung thư đại trực tràng và dạ dày. Tỷ lệ mắc ung thư thực quản cao được ghi nhận ở miền bắc Trung Quốc, Nhật là 6-14/100000 dân, đặc biệt tỷ lệ này rất cao ở Iran là 184/100000 dân. Còn tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư của Nguyễn Bá Đức và CS trong giai đoạn 2001-2003 tỷ lệ mắc ung thư thực quản tại Hà nội ở nam là 8,7/100000 dân và ở nữ là 1,7/100000, giai đoạn 2010 tỷ lệ mắc ung thư thực quản ở nam giới là 9,9/100000 dân, bệnh xếp thứ 5 trong 10 bệnh ung thư phổ biến. Nam giới mắc nhiều hơn nữ và tuổi thường gặp từ 50-60 tuổi. Các biểu hiện lâm sàng hay gặp là nuốt nghẹn, đau ngực, gầy sút cân. Khi có các dấu hiệu này bệnh thường ở giai đoạn muộn và kết quả điều trị thấp. Theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình bệnh ở giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ 60,6%

Điều trị ung thư thực quản chủ yếu phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và thể trạng của bệnh nhân. Ở giai đoạn muộn bệnh tiến triển và di căn xa phối hợp hoá xạ trị đồng thời đang được xem là xu thế chung trong phác đồ điều trị ung thư thực quản trên thế giới. Theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình tỷ lệ sống 2 năm sau xạ trị đơn thuần là 9,33%, theo báo cáo của Stahl và cs tỷ lệ sống 3 năm sau điều trị phối hợp hoá xạ đồng thời cho bệnh nhân ở giai đoạn III là 32%. Như vậy nhận thấy rằng có hiệu quả cao trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn muộn bằng phối hợp hoá xạ trị đồng thời.

Có nhiều phác đồ hoá chất khác nhau phối hợp với xạ trị trong điều trị ung thư thực quản. Chúng tôi lựa chọn phác đồ Cisplatin- 5 Fluorouracil để điều trị cho bệnh nhân, vì đây là phác đồ rẽ tiền, phổ biến, thực hiện đơn giản, ít tác dụng phụ và đem lại hiệu quả.

Ở Việt Nam hiện nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của điều trị phối hợp hoá xạ đồng thời cho bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn muộn. Vậy chúng tôi tiến hành đề tài **“Đánh giá hiệu quả phác đồ hoá 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”** .

2. Mục tiêu của đề tài:

1. **Đánh giá hiệu quả và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ phối hợp hoá xạ trị đồng thời trong điều trị ung thư thực quản.**

2. **Đánh giá một số yếu tố tiên lượng trong điều trị ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III,IV tại bệnh viện K .**

3. Những đóng góp của luận án:

- Khẳng định vai trò và hiệu quả của phác đồ điều trị hoá xạ trị đồng thời phác đồ CF và tia xạ tổng liều 60Gy cho BN UTTQ giai đoạn III, IVa. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 31,1 %; đáp ứng một phần 53,8 %; không đáp ứng 12,9 %; tiến triển 2,2 %. Đáp ứng hoàn toàn T3 (21,9 %), T4 (9,1 %); đáp ứng một phần T3 (22,7 %), T4 (31,1 %); đáp ứng hoàn toàn giai đoạn III (30,3 %), IV (0,8 %); đáp ứng một phần của giai đoạn III (45,5 %), IV (8,3 %). Đáp ứng hoàn toàn ở độ 2 MBH: 28,8%; đáp ứng một phần 47%; đáp ứng hoàn toàn ở độ 3 MBH: 2,3%; đáp ứng một phần 6,8%

- Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ

+ Độc tính trên hệ huyết học do hoá chất rất ít, chủ yếu độ 1.

+ Các biến chứng do tia xạ viêm thực quản, hẹp thực quản ở độ 1

- Một số yếu tố tiên lượng: Đánh giá qua thời gian sống thêm, tái phát và di căn:

* Thời gian sống thêm: Sống thêm toàn bộ sau 12 tháng: 92,7 %, 18 tháng: 67,6 % , 24 tháng: 48,2 % , 36 tháng: 30 %; thời gian sống trung bình là 23,9 tháng; Thời gian sống thêm theo kích thước u: 24 tháng, 36 tháng với nhóm kích thước $u > 5\text{cm}$: 30,3 %; 9% và nhóm kích thước $u \leq 5\text{cm}$: 54,1 %; 37 % ($P = 0,003$); Sống thêm theo giai đoạn bệnh: 24 tháng, 36 tháng ở GD III: 50,6 %; 33,3 % và ở GD IV: 35,1 %; 11,7 % ($P = 0,05$); Sống thêm sau khi kết thúc điều trị: 24 tháng, 36 tháng ở nhóm đáp ứng hoàn toàn: 86,7%; 70,5% và nhóm đáp ứng một phần: 40,1 %; 11,6 % ($P < 0,001$); Sống thêm theo độ mô bệnh học: 24 tháng, 36 tháng với độ 2: 51 %, 33,2 % và độ 3: 31,9%, 10,6 % ($P = 0,01$)

* Tái phát, di căn: Tái phát tại u 1,5%; tại hạch 1,5%; Di căn gan 3 %; phổi 3,8 %; xương 4,5 %; Nguyên nhân tử vong thường gặp là do suy kiệt 46,5 %, nôn ra máu và vỡ u là 30,9 %.

- Thời gian di căn > 7 tháng 81,2 %

4. Cấu trúc của luận án: Luận án gồm 113 trang với 4 chương chính

- Đặt vấn đề (2 trang)

- Chương 1 Tổng quan (30 trang)

- Chương 2 : Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (14 trang)

- Chương 3: Kết quả nghiên cứu (30 trang)

- Chương 4: Bàn luận (27 trang)

- Kết luận: (2 trang) ; Kiến nghị (1 trang)

Luận án có 43 bảng, 15 biểu đồ và 10 hình, 116 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt, tiếng Anh và tiếng Pháp)

CHƯƠNG 1:TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Giải phẫu thực quản

1.2. Chẩn đoán :

1.2.1 Triệu chứng lâm sàng ung thư thực quản:

1.2.2 Các thăm dò cận lâm sàng:

1.2.3. **Chẩn đoán giai đoạn:** Theo hiệp hội quốc tế chống ung thư (UICC) năm 2004

1.3. Điều trị Ung thư thực quản:

1.3.1. Nhóm bệnh có thể điều trị bằng phẫu thuật:

Chỉ định:Tồn thương tại chỗ không lan ra tổ chức xung quanh và chưa di căn xa (T1- T2 N0- 1, T3 N0, Mo)

1.3.2. Nhóm bệnh điều trị không bằng phẫu thuật

***Chỉ định :** Những trường hợp có thể mổ được nhưng chống chỉ định phẫu thuật và khối u tiến triển, di căn: Giai đoạn III.IV

* Phương pháp

+ Hoá trị tân bổ trợ + xạ trị hoặc hoá trị đơn thuần.

+ Xạ hoá trị đồng thời hoặc xạ trị đơn thuần

1.3.2.1. Xạ trị ung thư thực quản:

* Liều lượng:

+ Xạ trị triệt căn: Liều xạ tại u 55-70 Gy

+ Xạ trị triệu chứng: Liều xạ tại u 40-50 Gy

+ Xạ trị hậu phẫu: 50 Gy nếu chưa tia tiền phẫu, 20 Gy nếu bổ sung tiền phẫu.

+ Xạ trị tiền phẫu: 45 Gy

+ Hoá xạ trị đồng thời: liều từ 50- 60 Gy.

1.3.2.2. Hóa trị ung thư thực quản:

- Hóa xạ trị đồng thời :

- Hóa trị liệu tân bổ trợ:

* Các phác đồ hoá trị liệu ung thư thực quản:

+ Phác đồ CF:

- Cisplatin: 75 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch ngày 1.

- 5FU: 1000mg/m² diện tích cơ thể, truyền TM ngày 2-5.

+ Ngoài ra còn một số phác đồ khác trong điều trị hoá xạ đồng thời:

- Phác đồ Pallitaxel kết hợp Cisplatin, Phác đồ Irinotecan, Phác đồ ECX, Phác đồ ECF, Phác đồ EOX

1.4. Một số yếu tố tiên lượng: Giai đoạn bệnh; Chiều dài khối u; Xâm lấn chu vi khối u; Tuổi; Giới; Vị trí u

1.5. Một số nghiên cứu trong nước và ngoài nước về hoá xạ trị đồng thời trong điều trị ung thư thực quản:

1.5.1. Một số nghiên cứu về phẫu thuật và xạ trị trong ung thư thực quản:

- Theo Phạm Đức Huân (2002) sống thêm mọi giai đoạn sau 1, 2, 5 năm là 77%, 34,3% và 10,2 % .

- Theo Đỗ Mai Lâm (2008) sống thêm mọi giai đoạn sau 1, 2, 3, 4, 5 năm tương ứng là 84%, 71,5%, 38,6%, 20,3%.

- Theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình tỉ lệ sống 2 năm sau xạ trị đơn thuần là 9,33%.

1.5.2. Một số nghiên cứu hoá xạ trị đồng thời trong điều trị UTTQ trên thế giới:

- Sischy và cộng sự trong thử nghiệm ECOG năm 1990 so sánh hai nhóm hoá xạ trị đồng thời 5 FU- Cisplatin + xạ trị 64 Gy và xạ trị đơn thuần 60 – 66 Gy trên 62 bệnh nhân không mổ được. Kết quả cho thời gian sống thêm trung bình giữa hai nhóm là 14,9 và 9 tháng, cao hơn một cách có ý nghĩa trong nhóm hoá xạ trị đồng thời. Tỷ lệ sống sau 2 năm là 30 % và 12 %, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Theo Herskovic và cộng sự (1992) trong thử nghiệm RTOG 85- 01. So sánh phác đồ hoá xạ trị đồng thời 4 chu kỳ 5 FU 1000 mg/m² da x 4 ngày, Cisplatin 75 mg/m² da ngày 1 phối hợp xạ trị 50 Gy đưa vào cùng hoá trị từ ngày 1 và nhóm xạ trị đơn thuần liều 64 Gy. Kết quả sống thêm 2, 3 năm cao hơn có ý nghĩa trong nhóm hoá xạ trị đồng thời 38%, 31% so với 10%, 0% trong nhóm xạ trị đơn thuần. Ngoài ra tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa trong nhóm hoá xạ trị phối hợp đồng thời cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê.

- Theo nghiên cứu của Kaoru Ishida và CS: gồm 60 BN giai đoạn T4N1, được nghiên cứu từ tháng 3/1996 đến tháng 4/1998. Điều trị Cis-5FU (Cis 70mg/m², 5FU 1000mg/m²), tia xạ đồng thời liều 60Gy. Tỉ lệ sống trung bình là 10,16 tháng và sống sau 2 năm là 31,5%.

- Theo nghiên cứu của Zenone và CS: gồm 55 BN giai đoạn III, điều trị Cis-5FU và tia xạ đồng thời liều 64Gy. Thời gian sống trung bình là 18 tháng, tỉ lệ sống sau 3 năm là 37%.

Vậy từ các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy phác đồ hoá xạ trị đồng thời cho BN UTTQ giai đoạn muộn cho kết quả tốt hơn điều trị tia xạ đơn thuần, chính vì vậy chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu này.

1.6. Các thuốc hoá chất sử dụng điều trị trong nghiên cứu : Cisplatin và 5 Fluorouracil

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu:

132 bệnh nhân được chẩn đoán là UTTQ giai đoạn III,IV được điều trị tại bệnh viện K từ 9/2009 đến 12/2013.

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Các BN ung thư thực quản giai đoạn III,IVA (di căn hạch), theo phân loại của hiệp hội chống ung thư quốc tế 2004 (UICC 2004). Vị trí UTTQ ở 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới. Có chẩn đoán mô bệnh học tại u là UTBM vẩy.
- Thể trạng chung : Chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG, hoặc chỉ số Karnofsky >60%. Chức năng tuỷ xương, gan, thận : bình thường.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các BN ung thư thực quản giai đoạn I,II hoặc giai đoạn III nhưng được phẫu thuật ngay từ đầu hoặc di căn xa. Ung thư thực quản đoạn cổ.
- Bệnh nhân bỏ dở điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác.

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến cứu, không có nhóm chứng.

$$\text{Cỡ mẫu tính theo công thức: } n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{1-p}{\varepsilon^2 \cdot p}$$

2.2.2 Các bước tiến hành:

- Những BN có đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được chọn vào nghiên cứu.
- Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.2.2.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị:

* Đặc điểm lâm sàng:

* Cận lâm sàng:

2.2.2.2. Tiến hành điều trị:

- Sau khi các BN được chẩn đoán là UTTQ có đầy đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị bằng hoá xạ trị :

+ **Hoá trị: phác đồ CF.**

. Cisplatin: 75 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tích mạch ngày 1.

. 5FU: 1000mg/m² diện tích cơ thể, truyền TM ngày 2-5.

Chu kỳ 28 ngày x 4 chu kỳ (trong đó có 2 chu kỳ điều trị đồng thời với xạ trị, vào tuần thứ 1 và tuần thứ 5 của quá trình xạ trị. Và 2 chu kỳ còn lại vào tuần 9 và tuần thứ 13). Đồng thời BN được xạ trị ngay sau truyền 2giờ.

+ **Xạ trị:**

Kỹ thuật xạ trị: sử dụng máy xạ trị gia tốc Varian, Siemmen(với kỹ thuật xạ trị 3D).

- ✓ Thể tích chiếu xạ: bao gồm u + hạch cạnh thực quản và hạch di căn trung thất.
- ✓ Chụp CT mô phỏng để lập kế hoạch điều trị.
- ✓ Trường chiếu: Sử dụng bốn hoặc năm trường chiếu.
- ✓ Tư thế bệnh nhân: BN nằm ngửa, hai tay để dưới gáy, hai chân duỗi thẳng.
- ✓ Liều xạ trị: tổng liều 60 Gy tại u + hạch, phân liều 2Gy/ngày, 5 ngày/tuần.

+ **Mở thông dạ dày nuôi dưỡng.**

2.2.2.3. *Đánh giá hiệu quả của nghiên cứu:*

- *Đáp ứng chủ quan:* đánh giá đáp ứng dựa vào các triệu chứng cơ năng: nuốt, đau ngực, lên cân... trước và sau điều trị.

- *Đáp ứng khách quan:*

+ Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng sau điều trị hoá xạ trị dựa theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới chia làm 4 mức độ;

○ Đáp ứng hoàn toàn: Các tổn thương u và hạch tan hoàn toàn trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, triệu chứng cơ năng hết hoàn toàn, ít nhất kéo dài trong 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.

○ Đáp ứng một phần: Giảm $\geq 50\%$ kích thước lớn nhất của tất cả các tổn thương và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần. Khi có nhiều 3 tổn thương thì lấy tổn thương lớn nhất làm đại diện để đánh giá.

○ Bệnh giữ nguyên: Giảm dưới 50% hoặc không tăng quá 25% tổng số tổn thương và không xuất hiện thêm tổn thương mới.

○ Bệnh tiến triển: Các tổn thương tăng trên 25% hoặc xuất hiện thêm tổn thương mới.

- *Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng sau điều trị hoá xạ trị (sau khi kết thúc phác đồ điều trị, BN được nghỉ 4 tuần , sau đó đánh giá lại tổn thương dựa vào):*

+ *Dấu hiệu lâm sàng:*

○ Cơ năng: triệu chứng nuốt nghẹn, đau ngực, ăn ngon miệng, lên cân...

○ Thực thể: kích thước hạch di căn nếu có.

+ *Dấu hiệu cận lâm sàng:*

Nội soi thực quản: quan sát bằng mắt thường để đánh giá tổn thương trước và sau điều trị.

Nội soi - siêu âm thực quản: đánh giá sự đáp ứng u trước và sau điều trị.

Chụp XQ thực quản có thuốc cản quang: đánh giá sự đáp ứng u trước và sau điều trị.

Chụp CT Scanner hoặc MRI: đánh giá sự đáp ứng u và hạch trước và sau điều trị.

Xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu: đánh giá độc tính phác đồ.

- *Tác dụng phụ (độc tính) của hoá xạ trị:*

+ Phân độ độc tính dựa vào tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của viện ung thư quốc gia Mỹ và theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO).

+ Đánh giá các biến chứng do xạ trị theo phân độ của tổ chức xạ trị ung thư quốc tế (RTOG).

2.2.2.5 Tìm hiểu một số yếu tố tiên lượng:

Dựa vào phân tích thời gian sống thêm sau điều trị, tái phát, di căn. Để từ đó xác định vai trò của các yếu tố tiên lượng.

Theo dõi sau điều trị : Gửi thư thăm dò hoặc khám trực tiếp BN hoặc dựa vào hồ sơ bệnh án, để đánh giá tình trạng tái phát u, hạch, di căn.

Phân tích thời gian sống thêm với một số yếu tố tiên lượng như :

+ Thời gian sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng và 36 tháng.

+ Sống thêm theo giai đoạn bệnh, kích thước u, liều hoá chất, đáp ứng sau điều trị, sau biến chứng xạ trị, theo độ biệt hoá mô bệnh học.

- Tính tỉ lệ tái phát tại u, tại hạch, di căn xa..

2.2.3. Xử lý số liệu:

- Xử lý số liệu bằng phần mềm tin học SPSS 16.0

- Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê: mô tả, kiểm định so sánh

- Phân tích thời gian sống thêm: phương pháp Kaplan - Meier.

3.1.3. Đáp ứng theo T và giai đoạn :

Bảng 3.3. Đáp ứng theo T và giai đoạn

Đáp ứng	Hoàn toàn		Một phần		Không đáp ứng		Tiến triển	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Theo T, GD								
Đáp ứng theo T								
T3	29	21.9	30	22,7	11	8.3	0	0
T4	12	9,1	41	31.1	6	4.5	3	2.2
Tổng	41	31	71	53.8	17	12,8	3	2,2
P = 0,005								
Đáp ứng theo giai đoạn								
Giai đoạn III	40	30.3	60	45.5	12	9.1	2	1,5
Giai đoạn IVA	1	0.8	11	8,3	5	3,8	1	0,7
Tổng	41	31.1	71	53.8	17	12,9	3	2,2
P = 0,027								

3.1.4. Đánh giá đáp ứng theo độ biệt hóa MBH

Bảng 3.4. Đáp ứng theo độ biệt hóa MBH

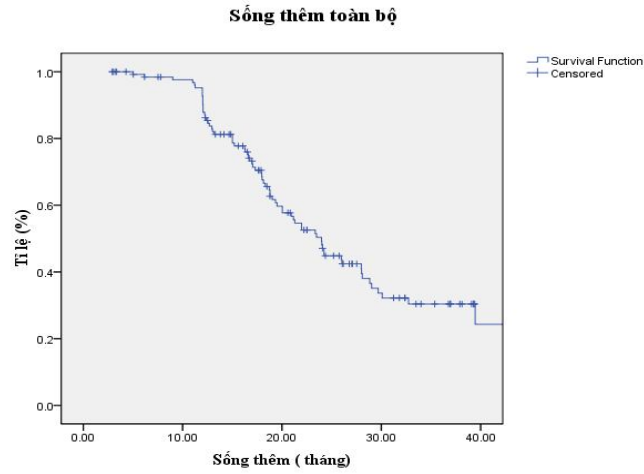
Đáp ứng	Hoàn toàn		Một phần		Không đáp ứng		Tiến triển	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Độ biệt hóa								
Độ 2	38	28.8	62	47	16	12.1	1	0.7
Độ 3	3	2.3	9	6.8	1	0.8	2	1.5
Tổng	41	31.1	71	53.8	17	12,9	3	2,2
P = 0,015								

3.2. Một số yếu tố tiên lượng :

Để tìm hiểu một số yếu tố tiên lượng của bệnh ung thư thực quản chúng tôi tiến hành đánh giá qua kết quả sống thêm, thời gian tái phát và di căn của bệnh.

3.2.1. Thời gian sống thêm :

3.2.1.1. Kết quả sống thêm toàn bộ :



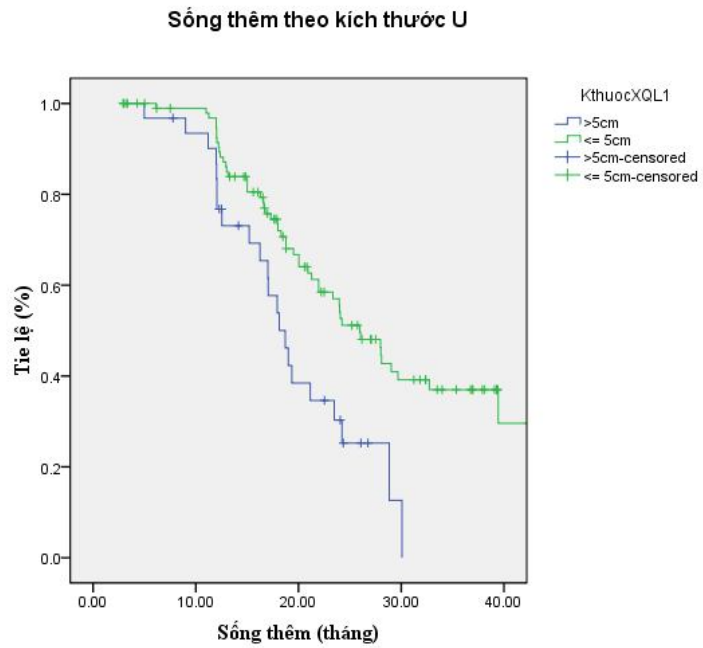
Biểu đồ 3.1. Kết quả sống toàn bộ

Bảng 3.5. Kết quả sống toàn bộ

Thời gian	Khả năng sống thêm
12 tháng	92.7%
18 tháng	67.6%
24 tháng	48.2%
36 tháng	30%

Thời gian sống thêm trung bình = 23.974 ± 1.3

3.2.1.2. Sống thêm theo kích thước u



Biểu đồ 3.2. Sống thêm theo kích thước của u

Bảng 3.6. Sống thêm theo kích thước của u

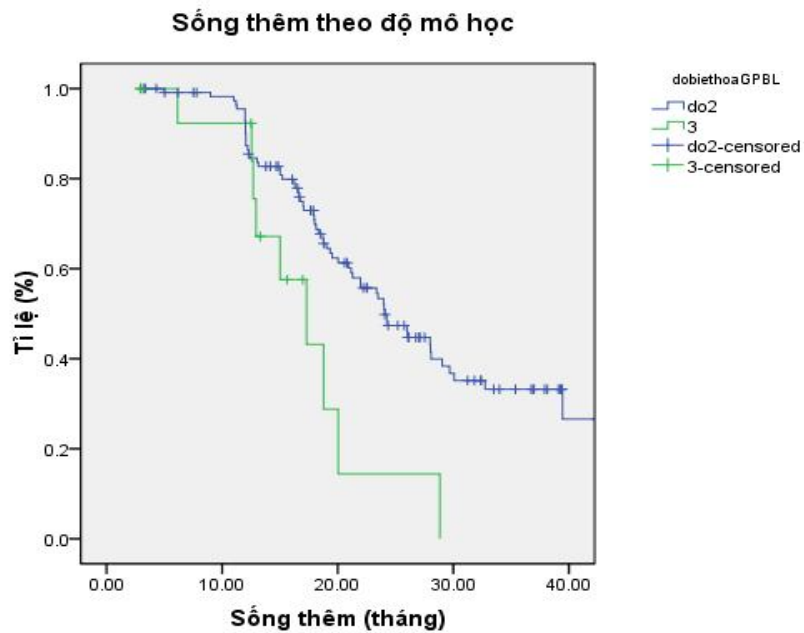
Kích thước U	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
>5 ^{cm} (31Bn)	83.4%	53.9%	30.3%	9%
≤ 5 ^{cm} (101Bn)	94.6%	72%	54.1	37%
P = 0.003				

Thời gian sống thêm trung bình của khối u có :

Kích thước > 5^{cm} = 19.49 ± 1.38 (tháng)

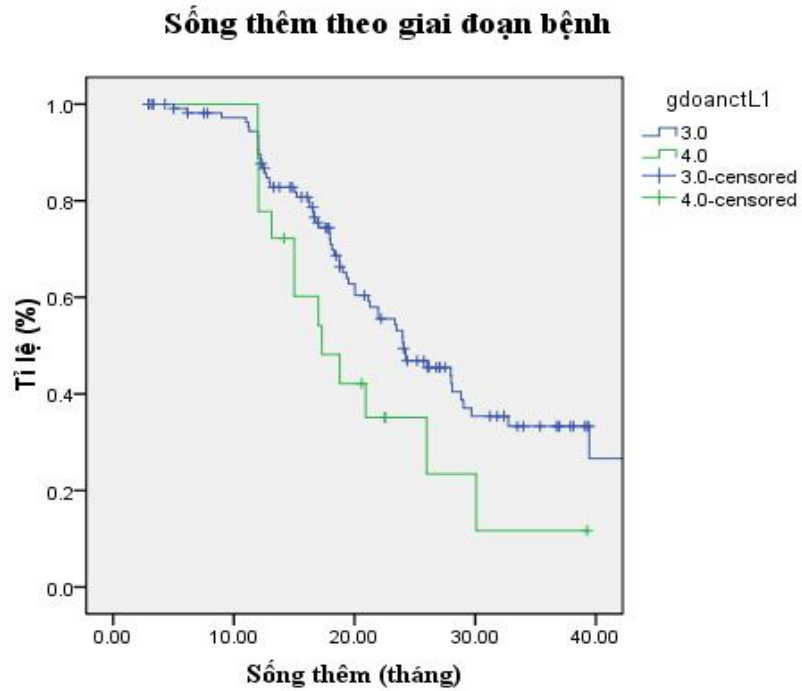
Kích thước ≤ 5^{cm} = 29.74 ± 1.72 (tháng)

3.2.1.3. Sống thêm theo độ biệt hóa của mô bệnh học:

*Biểu đồ 3.3. Sống thêm theo độ biệt hóa của mô bệnh học***Bảng 3.7. Sống thêm theo độ biệt hóa của mô bệnh học**

Độ biệt hóa	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
Độ 2 (117Bn)	92.8%	69.8%	51%	33.2%
Độ 3 (15Bn)	92.3%	43.2%	31.9%	10.6%
P = 0.01				

3.2.1.4. Sống thêm theo giai đoạn :

*Biểu đồ 3.4. Sống thêm theo giai đoạn**Bảng 3.8. Sống thêm theo giai đoạn*

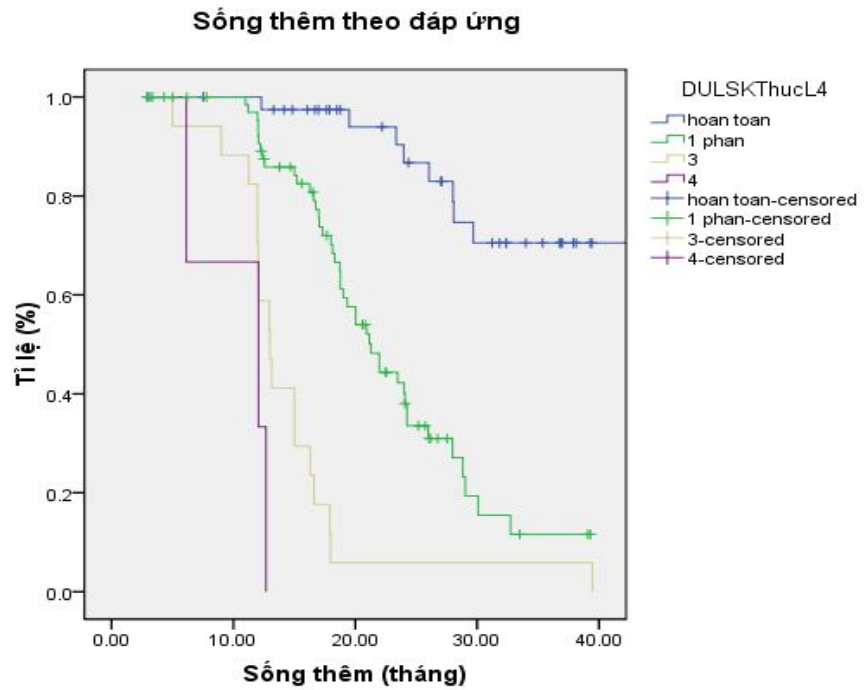
Giai đoạn bệnh	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
III (114 Bn)	93.4%	70.9%	50.6%	33.3%
IVA (18Bn)	88.9%	48.1%	35.1%	11.7%
P = 0.05				

Thời gian sống thêm trung bình của:

Giai đoạn III = 28.59 ± 1.61 (tháng)

Giai đoạn IVA = 21.02 ± 2.3 (tháng)

3.2.1.5. Sống thêm theo đáp ứng sau khi kết thúc điều trị (sau khi hóa xạ trị đủ liều đánh giá lại sau nghỉ 4 tuần) :



Biểu đồ 3.5. Sống thêm theo đáp ứng sau khi kết thúc điều trị

Bảng 3.9. Sống thêm theo đáp ứng sau khi kết thúc điều trị

Đánh giá sau khi kết thúc điều trị	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
Hoàn toàn (41)	97.4%	94%	86.7%	70.5%
Một phần (71Bn)	95.3%	70.2%	40.1%	11.6%
Không đáp ứng (17Bn)	64.7%	5.9%		
Tiến triển (3Bn)	33.3%			
P < 0.001				

3.2.1.6. Kết quả phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới sống thêm :

Bảng 3.10 Phân tích đa biến

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95.0% CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
Tuổi	.310	.354	.767	1	.381	1.363	.681	2.728
Kích thước u	-.440	.331	1.764	1	.184	.644	.336	1.233
GD bệnh	-.709	.476	2.219	1	.136	.492	.193	1.251
Độ biệt hoá MBH	.357	.440	.659	1	.417	1.429	.603	3.387
Trường chiếu xạ trị	.500	.251	3.970	1	.046	1.649	1.008	2.697
Liều hoá chất	-.325	.298	1.190	1	.275	.723	.403	1.295
Đáp ứng hoá xạ đồng thời	2.035	1.188	2.932	1	.087	7.651	.745	78.574
Đáp ứng kết thúc điều trị	1.167	.306	14.528	1	.000	3.213	1.763	5.857

Nhận xét: Đáp ứng sau hoá xạ đồng thời, đáp ứng sau kết thúc điều trị và trường chiếu xạ là các yếu tố ảnh hưởng độc lập tới sống thêm, với $P < 0,001$.

3.2.2. Tái phát di căn

3.2.2.1. Tái phát tại u, hạch, di căn và nguyên nhân tử vong

Bảng 3.11 Tái phát u, hạch di căn và nguyên nhân tử vong

	Bệnh nhân (132)	Tỉ lệ %
Tái phát tại u		
Có	2	1.5
Không có	130	98.5
Tại hạch		
Có	2	1.5
Không có	130	98.5
Di căn		
Gan	4	3
Phổi	5	3.8
Xương	6	4.5
Hạch	2	1.5
Không di căn	115	87.2

Nguyên nhân tử vong	Bệnh nhân (71)	
Di căn gan	4	5.6
Di căn phổi	5	7.1
Di căn xương	5	7.1
Di căn não	2	2.8
Nôn ra máu, vỡ u	22	30.9
Suy kiệt, không ăn được	33	46.5

3.3. Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ

3.3.1. Độc tính trên hệ thống huyết học, gan, thận sau kết thúc điều trị:

Bảng 3.12. Độc tính trên hệ thống huyết học, gan, thận sau kết thúc điều trị

Các chỉ số	Bệnh nhân (132)	Tỉ lệ %
Hồng cầu		
Độ 0	105	79.5
Độ 1	21	15.9
Độ 2	6	4.6
Huyết sắc tố		
Độ 0	108	81.8
Độ 1	19	14.4
Độ 2	5	3.8
Bạch cầu		
Độ 0	119	90.2
Độ 1	7	5.3
Độ 2	6	4.5
Bạch cầu hạt		
Độ 0	119	90.2
Độ 1	8	6
Độ 2	5	3.8
Tiểu cầu		
Độ 0	131	99.2
Độ 1	1	0.8
AST (chức năng gan)		
Độ 0	132	100
Cratinin (chức năng thận)		
Độ 0	132	100

3.3.2. Các biến chứng do tia xạ:

* Các biến chứng sớm do tia xạ :

Bảng 3.13. Biến chứng sớm do tia xạ

Viêm thực quản	Bệnh nhân (132)	Tỉ lệ%
Mức độ		
Độ 0	74	56.1
Độ 1	47	35.6
Độ 2	11	8.3

* *Biến chứng muộn do tia xạ:*

Bảng 3.14. Biến chứng hẹp thực quản do tia xạ

Hẹp thực quản	Bệnh nhân (132)	Tỉ lệ%
Mức độ		
Độ 0	79	59.8
Độ 1	43	32.6
Độ 2	9	6.8
Độ 3	1	0.8

CHƯƠNG IV: LUẬN BÀN

4.1 Đánh giá đáp ứng

4.1.1. *Đáp ứng sau khi kết thúc điều trị*

Đánh giá này là sau khi hóa xạ trị đủ liều, bệnh nhân nghỉ bốn tuần đánh giá lại cho thấy có 31,1 % bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 53,8 % bệnh nhân đáp ứng một phần, có 12,9 % bệnh nhân không đáp ứng, 2,2% bệnh tiến triển. Sau khi kết thúc điều trị chúng tôi đã thu được một tỷ lệ khá lớn bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với bệnh. Đây là một điều rất khả quan vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tất cả nằm ở giai đoạn T3, T4 không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên vẫn còn một tỷ lệ nhỏ bệnh không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển. Điều này thực sự đặt ra vấn đề rất lớn về việc làm gì tiếp theo cho bệnh nhân và tiên lượng của nhóm bệnh nhân này là rất xấu.

Theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình sau xạ trị đơn thuần, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 23,3%, đáp ứng một phần 41,3%, không đáp ứng 36,4%. Kaosu Ishida nghiên cứu 60 BN UTBM vẩy thực quản giai đoạn T4M1 (di căn hạch) điều trị hoá chất phác đồ CF + tia xạ 60 Gy đồng thời, kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng là 68,3%, không đáp ứng là 28,4%. Theo Nicolas Magné kết hợp phác đồ hoá xạ trị đồng thời phác đồ CF + tia xạ, đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 38,3%, một phần là 42,6% và không đáp ứng là 12,7%. Theo nghiên cứu Kato K theo dõi 76 BN UTTQ ở giai đoạn II, III điều trị hoá xạ đồng thời phác đồ CF và tia xạ tổng liều 60Gy, kết quả đáp ứng hoàn toàn là 62,2%. Theo Ohtsu nghiên cứu 54 BN UTBM vẩy thực quản giai đoạn T4M1 (di căn hạch), điều trị hoá xạ trị đồng thời phác đồ CF và tia xạ tổng liều 60 Gy, kết quả đáp ứng hoàn toàn 33%, đáp ứng một phần 53%, không đáp ứng 9,2%, tiến triển 3,7%. Nhìn chung các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng có khác nhau, tuy nhiên đều khẳng định phác đồ điều trị hoá xạ trị đồng thời phác đồ CF kết hợp tia xạ tổng liều 50 – 60 Gy, có tỉ lệ hiệu quả tốt hơn nhiều tia xạ đơn thuần.

4.1.2. *Đánh giá đáp ứng liều lượng hóa chất*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với liều hóa chất điều trị ≥ 80 % chiếm 82,9 %, đáp ứng hoàn toàn với liều điều trị < 80 % là 17,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P = 0,015$. Với kết quả trên có thể thấy rằng những BN điều trị gần so với liều chuẩn, thì tỉ lệ đáp ứng cao vì đó là BN có thể trạng tốt và khả năng hồi phục sức khỏe tốt,

thời gian điều trị được liên tục. Theo nghiên cứu của Kaneko tỉ lệ đáp ứng 87% sau hoá xạ trị đồng thời và có 10,5% đáp ứng hoàn toàn sau một chu kỳ điều trị.

4.1.3. Đáp ứng theo T và giai đoạn

Mức độ xâm lấn của khối u là một trong những yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến đáp ứng với tia xạ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với những khối u ở giai đoạn T3 cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và không đáp ứng lần lượt là 21,9 %, 22,7 % và 8,3 %. Còn đối với bệnh nhân ở giai đoạn T4 thì cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, không đáp ứng và bệnh tiến triển lần lượt là 9,1 %, 31,1 %, 4,5 % và 2,2 %. Từ hai kết quả trên chúng tôi có thể thấy rằng giai đoạn T càng cao thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn càng thấp còn các tỷ lệ khác càng tăng có ý nghĩa thống kê với $p=0,005$. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và không đáp ứng của giai đoạn u T3,4 nói chung lần lượt là 11%, 45% và 44%. Theo nghiên cứu của Kaneko 57 BN UTBM vẩy thực quản giai đoạn T3 và T4 điều trị hoá xạ đồng thời phác đồ hoá chất CF và tia xạ tổng liều 60Gy, đáp ứng hoàn toàn T4, T3 tương ứng là 29%, 64%. Tác giả Ohtsu tỉ lệ đáp ứng giai đoạn T3 là hoàn toàn 50%, một phần 9%; với T4 đáp ứng hoàn toàn 19%, một phần 61,9%, không đáp ứng 14,3% và tiến triển 4,7%. Như vậy tỉ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả nước ngoài, bởi vì tất cả BN đều ở giai đoạn muộn.

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn III là 30,3%, đáp ứng một phần, không đáp ứng và tỷ lệ bệnh tiến triển trong giai đoạn này lần lượt là 45,5 %, 9,1 %, 1,5%. Còn tỷ lệ này với giai đoạn IV lần lượt là 0,8 %, 8,3 %, 3,8 %, 0,7 %. Kết quả này cho thấy có sự khác nhau giữa giai đoạn bệnh với khả năng đáp ứng bệnh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,027$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình tỷ lệ đáp ứng ở giai đoạn III, IV ít đạt 47,4%. Theo tác giả Higuchi K nghiên cứu của JCOG 9516 điều trị hoá xạ đồng thời phác đồ hoá chất CF kết hợp tia xạ tổng liều 60Gy cho 60 BN UTTQ giai đoạn III, IVa (di căn hạch) tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn tương ứng 33% và 15%. Kumeikawa Y theo dõi 81 BN UTTQ giai đoạn I – IV điều trị phác đồ hoá xạ đồng thời CF và tia xạ 60Gy kết quả đáp ứng hoàn toàn giai đoạn I, II, III, IV tương ứng là 100%, 57%, 36%, 20%.

4.1.4 Đáp ứng theo độ biệt hóa mô bệnh học

Trong nghiên cứu đáp ứng hoàn toàn ở độ 2 của mô bệnh học là 28,8%, đáp ứng một phần 47%, đáp ứng hoàn toàn độ 3 mô bệnh học 2,3%, một phần 6,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P= 0,015$. Theo nghiên cứu tác giả Takagawa R với 71 BN điều trị hoá xạ đồng thời cho thấy tỉ lệ đáp ứng độ biệt hoá cao là 55,3%, đáp ứng độ biệt hoá thấp 66,7%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa với $P= 0,477$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt rõ, vì cỡ mẫu đủ lớn để đánh giá.

4.2. Một số yếu tố tiên lượng

Để tìm hiểu một số yếu tố tiên lượng của bệnh UTTQ chúng tôi đánh giá qua kết quả sống thêm sau điều trị, thời gian tái phát di căn:

4.2.1 Thời gian sống thêm:

- Thời gian sống thêm toàn bộ

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng, 36 tháng lần lượt là 92,7 %, 67,6 %, 48,2% và 30%. Thời gian sống thêm trung bình là 23,9 tháng. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng, 24 tháng là 20,9% và 9,3%, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 8 tháng. Có thể giải thích cho sự khác nhau này là do trong nghiên cứu của tác giả Hàn Thị Thanh Bình bệnh nhân chỉ được điều trị tia xạ đơn thuần, nên kết quả sống thêm thấp hơn so với kết quả của chúng tôi, BN được điều trị hóa xạ trị đồng thời. Theo nghiên cứu của Kaoru Ichida thì tỷ lệ sống thêm toàn bộ điều trị tia xạ, hóa chất đồng thời 2 năm là 31,5%, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 10 tháng. Nicolas Magne cho tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 11%, thời gian sống thêm trung bình là 9,6 tháng. Theo tác giả Kato K thời gian sống thêm toàn bộ sau 3 năm, 5 năm tương ứng là 44,7%, 36,8%, thời gian sống trung bình là 29 tháng. Jean – Francois cho tỷ lệ thời gian sống thêm 1 năm, 2 năm, 5 năm tương ứng 52,9%, 29,8% và 12,1%, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 16 tháng. Qua nhận xét trên cho thấy kết quả nghiên cứu này cũng giống với các tác giả nước ngoài.

- Sống thêm theo kích thước khối u

Tỷ lệ thời gian trung bình 12 tháng, 18, 24, 36 tháng của nhóm kích thước $u > 5$ cm tương ứng là 83,4%, 53,9%, 30,3% và 9%. Trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm kích thước $u < 5$ cm là 94,6%, 72%, 54,1% và 37%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm $u > 5$ cm là 19,5 tháng, của nhóm u kích thước < 5 cm là 29,7 tháng. Thời gian sống thêm có liên quan đến kích thước

u. U kích thước càng lớn thì thời gian sống thêm càng thấp, sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$. Trong nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình, thời gian sống thêm trung bình của nhóm $u < 5$ cm là 14 tháng, nhóm $u > 5$ cm là 4,6 tháng. Sau 12 tháng không có bệnh nhân nào của nhóm $u > 5$ cm sống sót và tỷ lệ sống thêm 6 tháng cũng chỉ đạt 30%. Trong khi tỷ lệ sống thêm sau 6 tháng, 12 tháng và 24 tháng của nhóm bệnh nhân kích thước $u < 5$ cm lần lượt là 72,7%, 37,5% và 25,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống nghiên cứu Deren khi theo dõi thời gian sống thêm 5 năm của 115 bệnh nhân có kích thước $u < 5$ cm cho tỷ lệ 25% cao hơn 6% của 504 bệnh nhân có kích thước $u > 5$ cm. Theo Wang với 157 BN có kích thước khối $u \leq 3$ cm, thời gian sống 5 năm 48%, thời gian sống trung bình 54 tháng; với 425 BN có khối $u > 3$ cm nhận thấy thời gian sống 5 năm là 23,3% và thời gian sống trung bình là 17 tháng, với $P=0,001$.

- *Sống thêm theo độ biệt hóa mô bệnh học*: Tỷ lệ sống thêm 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng và 36 tháng của nhóm có độ mô học 2, tương ứng là 92,8%, 69,8%, 51% và 32,2%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm độ mô học 3 là 93,3%, 43,2%, 31,9% và 10,6%. Sự khác biệt giữa độ mô học tế bào với thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê với $p=0,01$.

- *Thời gian sống thêm theo giai đoạn*

Giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong ung thư thực quản, qua đó quyết định sách lược điều trị. Tỷ lệ sống thêm 12, 18, 24, 36 tháng trong nhóm giai đoạn III của bệnh trong nghiên cứu lần lượt là 93,4%, 70,9%, 50,6%, 33,3%, tỷ lệ này ở nhóm giai đoạn IV là 88,9%, 48,1%, 35,1% và 11,7%. Giai đoạn bệnh càng cao thì thời gian sống thêm càng ngắn, sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với $p=0,05$. Ishikura S theo dõi 139 BN UTTQ điều trị hóa xạ trị đồng thời phác đồ hóa chất CF và tia xạ tổng liều 60Gy, cho kết quả sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm tương ứng với giai đoạn III là 55%, 49% với thời gian sống trung bình là 44 tháng, giai đoạn IVa tương ứng 22%, 13%, với thời gian sống trung bình 11 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Theo nghiên cứu Nomura M điều trị hóa xạ đồng thời cho 301 Bn UTBM vẩy thực quản, thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm cho giai đoạn III, IVa, IVb là 37,1%, 34,2%, 9,1%, sự khác biệt có ý nghĩa.

- *Thời gian sống thêm theo đáp ứng sau khi kết thúc điều trị*

Thời gian sống thêm 12, 18, 24, 36 tháng của nhóm đáp ứng hoàn toàn tương ứng là 97,4%, 94%, 86,7% và 70,5%, của nhóm đáp ứng một phần là 95,3%, 70,2%, 40,1% và 11,6%. Trong khi đó thời gian sống thêm 12, 18

tháng của nhóm không đáp ứng điều trị là 70,6% và 5,9%, thời gian sống thêm 12 tháng của nhóm bệnh tiến triển là 33,3%. Kết quả này chúng ta có thể thấy nếu bệnh nhân càng đáp ứng điều trị thì thời gian sống thêm càng nhiều, sự liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Theo nghiên cứu của Hurmuzlu M thời gian sống toàn bộ 2 năm ở nhóm đáp ứng là 31%, nhóm không đáp ứng 6%; sống toàn bộ 3 năm ở nhóm đáp ứng 24% và nhóm không đáp ứng là 0%; sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm đáp ứng là 17% và nhóm không đáp ứng là 0%, với $P < 0,001$. Theo Ishikura thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm của nhóm đáp ứng hoàn toàn là 63%, 52%; còn nhóm không đáp ứng tương ứng 6%, 2%, sự khác biệt có ý nghĩa.

- *Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm*

Chúng tôi phân tích đa biến từ các dữ liệu trong phân tích đơn biến như đã đề cập ở trên trong các BN được nghiên cứu bằng phân tích hồi quy Cox, chúng tôi nhận thấy các yếu tố tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến lần lượt là các biến: Trường chiếu xạ (95% CI: 1,008-2,697; $p = 0,046$); đáp ứng sau hóa xạ đồng thời (95% CI: 0,745-78,574; $p = 0,087$), đáp ứng sau điều trị (95% CI: 1,763-5,857; $p < 0,0001$). Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi còn có hạn chế về số BN nghiên cứu, cũng như phân bố các nhóm người bệnh và thời gian theo dõi chưa được dài mà các yếu tố độc lập còn hạn chế.

4.2.2 Tái phát tại u, hạch, di căn và nguyên nhân tử vong

Trong nghiên cứu, tỷ lệ tái phát tại u là 1,5%, tái phát tại hạch là 1,5%, di căn gan 3,0 %, di căn phổi 3,8 %, di căn xương 4,5%. Nguyên nhân tử vong thường gặp là do suy kiệt, không ăn uống được chiếm 46,5 % và nôn ra máu do vỡ u 30,9 %. Theo nghiên cứu của tác giả Li 59 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy thực quản điều trị hóa xạ đồng thời có 13,5 % di căn phổi, 11,5 % di căn xương, 5 % di căn gan.

4.3. Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ

* Độc tính trên hệ thống huyết học, gan, thận sau kết thúc điều trị: Sau kết thúc hóa xạ trị (sau hóa xạ trị đủ liều, bệnh nhân nghỉ 4 tuần sẽ được đánh giá lại) cho thấy tất cả các bệnh nhân đều có chức năng gan, thận bình thường, chỉ số huyết học: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu phần lớn bình thường. Tỷ lệ huyết sắc tố bị giảm là 18,2 %, tất cả là hạ độ 1 và độ 2 không ảnh hưởng đến điều trị. Tỷ lệ bạch cầu bị hạ là 9,8 %, tất cả bệnh nhân đều hạ bạch cầu độ 1 và 2 không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

* *Các biến chứng do tia xạ:*

- Viêm thực quản do tia xạ

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị viêm thực quản do tia xạ chiếm 43,5 %, trong đó viêm thực quản độ II chiếm 8,3 %. Bệnh nhân viêm thực quản biểu hiện bằng cảm giác bỏng rát thực quản vùng tia, nhẹ thì đau khi nuốt, nặng thì không ăn được phải nghỉ tia xạ và điều trị bằng thuốc giảm đau, kháng viêm và có thể tạm nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình tỷ lệ viêm thực quản là 37,2 %, trong đó viêm độ 1 chiếm 19,8 %, độ II chiếm 9,9%. Kumeikawa Y biến chứng sớm viêm thực quản độ 1 (40 %), độ 2 (19 %), độ 3 (13 %), độ 4 (7 %).

- Chít hẹp thực quản do tia xạ

Trong nghiên cứu, tỷ lệ chít hẹp thực quản do tia xạ chiếm 40,2 %, trong đó độ 1 chiếm 32,6 %, độ 2 chiếm 6,8 %, độ 3 chiếm 0,8 %, không có bệnh nhân nào chít hẹp hoàn toàn. Kết quả này giống nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình tỷ lệ chít hẹp thực quản sau tia là 51,9 %, trong đó hẹp độ 1, 2 chiếm 14,8 %. Trong nghiên cứu của Kuai, biến chứng hẹp thực quản cũng giống kết quả của chúng tôi là 55,4% .

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 132 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn III, IV được điều trị hóa xạ đồng thời tại Bệnh viện K từ tháng 9/2009 – 12/2013 chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

1. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ điều trị

- Đáp ứng sau khi kết thúc điều trị:

Đáp ứng hoàn toàn 31,1 %; đáp ứng một phần 53,8 %; không đáp ứng 12,9 %; tiến triển 2,2 %

- Đáp ứng theo T và giai đoạn:

+ Đáp ứng hoàn toàn T3 (21,9 %), T4 (9,1 %)

+ Đáp ứng một phần T3 (22,7 %), T4 (31,1 %)

Với $P = 0,005$

+ Đáp ứng hoàn toàn giai đoạn III (30,3 %), IV (0,8 %)

+ Đáp ứng một phần của giai đoạn III (45,5 %), IV (8,3 %)

Với $P = 0,027$

- Đáp ứng theo độ biệt hóa mô bệnh học:

+ Đáp ứng hoàn toàn ở độ 2: 28,8 %; đáp ứng một phần 47 %

+ Đáp ứng hoàn toàn ở độ 3: 2,3 %; đáp ứng một phần 6,8 %

Với $P = 0,015$

2. Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ

* Độc tính trên hệ huyết học

- Hạ huyết sắc tố 18,2 % (độ 1: 14,4 %; độ 2: 3,8 %)

- Hạ bạch cầu độ 1: 5,3 %; độ 2: 3,8 %

* Các biến chứng do tia xạ

- Viêm thực quản độ 1: 35,6 %; độ 2: 8,3 %

- Hẹp thực quản độ 1: 32,6 %; độ 2: 6,8 %; độ 3: 0,8 %

3. Một số yếu tố tiên lượng:

Đánh giá qua thời gian sống thêm, tái phát và di căn:

* Thời gian sống thêm

- Sống thêm toàn bộ sau 12 tháng: 92,7 %, 18 tháng: 67,6 % , 24 tháng: 48,2 % , 36 tháng: 30 %; thời gian sống trung bình là 23,9 tháng.

- Thời gian sống thêm theo kích thước u: 24 tháng, 36 tháng

+ Nhóm kích thước $u > 5\text{cm}$: 30,3 %; 9%.

+ Nhóm kích thước $u \leq 5\text{cm}$: 54,1 %; 37 %.

Với $P = 0,003$

- Sống thêm theo giai đoạn bệnh: 24 tháng, 36 tháng
 - + Giai đoạn III: 50,6 %; 33,3 %.
 - + Giai đoạn IV: 35,1 %; 11,7 %

Với $P = 0,05$

- Sống thêm sau khi kết thúc điều trị: 24 tháng, 36 tháng
- + Nhóm đáp ứng hoàn toàn: 86,7%; 70,5%.
- + Nhóm đáp ứng một phần: 40,1 %; 11,6 %

Với $P < 0,001$

- Sống thêm theo độ mô bệnh học: 24 tháng, 36 tháng
 - + độ 2: 51 %, 33,2 %
 - + độ 3: 31,9%, 10,6 %

Với $P = 0,01$

* Tái phát, di căn

- Tái phát tại u 1,5%; tại hạch 1,5%
- Di căn gan 3 %; phổi 3,8 %; xương 4,5 %
- Nguyên nhân tử vong thường gặp là do suy kiệt 46,5 %, nôn ra máu và vỡ u là 30,9 %.

BACKGROUND

1. The reasons for my topic:

Esophageal cancer ranks ninth in the malignancy, is the most popular in the world and ranks third in the Digestive tract cancer after Colorectal cancer and Stomach cancer. The incidence of Esophageal cancer is highly recognized in Northern China, Japan with 6 to 14 per 100,000 people, especially, this rate is very high in the Iran with 184 per 100,000 people. In Viet Nam, according to the cancer registry of Nguyen Ba Duc and CS in the period 2001-2003, the incidence of Esophageal cancer in men in Hanoi is 8.7 per 100,000 people and in women is 1.7 per 100,000, in the period of 2010 the incidence of Esophageal cancer in men is 9.9 per 100,000 people, it ranks fifth in ten common cancers. Men and women suffer more frequently from the age of 50-60 years old. The common clinical manifestations are swallow choking, chest pain, weight loss. When have these signs, the disease are usually in late-stage disease and low treatment outcome. According to the analysis of Han Thanh Binh, the disease in late-stage accounts for 60.6% rate.

The treatment of esophageal cancer mainly depends on the stage of the disease and the patient's condition. In the late stages, the disease progresses and metastasises distantly, the combination of radiotherapy chemistry is being considered common trend in the Esophageal cancer therapy in the world. According to the study of Han Thanh Binh, the two-year survival rates after simple radiotherapy is 9.33 percent, according to the reports of Stahl and CS, the three-year survival rates after combination of radiation therapy contemporaneously for patients in three-stage is 32 percent. So, highly effective in the treatment of late-stages esophageal cancer is the combination of concurrent radiotherapy.

There are many different chemical regimen combine with radiotherapy in the treatment of Esophageal cancer. We choose the Cisplatin- 5 Fluorouracil regimen to vet for patients, because there is the cheap regimen, popular, simply perform, fewer side effects and effective.

Now, in Viet Nam, there is no study that appreciate effects of combination of radiation therapy contemporaneously for Esophageal cancer patients in late-stage. So, we conduct this thread *“Assess the effect of the regimen of radiation therapy contemporaneously and some prognostic factors for Esophageal carcinoma in stage III and IV in K hospital”* .

2. The aim of thread:

1. **Assess the effect and some unwanted effects of the regimen of radiation therapy contemporaneously in the treatment of Esophageal cancer.**

2. **Assess some prognostic factors for Esophageal carcinoma in stage III and IV in K hospital .**

3. The contributions of the thesis:

- Affirming the role and effectiveness of the regimen of radiation therapy contemporaneously, CF regimen and 60Gy total radiation dose for BN UTTQ stage III, IVa. This rate completely meets 31,1 percent; partially meets 53,8 percent; no meets 12,9 percent; evolves 2,2 percent. Completely meets T3 (21,9 percent), T4 (9,1 percent); partially meets T3 (22,7 percent), T4 (31,1 percent); completely meets stage III (30,3 percent), IV (0,8 percent); meets a part of stage III (45,5 percent), IV (8,3 percent). Completely meets at level 2 MBH: 28,8 percent; partially meets 47 percent; completely meets at level 3 MBH: 2,3 percent; partially meets 6,8 percent.

- The toxicity and adverse effects due to chemical and radiation

+ Hematologic toxicity due to chemical systems are less, mainly of level 1.

+ The complications of radiation esophagitis, narrowing of the esophagus at level 1

- Some prognostic factors: Assessed by survival, recurrence and metastasis:

* Time to live : live more totally after 12 months: 92,7 percent, 18 months: 67,6 percent, 24 months: 48,2 percent, 36 months: 30 percent; Median survival time is 23.9 months; Survival according to tumor size: 24 months, 36 months with tumor size group larger 5 centimeters: 30,3 percent; 9percent and tumor size group less than or equal 5 centimeters: 54,1 percent; 37 percent(P = 0,003); Survival according to stage of disease: 24 months, 36 months at stage III:50,6 percent; 33,3 percent and at stage IV: 35,1 percent; 11,7 percent(P = 0,05); Survival after the end of treatment: 24 months, 36 months in the complete response group: 86,7 percent; 70,5 percent and partial response group: 40,1 percent; 11,6 percent (P < 0,001); Live according to the histopathological: 24 months, 36 months with level 2: 51 percent, 33,2 percent and level 3: 31,9 percent, 10,6 percent (P = 0,01)

* Recurrence, metastasis: Tumor recurrence 1,5 percent; at nodes 1,5percent; Metastatic liver 3 percent; lung 3,8 percent; bone 4,5 percent; Cause of death is usually due to exhaustion 46,5 percent, vomiting blood and tumor rupture are 30,9 percent.

- Time of metastasis longer than 7 months 81,2 percent

4. The thesis structure: The thesis consists of 110 pages with 4 chapters

- Background (2 trang)

- Chapter 1 : Overview (30 pages)

- Chapter 2 : Subjects and Methods (14 pages)

- Chapter 3: Results (30 pages)

- Chapter 4: Discussion (25 pages)

- Conclusion: (2 pages)

The thesis has 43 tables, 15 charts và 10 images, 116 references (Vietnamese, English and French)

CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW

1.1 Anatomy of the esophagus

1.2. Diagnose :

1.2.1 Clinical symptoms of esophageal cancer:

1.2.2 The subclinical reconnaissance:

1.2.3. *Diagnostic phase:* According to the Union for International Cancer Control (UICC) in 2004

1.3. Cancer of the esophagus:

1.3.1. Groups of patients can be treated with surgery:

Assign: Local damage does not spread to the surrounding tissue and no metastasis distantly (T1- T2 N0- 1, T3 N0, Mo)

1.3.2. Group of patients can not be treated with surgery:

***Assign :** The case may be surgery, but is contraindicated surgery and tumor progression, metastasis: Stage III.IV

* **Method**

+ *Chemotherapy front auxiliary + radiotherapy or single chemotherapy .*

+ *Radiotherapy and chemotherapy or single radiotherapy.*

1.3.2.1. Radiotherapy for esophageal cancer:

* **Dosage:**

+ Radical radiotherapy: Dose at tumor is 55-70 Gy

+ Symptoms radiotherapy: Dose at tumor is 40-50 Gy

+ Postoperative Radiotherapy: 50 Gy without preoperative radiation, 20 Gy with adding preoperative.

+ Preoperative radiotherapy: 45 Gy

+ Radiotherapy and chemotherapy: dose from 50 to 60 Gy.

1.3.2.2. Chemotherapy for esophageal cancer:

- Radiotherapy and chemotherapy :

- Chemotherapy front auxiliary:

* **The regimen of chemotherapy for esophageal cancer:**

+ *CF reigmen:*

- Cisplatin: 75 mg/m² area of the body, intravenous in the first day.

- 5FU: 1000mg/m² area of the body, intraveous from the second day to fifth day.

+ Moreover, there are some other regimens in radiotherapy and chemotherapy:

- Pallitaxel regimen compact with Cisplatin, Irrinotecan regimen, ECX regimen, ECF regimen, EOX regimen.

1.4. Some prognostic factors: Stages of disease; Tumor length; Invasive tumor circumference; Age ; Sex; Tumor location.

1.5. Some analyses in Viet Nam and abroad about radiotherapy and chemotherapy in the treatment of esophageal cancer:

1.5.1. Some analyses of surgery and radiotherapy in esophageal cancer:

- According to Pham Duc Huan (2002) live more in all stages after 1, 2, 5 years is 77 percent, 34.3 percent and 10.2 percent.

- According to Do Mai Lam (2008) live more in all stages after 1, 2, 3, 4, 5 years respectively is 84 percent, 71.5 percent, 38.6 percent, 20.3 percent.

- According to the study of Han Thanh Binh, 2-year survival rates after single radiation therapy is 9.33 percent.

1.5.2. Some analyses about radiotherapy and chemotherapy in the treatment of esophageal cancer in the world:

- Sischy and his assistant in the test about ECOG năm 1990 compared two groups of radiotherapy and chemotherapy called 5 FU- Cisplatin + 64 Gy radiotherapy and 60 – 66 Gy single radiotherapy at 62 inoperable patients. The result for the average survival time between two groups is 14.9 and 9 months, is significantly higher in the groups of radiotherapy and chemotherapy. The survival rate after 2 years is 30 percent and 12 percent, the difference is statistically significant.

- According to Herskovic and his assistant (1992) in the test about RTOG 85-01. Compared the 4-cycle radiotherapy and chemotherapy regimen about 5 FU 1000 mg/m² skin x 4 days, Cisplatin 75 mg/m² skin the first day combined with 50 Gy radiotherapy which put together chemotherapy from the first day and the group of single radiotherapy doses of 64 Gy dose. The result of live more 2,3 years cao hơn is significantly higher in the group of radiotherapy and chemotherapy 38 percent, 31 percent than 10 percent, 0 percent in the group of single radiotherapy. Moreover, the rate of local recurrence and metastasis distantly in the group of radiotherapy and chemotherapy was higher with statistical significance.

- According to the analysis of Kaoru Ishida and CS: included 60 patients stage T4N1, were analysed from March/1996 to April/1998. Vet Cis-5FU (Cis 70mg/m², 5FU 1000mg/m²), radiation doses of 60Gy. The average survival rate was 10.16 months and after 2 years of life was 31.5 percent.

- According to the analyses of Zenone and CS: included 55 patients in stage III, vet Cis-5FU and radiation doses of 64Gy. The average survival time was 18 months, the survival rate after 3 years was 37 percent.

So, the analyses of foreign authors showed that the radiotherapy and chemotherapy regimen for patients with late-stage esophageal cancer gave the result which was higher than single radiotherapy. So, we conducted this analysis.

1.6. The drug treatment chemicals used in the analysis : Cisplatin and 5 Fluorouracil

CHAPTER 2: SUBJECTS AND METHODS

2.1 Subjects:

132 patients who were diagnosed to be esophageal cancer in stage III,IV were vet at K hospital from 9/2009 to 12/2013.

2.1.1 Criteria for selecting patients:

- Patients with esophageal cancer in stage III,IVA (lymph node metastasis), by category of the Union for International Cancer Control 2004 (UICC 2004). The location of esophageal cancer was at 1/3 above, 1/3 middle, 1/3 below. There is a histopathological diagnosis at the tumor is UTBM flake.
- Wellbeing : The whole numbers was 0-2 according to ECOG scale, Karnofsky number was greater 0 percent. The function of bone marrow, liver, kidney : normal.

2.1.2 Exclusion criteria:

- Patients with esophageal cancer in stage I,II or in stage III but were dissected at the beginning or distant metastasis. Esophageal cancer at neck section.
- Patients who dropped out of treatment. Patients at risk of death due to near other serious illness.

2.2 Methods:

2.2.1. Design:

The method is prospective clinical intervention, without control group. Sample size is calculated according to the formula :

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{1-p}{\epsilon^2 \cdot p}$$

2.2.2 Steps:

- Patients who have enough research standards will be selected for the analysis.
- Gathering information in the form of researched-medical.

2.2.2.1. The clinical features and subclinical features before treatment:

* The clinical features:

* The subclinical features:

2.2.2.2. Proceed treatment:

- Patients after being diagnosed with esophageal cancer have enough research standards will be treated with radiotherapy and chemotherapy :

+ **Chemotherapy: CF regimen.**

. Cisplatin: 75 mg/m² area of body, Intravenous at day 1.

. 5FU: 1000mg/m² area of body, Intravenous from day 2 to day 5.

28-days cycle x 4 cycles (which has 2 treatment cycles concurrently with radiation therapy at week 1 and week 5 of the radiation. And 2 cycles remaining in week 9 and week 13). While patients receive radiation immediately after 2 hours transmitted.

+ **Radiotherapy:**

Radiation techniques: using accelerated radiotherapy Varian, Siemmen(with 3D radiotherapy techniques).

- ✓ Volume irradiation: include tumor + nodes edge esophagus and mediastinal metastasis nodes.
- ✓ CT simulation for treatment planning.
- ✓ The projection: Using 4 or 5 projections.
- ✓ Posture patients: Patients supine, arms to the lower neck, legs outstretched.
- ✓ The dose of radiation: total dose of 60 Gy at tumor + node, 2Gy dosage / day, 5 days / week.

+ **Open nourish stomach.**

2.2.2.3. Assessing the effectiveness of research:

- *Subjective evaluation:* based on the functional symptoms: swallowing, chest pain, weight gain ... before and after treatment.

- *Objective evaluation:*

+ Based on the criteria of the World Health Organization is divided into 4 level;

o Complete response: Lesions and lymph nodes completely dissolved clinical and diagnostic imaging, functional symptoms completely, at least last 4 weeks and no new lesions appear.

o Partially response: Reduction $\geq 50\%$ of the maximum size of all lesions and no new lesions appear in at least 4 weeks. When there are 3 lesions, the largest damage is taken as representative for evaluation.

o Unchanged disease: Falls below 50% or increase lower 25% the total damage and no new lesions appear more.

o Disease progression: The damage increases of 25% or more new lesions appear.

- *Criteria for evaluation of response after chemotherapy radiotherapy* (after the end of therapy, patients is rested in 4 weeks, after that assessed the damage based on):

+ *Clinical signs:*

- o Function: Symptoms as swallow choking, chest pain, appetite, weight gain ...
- o Entity: size of metastases .

+ *Subclinical signs:*

Endoscopy of the esophagus: observed with the naked eye to assess the damage before and after treatment.

Endoscopy - esophageal ultrasound: assess the tumor response before and after treatment.

X-rays of the esophagus with dye: assess the tumor response before and after treatment.

CT Scanner or MRI: assess the tumor response and node response before and after treatment.

Testing blood count, blood biochemistry: evaluation of toxicity regimens.

- *Side effects (toxicity) of chemical radiation:*

+ Grading toxicity based on criteria for the classification toxicity of anticancer drugs of the US Nation Cancer Institute and by the standards of the World Health Organization (WHO).

+ Evaluation of complications from radiotherapy as assigned by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

2.2.2.5 Learn about some prognostic factors:

Based on the analysis of survival after treatment, recurrence, metastasis to determine the role of prognostic factors then.

Follow-up treatment : Email exploration or directly care patients or base on medical records, to assess the recurrent tumor, node, metastasis.

Analyse the survival time and prognostic factors such as :

+ Time to live entirely in the time of 12 months, 18 months, 24 months and 36 months

+ Live according to disease stage, tumor size, chemical dosage, response after treatment, after radiation therapy complications, according to the histopathologic differentiation.

- Calculate the rate of tumor recurrence, in lymph node, metastases ..

2.2.3. Data processing:

- Data processing by computer software SPSS 16.0

- Analyse the results by statistical methods: descriptive, comparative testing.

- Analyse the survival: Kaplan - Meier method.

3.1.3. Response based on T and stages :

Table 3.3. Response based on T and stages

	Totally		Partially		No response		Evolution	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Response based on T								
T3	29	21.9	30	22,7	11	8.3	0	0
T4	12	9,1	41	31.1	6	4.5	3	2.2
Total	41	31	71	53.8	17	12,8	3	2,2
P = 0,005								
Response based on stages								
Stage III	40	30.3	60	45.5	12	9.1	2	1,5
Stage IVA	1	0.8	11	8,3	5	3,8	1	0,7
Total	41	31.1	71	53.8	17	12,9	3	2,2
P = 0,027								

3.1.4. Response based on MBH differentiation point

Table 3.4. Response based on MBH differentiation point

	Totally		Partially		No response		Evolution	
	n	%	n	%	n	%	n	%
The differentiation point								
Point 2	38	28.8	62	47	16	12.1	1	0.7
Point 3	3	2.3	9	6.8	1	0.8	2	1.5
Total	41	31.1	71	53.8	17	12,9	3	2,2
P = 0,015								

3.2. Some prognostic factors :

To learn about some prognostic factors of esophageal cancer, we evaluated the results of survival time, time of recurrence and metastatics.

3.2.1. Survival time :

3.2.1.1. The result of totally survival :

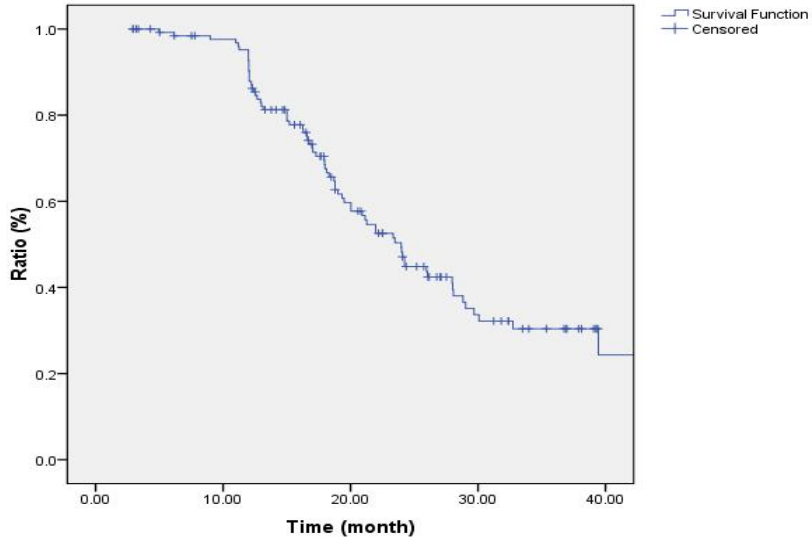


Chart 3.1. The result of totally survival

Table 3.5. The result of totally survival

Time	The ability of survival
12 months	92.7%
18 months	67.6%
24 months	48.2%
36 months	30%

The average survival time = 23.974 ± 1.3

3.2.1.2. Live according to size of tumor

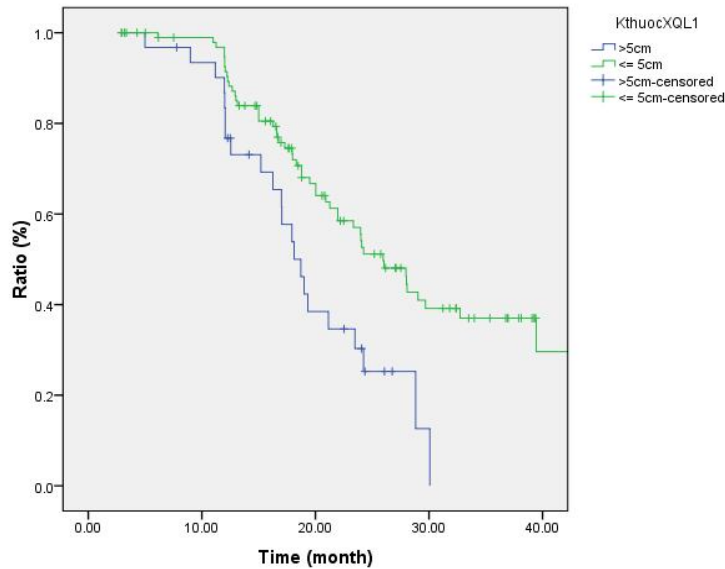


Chart 3.2. Live according to size of tumor

Table 3.6. Live according to size of tumor

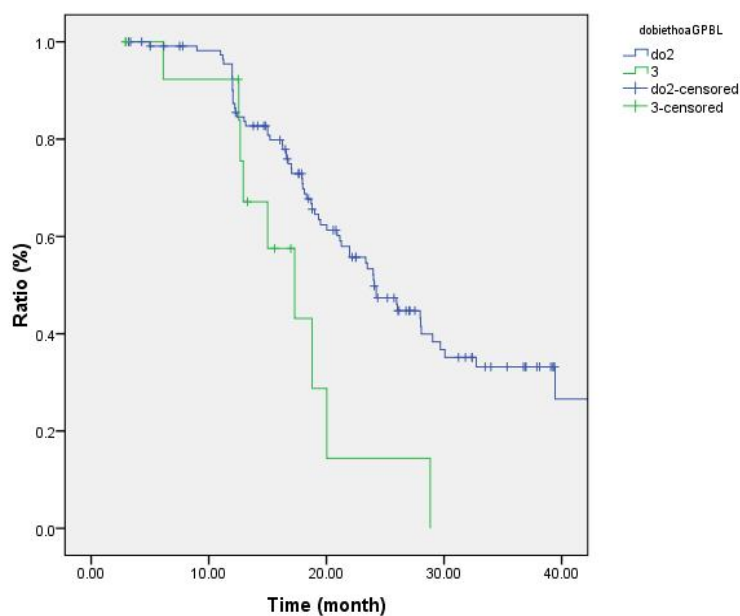
Size	12 months	18 months	24 months	36 months
$>5^{\text{cm}}$ (31Bn)	83.4%	53.9%	30.3%	9%
$\leq 5^{\text{cm}}$ (101Bn)	94.6%	72%	54.1	37%
P = 0.003				

The average survival time of tumor is :

Size $> 5^{\text{cm}}$ = 19.49 ± 1.38 (months)

Size $\leq 5^{\text{cm}}$ = 29.74 ± 1.72 (months)

3.2.1.3. Live according to the histologic differentiation:

**Chart 3.3. Live according to the histologic differentiation****Table 3.7. Live according to the histologic differentiation**

The differentiation point	12 months	18 months	24 months	36 months
Point 2 (117Bn)	92.8%	69.8%	51%	33.2%
Point 3 (15Bn)	92.3%	43.2%	31.9%	10.6%
P = 0.01				

3.2.1.4. Live according to stages :

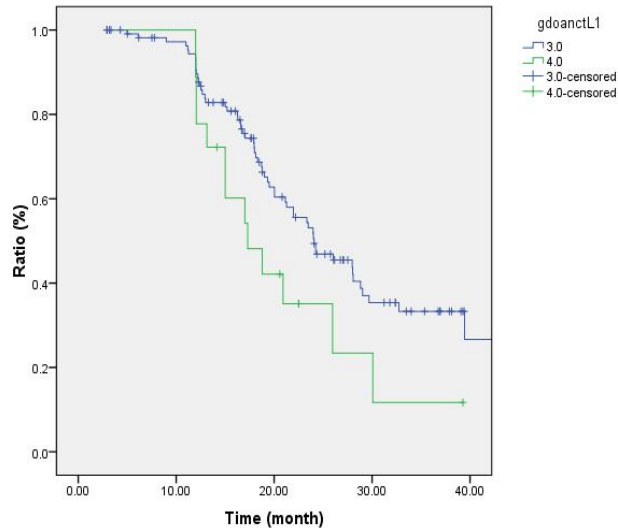


Chart 3.4. Live according to stages

Table 3.8. Live according to stages

Stage	12 months	18 months	24 months	36 months
III (114 Bn)	93.4%	70.9%	50.6%	33.3%
IVA (18Bn)	88.9%	48.1%	35.1%	11.7%
P = 0.05				

The average survival time:

Stage III = 28.59 ± 1.61 (months)

Stage IVA = 21.02 ± 2.3 (months)

3.2.1.5. Live according to the response after the end of treatment (after full dose of radiation therapy assessed after 4 weeks) :

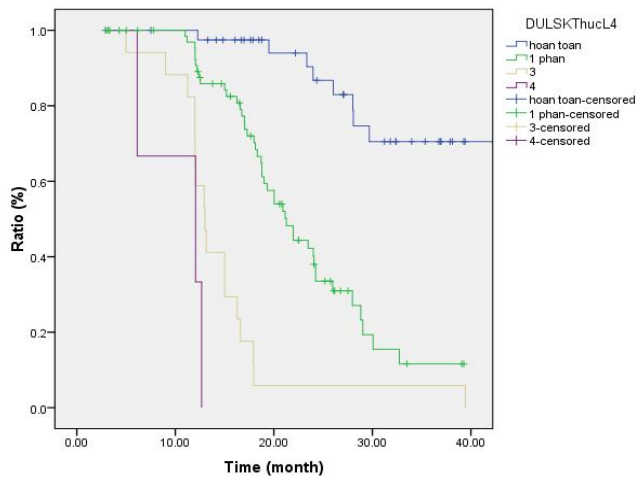


Chart 3.5. Live according to the response after the end of treatment

Table 3.9. Live according to the response after the end of treatment

Review after the end of treatment	12 months	18 months	24 months	36 months
Totally (41 patients)	97.4%	94%	86.7%	70.5%
Partially (71 patients)	95.3%	70.2%	40.1%	11.6%
No response (17 patients)	64.7%	5.9%		
Evolution (3 patients)	33.3%			
P < 0.001				

3.2.1.6. Results of multivariate analysis of factors affecting survival :

Table 3.10. Multivariate analysis

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95.0% CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
Age	.310	.354	.767	1	.381	1.363	.681	2.728
Size of tumor	-.440	.331	1.764	1	.184	.644	.336	1.233
Stage of disease	-.709	.476	2.219	1	.136	.492	.193	1.251
MBH differentiation point	.357	.440	.659	1	.417	1.429	.603	3.387
Radiation therapy	.500	.251	3.970	1	.046	1.649	1.008	2.697
Dose chemicals	-.325	.298	1.190	1	.275	.723	.403	1.295
Response of radiation	2.035	1.188	2.932	1	.087	7.651	.745	78.574
Response the end of treatment	1.167	.306	14.528	1	.000	3.213	1.763	5.857

3.2.2. Metastatic recurrence

3.2.2.1. Tumor recurrence, lymph node, metastasis and cause of death

Table 3.11. Tumor recurrence, lymph node, metastasis and cause of death

	Patients (132)	Rate %
Tumor recurrence		
Yes	2	1.5
No	130	98.5
Lymph node		
Yes	2	1.5
No	130	98.5

Metastasis		
Liver	4	3
Lung	5	3.8
Bone	6	4.5
Ganglion	2	1.5
No metastasis	115	87.2
Cause of death	Patients (71)	
Liver metastatic	4	5.6
Lung metastatic	5	7.1
Bone metastatic	5	7.1
Brain metastatic	2	2.8
Vomiting blood, tumor broken	22	30.9
Depletion, inedible	33	46.5

3.3. The toxicity and adverse effects due to chemical and radiation

3.3.1. Toxicity on hematological system, liver, kidneys after the end of treatment:

Bảng 3.12. Toxicity on hematological system, liver, kidneys after the end of treatment

Indicators	Patients (132)	Rate %
RBC		
Level 0	105	79.5
Level 1	21	15.9
Level 2	6	4.6
Hemoglobin		
Level 0	108	81.8
Level 1	19	14.4
Level 2	5	3.8
Leukemia		
Level 0	119	90.2
Level 1	7	5.3
Level 2	6	4.5
Granulocyte		
Level 0	119	90.2
Level 1	8	6
Level 2	5	3.8

Platelets		
Level 0	131	99.2
Level 1	1	0.8
AST (liver function)		
Level 0	132	100
Cratinin (renal function)		
Level 0	132	100

3.3.2. *Complications due to radiotherapy:*

* *The early complications due to radiation :*

Table 3.13. The early complications due to radiation

Esophagitis	Patients (132)	Rate %
Level		
Level 0	74	56.1
Level 1	47	35.6
Level 2	11	8.3

* *The rate complications due to radiation :*

Table 3.14. The rate complications due to radiation

Esophageal stenosis	Patients (132)	Rate %
Level		
Level 0	79	59.8
Level 1	43	32.6
Level 2	9	6.8
Level 3	1	0.8

CHAPTER IV: DISCUSSION

4.1 Review response

4.1.1. *Response after the end of treatment*

This review is after all doses of radiation therapy, patients stayed four weeks, assessment showed that 31.1 percent of patients had a complete response, 53.8 percent of patients with partial response, 12.9 percent of patients that do not respond, 2.2% progression. After the end of the treatment we have received a large proportion of patients with complete response disease. This is a very positive thing because the object of our analysis are in all stages T3, T4 not only radical surgery. However there is still a small percentage of patients do not respond or disease progression. This actually poses a huge problem about what to do next for patient and prognosis of these patients is very bad.

According to the analysis of Han Thanh Binh after single radiation therapy, the rate of complete response is 23.3 percent, partial response is 41.3 percent, no response is 36.4 percent. Kaosu Ishida analysed 60 squamous carcinoma of the esophagus patients stage T4M1 (lymph node metastasis) with CF chemotherapy regimens + 60Gy radiation contemporaneous, the results showed that response rates were 68.3 percent, no response were 28,4 percent. According to Nicolas Magne combination of radiation therapy and CF regimen + radiation, complete response after treatment was 38.3 percent, partial response was 42,6 percent and no response was 12.7 percent. According to the analysis of Kato K follow-up 76 patients with esophageal cancer in stage II, III chemotherapy and radiation therapy and CF regimen and total dose of 60Gy radiation, the result of complete response was 62.2 percent. According to Ohtsu, he analysed 54 patients with squamous carcinoma of the esophagus in stage T4M1 (lymph node metastasis), chemotherapy and radiotherapy CF regimens and total dose of 60 Gy radiation, the result of complete response was 33 percent, partial response was 53 percent, no response was 9,2 percent, evolution was 3,7 percent. Generally, the analyses showed that response rates was various, but they confirmed regimen

of radiation therapy and CF regimen combined total dose of 50-60 Gy radiation had more effective rate than single radiation.

4.1.2. Evaluation of chemical dose response

In our analyses, almost patients completely responded to chemical treatment dose ≥ 80 percent accounted for 82.9 percent, completely responded to chemical treatment dose $< 80\%$ was 17,1 percent, the differences were statistically significant with $P= 0,015$. With this result, we could know that patients who treated close compared with standard doses had the high response rate because the patients had good condition and ability to recover their health, treatment time is constant. According to the analyses of Kaneko there are response rate of 87% after radiotherapy and 10.5% complete response after one cycle of treatment.

4.1.3. Responsive T and stages

The extent of tumor invasion is one of the most important factors affecting the response to radiation. In our analyses, with stage T3 tumors in the complete response rate, partial and no response respectively 21.9%, 22.7% and 8.3%. For patients with stage T4 is the complete response rate, partial response, no response and disease progression was 9.1%, 31.1%, 4.5% and 2, 2%. From two results we could see that the higher T stage complete response rate was lower the ratio had increased significantly with $p=0,005$. This result is similar as the analyses of Hàn Thị Thanh Bình proportion of complete response, partial response, and no response of tumor in stage generally 3,4 respectively 11%, 45% and 44%. According to the analyses of Kaneko 57 patients with squamous carcinoma of the esophagus stage T3 and T4 treatment regimen of radiation and CF chemicals regimen and total dose of 60Gy radiation , complete response T4, T3, respectively 29%, 64%.According to Ohtsu the response rate of stage T3 was 50 % complete, 9% partial; with stage T4 is 19% complete response, 61.9% partial , 14.3% no response and 4.7% evolution. So, response rate in our analysis was lower than that of foreign authors, because all patients were in late stages.

Complete response rate in our analysis in stage III was 30.3%, partial response, no response and the rate of disease progression in this period was respectively 45.5%, 9.1%, 1.5%. As this ratio with stage IV respectively 0.8%, 8.3%, 3.8%, 0.7%. The results showed no difference between the stage of the disease with the ability to meet patients, this difference was statistically significant with $p=0,027$. The result of the analysis of us was similar as Han Thi Thanh Binh's, response rate in stage III and IV at reaching 47.4%. According to Higuchi K JCOG 9516 's analyses chemotherapy and radiation therapy combined chemical CF regimen total dose of 60Gy radiation for 60 patients with esophageal cancer stage III, IVa (lymph node metastasis) complete response rate was respectively 33% and 15%. Kumekawa Y observed 81 patients with esophageal cancer stage I – IV chemotherapy and radiation therapy combined chemical CF regimen dose of 60Gy radiation, the results of complete response in stage I, II, III, IV were respectively 100%, 57%, 36%, 20%.

4.1.4 Respond to the histologic differentiation

In the analysis of complete response in level2 of histopathology was 28.8%, 47% partial response, 2.3% complete response histologic grade 3 , 6.8% partial response, the difference was statistically significant with $P= 0,015$. According to the analyses of Takagawa R with 71 patients in chemotherapy and radiation showed response rates of 55.3% was higher differentiation, differentiation response the low 66.7%, however the difference was not significant with $P= 0,477$. The results of our analysis had significant difference, because the sample size was large enough to assess.

4.2. Some prognostic factors

To learn about some prognostic factors of esophageal cancer, we evaluated the results of survival after treatment, metastatic recurrence time:

4.2.1 Time to live:

- *Full time to live:*

The rate of survival time in 12 months, 18 months, 24 months, 36 months were respectively 92.7%, 67.6%, 48.2% and 30%. The average survival time

was 23.9 months. This result was higher than the analysis of Han Thi Thanh Binh, whole survival rate of 12 months, 24 months was 20.9% and 9.3%, the full average survival time was 8 months. A possible explanation for this difference is due to the analysis of Han Thi Thanh Binh patients only were in single radiotherapy, so the result of survival was lower than our results, patients were treated with concurrent chemotherapy treatment. According to Kaoru Ichida, overall survival entire radiotherapy, chemical and 2 years of 31.5%, while the average survival entire 10 months. Nicolas Magne took the time rate for the entire 5-year survival was 11%, the average survival time was 9.6 months. According to Kato K, entire survival after 3 years, 5 years were respectively 44.7%, 36.8%, the average survival time was 29 months. Jean – Francois took the time rate for 1 year, 2 years, 5 years were respectively 52,9%, 29,8% and 12,1%, the average survival time was 16 months. This comment showed that the result of this analysis was similar to the foreign authors.

- *Live according to tumor size:*

The proportion of the average time of 12, 18, 24, 36 months of group tumor size > 5 cm were respectively 83.4%, 53.9%, 30.3% and 9%. While this ratio in group tumor size <5 cm was 94.6%, 72%, 54.1% and 37%. The average survival time of the entire group tumor size > 5 cm was 19.5 months, the group tumor size <5 cm was 29.7 months. The survival time is related to tumor size. The bigger tumor is, the shorter this time is, this difference was statistically significant with $p=0,003$. In the analysis of Hàn Thị Thanh Bình, The average survival time of tumor group <5 cm is 14 months, the tumor > 5 cm was 4.6 months. After 12 months, no patient in group > 5 cm survived and 6-month survival rate was only 30%. While survival rates after 6 months, 12 months and 24 months of patient group size $u <5$ cm were respectively 72.7%, 37.5% and 25.6%. This difference was statistically significant with $p < 0,001$. Our result was similar as Deren's analysis when observed the period 5-year survival of 115 patients with tumor size <5 cm to 25% higher than 6% of 504 patients with tumor size > 5 cm. According to Wang with 157 patients who had tumor size \leq

3cm, 5-year survival time was 48%, median survival time was 54 months; with 425 patients who had tumor size > 3cm, 5-year survival time was 23.3% and the median survival time was 17 months, with $P= 0,001$.

- *Live according to the histologic differentiation:* Overall survival of 12 months, 18 months, 24 months and 36 months of the histological group 2 were respectively 92.8%, 69.8%, 51% and 32.2%, while this rate in groups 3 was 93.3% histology, 43.2%, 31.9% and 10.6%. The difference between the histological and cell survival had statistical significance with $p = 0,01$.

- *Survival according to stages:*

Stage of the disease is an important prognostic factor in cancer of the esophagus, thereby deciding treatment strategies. Survival rates of 12, 18, 24, 36 months in the group stage III study of patients was respectively 93.4%, 70.9%, 50.6%, 33.3%, this rate in group stage IV was 88.9%, 48.1%, 35.1% and 11.7%. The higher stage of disease duration shorter survival, this difference was statistically significant with $p=0,05$. Ishikura S observed 139 patients with esophageal cancer in chemotherapy and radiotherapy CF chemicals regimens and total dose 60Gy radiation, give the results for the entire 3-year survival, 5 years corresponding to stage III was 55%, 49% and median survival time was 44 months, stage IVa was respectively 22%, 13%, with a time of living average 11 months, the difference was statistically significant. According to Nomura M with the concurrent chemotherapy treatment for 301 patients with squamous carcinoma of the esophagus, survival for the entire 3-year stage III, IVa, IVb was 37.1%, 34.2%, 9.1%, a significant difference.

- *Time to live according to the response after the end of treatment*

Shelf Life: 12, 18, 24, 36 months of complete response group was respectively 97.4%, 94%, 86.7% and 70.5%, partial response group was 95.3%, 70.2%, 40.1% and 11.6%. While survival 12, 18 months of treatment response group was 70.6% and 5.9%, 12-month survival of the group was 33.3% progressive disease. The result showed us that if the patient response to treatment as they add more and more time living, this association has

significantly with $p < 0,001$. According to Hurmuzlu M time 2-year overall survival in group meets 31%, and 6% did not respond; 3-year overall survival of 24% in the group met and not responded the group is 0%; 5-year survival in the entire group was 17% and responded the group does not responded the 0%, with $P < 0,001$. According to Ishikura survival entire 3 years, 5 years of complete response group was 63%, 52%; group also responded respectively 6%, 2%, a significant difference.

- *Multivariate analysis of factors affecting survival*

We had multivariate analysis of data from the univariate analysis as mentioned above in the patients was studied using Cox regression analysis, we found that the independent prognostic factor when multivariate analysis of variables respectively: irradiation (95% CI: 1.008 to 2.697; $p = 0.046$); response after concurrent chemotherapy (95% CI: 0.745 to 78.574; $p = 0.087$) after treatment response (95% CI: 1.763 to 5.857; $p < 0.0001$). However, our analysis also had limitations on the number of patients studied, as well as distribution of the group of patients and follow-up period was not long that the independent factors is limited.

4.2.2 Tumor recurrence, lymph node, metastasis and cause of death

In research, recurrence rate was 1.5% in tumors, lymph node recurrence was 1.5%, 3.0% liver metastases, lung metastases of 3.8%, 4.5% bone metastases. Common cause of death was due to exhaustion, not be accounted for 46.5% eating and vomiting blood due to broken u 30.9%. According to Li, 59 patients with squamous carcinoma of the esophagus treated with chemotherapy had 13.5% of lung metastases, bone metastases 11.5%, 5% liver metastases.

4.3. The toxicity and adverse effects due to chemical and radiation

* Toxicity on hematological system, liver, kidneys after the end of treatment: After the end of radiotherapy (after full dose of radiation therapy, patients stay 4 weeks will be evaluated again) to see all the patients had liver function, kidney normal haematological indices: RBC leukocytes, platelets largely normally. The percentage decrease in hemoglobin was 18.2%, all the

lower level 1 and level 2 does not affect the treatment. The rate was lower leukocyte 9.8%, all patients had low white blood cell levels 1 and 2 do not affect the treatment process.

* *Complications due to radiotherapy:*

- Radiation esophagitis

The analysis results showed that the proportion of patients with radiation esophagitis accounted for 43.5%, while the second esophagitis 8.3%. Esophagitis patients expressed a burning sensation in the esophagus ray region, the mild pain when swallowing, do not eat heavy to stay radiation therapy and analgesics, anti-inflammatory and can temporarily fed by sugar vein. This result was suitable with the analysis of Hàn Thị Thanh Bình, rate was 37.2% esophagitis, which accounted for 19.8% infection level 1, level 2 accounted for 9.9%. According to Kumekawa Y, Early complications of esophagitis 1 (40%), grade 2 (19%), grade 3 (13%), grade 4 (7%).

- Esophageal stricture due to radiation

In the analysis, the rate of esophageal stricture due to radiation 40.2%, which accounted for 32.6% level 1, level 2 accounted for 6.8%, 0.8% grade 3, no patient was in stricture completely. This result was similar as the analysis off Hàn Thị Thanh Bình, esophageal stricture rate was 51.9% after radiation, which narrow the 1, 2 accounted for 14.8%. In the analysis of Kuai, complications of esophageal just as the result of ours 55.4% .

CONCLUSION

Having analysed 132 patients with esophageal cancer stage III, IV chemotherapy were treated in hospital and K from 9/2009 - 12/2013 we draw the following conclusions:

1. The response rate of the treatment regimen.

- Response after the end of treatment:

31.1% complete response; 53.8% partial response; 12.9% no response; 2.2% evolution.

- Responsive T and stages:

+ Complete response in T3 (21,9 %), T4 (9,1 %)

+ Partial response in T3 (22,7 %), T4 (31,1 %)

With P = 0,005

+ Complete response in stage III (30,3 %), IV (0,8 %)

+ Partial response in stage III (45,5 %), IV (8,3 %)

With P = 0,027

- Response the histologic differentiation:

+ Đáp ứng hoàn toàn ở độ 2: 28,8 %; đáp ứng một phần 47 %

+ Đáp ứng hoàn toàn ở độ 3: 2,3 %; đáp ứng một phần 6,8 %

Với P = 0,015

2. The toxicity and adverse effects due to chemical and radiation

* Haematological toxicity Us

- Lower hemoglobin 18.2% (level 1: 14.4%; level 2: 3.8%)

- Lower leukemia level 1: 5.3%; Level 2: 3.8%

* Complications due to radiotherapy

- Esophagitis level 1: 35.6%; level 2: 8.3%

- Esophageal stenosis level 1: 32.6%; level 2; 6.8%; level 3: 0.8%

3. Some prognostic factors:

Assessed by survival, recurrence and metastasis:

* Time to live

- Fully live more after 12 months: 92.7%, 18 months: 67.6%, 24 months: 48.2%, 36 months: 30%; Median survival time was 23.9 months.

- Time to live according to tumor size: 24 months, 36 months.

+ Group tumor size > 5 cm: 30.3%; 9%

+ Group size $u \leq 5$ cm: 54.1%; 37%.

With $P = 0,003$

- Live according to stage of disease: 24 months, 36 months

+ Stage III: 50.6%; 33.3%.

+ Stage IV: 35.1%; 11.7%

With $P = 0,05$

- Live more after the end of treatment: 24 months, 36 months

+ Complete response group: 86.7%; 70.5%.

+ Partial response group: 40.1%; 11.6%

With $P < 0,001$

- Live more according to the histopathological: 24 months, 36 months

+ Level 2: 51%, 33.2%

+ Level 3: 31.9%, 10.6%

With $P = 0,01$

* Recurrence, metastasis

- Recurrent tumors in 1.5%; nodes at 1.5%

- 3% of liver metastases; pulmonary 3.8%; Bone 4.5%

- Common cause of death was 46.5% due to exhaustion, vomiting blood and tumor rupture was 30.9%.