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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI 2015

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS Bùi Diệu

TS. Nguyễn Hữu Thợi

HÀ NỘI 2015

LỜI CAM ĐOAN

Tên tôi là Nguyễn Đức Lợi, nghiên cứu sinh khóa 29 Trường Đại học Y Hà Nội chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của thầy PGS.TS Bùi Diệu và TS. Nguyễn Hữu Thợi.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày ..... tháng .....năm 2015

Người viết cam đoan

Nguyễn Đức Lợi

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

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1 Giải phẫu mô học thực quản 3
1.1.1 Giải phẫu thực quản 3
1.1.2 Mô học thực quản 4
1.2. Dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ gây ung thư thực quản 5
1.2.1. Dịch tễ học 5
1.2.2. Các yếu tố nguy cơ 6
1.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh 8
1.3.1. Phân bố vị trí khối u 8
1.3.2. Hình ảnh đại thể 8
1.3.3 Hình ảnh vi thể 9
1.4. Đặc điểm bệnh học: 10
1.4.1 Triệu chứng lâm sàng ung thư thực quản 10
1.4.2.1 Chụp X quang thực quản có thuốc cản quang: 12
1.4.2.3 Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) 14
1.4.2.4. Ghi hình cắt lớp bằng positron PET-CT (Positron Emission Tomography-CT) 14
1.4.2.5. Nội soi thực quản ống mềm 15
1.4.2.6 Siêu âm nội soi 16
1.4.2.7 Chẩn đoán tế bào và mô bệnh học qua nội soi 17
1.4.2.8. Nội soi hạ họng -thanh khí phế quản 17
1.4.2.9. Các xét nghiệm đánh giá toàn thân và di căn xa 17
1.4.3. Chẩn đoán xác định 17
1.4.3.1. Chẩn đoán phân biệt 17
1.4.3.2. Chẩn đoán giai đoạn 18
1.4.4. Điều trị ung thư thực quản 19
1.4.4.1. Nhóm bệnh có thể điều trị bằng phẫu thuật 19
1.4.4.2. Nhóm bệnh điều trị không bằng phẫu thuật 20
1.4.4.3. Xạ trị trong điều trị bệnh UTTQ 21
1.4.4.3.1. Xạ trị chiếu ngoài 21
1.4.4.3.2 Xạ trị áp sát 23
1.4.4.3.3 Các bước tiến hành xạ trị ung thư thực quản 24
1.4.4.4. Những bước phát triển về hóa trị liệu 28
1.4.4.5. Các phác đồ hoá trị liệu ung thư thực quản 29
1.5. Một số yếu tố tiên lượng 30
1.6. Một số nghiên cứu trong nước và ngoài nước về hoá xạ trị đồng thời trong điều trị ung thư thực quản 31
1.6.1. Một số nghiên cứu về phẫu thuật và xạ trị trong ung thư thực quản 31
1.6.2. Một số nghiên cứu hoá xạ trị đồng thời trong điều trị UTTQ trên thế giới 32
1.7. Các thuốc hoá chất sử dụng điều trị trong nghiên cứu 33
1.7.1. Cisplatin 33

1.7.2. Fluorouracil 34
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 37
2.1 Đối tượng nghiên cứu 37
2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân 37
2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ 37
2.2 Phương pháp nghiên cứu 37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu 37
2.2.2 Các bước tiến hành 38
2.2.2.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị 38
2.2.2.2. Tiến hành điều trị 39
2.2.2.3. Đánh giá hiệu quả của nghiên cứu 42
2.2.2.4. Xử trí các tình huống gặp trong quá trình điều trị 48
2.2.2.5 Tìm hiểu một số yếu tố tiên lượng 49
2.2.3. Xử lý số liệu 50
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 52
3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng 52
3.1.1. Tuổi, giới tính 52
3.1.2. Thời gian đến khám kể từ khi mắc triệu chứng đầu tiên 53
3.1.3. Tiền sử bản thân và gia đình 53
3.1.4 Các triệu chứng lâm sàng 54
3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng 56
3.1.6. Xếp loại giai đoạn bệnh theo UICC 2004 60
3.1.7. Phương pháp điều trị 60
3.2. Đánh giá đáp ứng 61
3.2.1. Đáp ứng sau hóa xạ đồng thời 61
3.2.2. Đáp ứng sau hóa xạ trị đủ liều 61
3.2.3. Đáp ứng sau khi kết thúc điều trị 62
3.2.4. Đánh giá đáp ứng liều lượng hóa chất 63
3.2.5. Đáp ứng theo T và giai đoạn 63
3.2.6. Đánh giá đáp ứng theo độ biệt hóa MBH 64
3.3. Một số yếu tố tiên lượng 64
3.3.1. Thời gian sống thêm 64
3.3.1.1. Kết quả sống thêm toàn bộ 64
3.3.1.2. Kết quả sống thêm theo tuổi 65
3.3.1.3. Thời gian sống thêm theo chỉ số toàn thân 66
3.3.1.4. Sống thêm theo kích thước u 67
3.3.1.5. Sống thêm theo độ biệt hóa của mô bệnh học: 68
3.3.1.6. Sống thêm theo giai đoạn : 69
3.3.1.7. Sống thêm theo liều điều trị hóa chất : 70
3.3.1.8. Sống thêm đáp ứng sau hóa xạ đồng thời 71
3.3.1.9. Sống thêm theo đáp ứng sau hóa xạ trị bổ trợ đủ liều 72
3.3.1.10. Sống thêm theo đáp ứng sau khi kết thúc điều trị 73
3.3.1.11. Sống thêm sau biến chứng viêm thực quản do tia xạ 74
3.3.1.12 Sống thêm sau biến chứng hẹp thực quản do tia xạ 75

3.3.1.13. Kết quả phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới sống thêm 76
3.3.2. Tái phát di căn 76
3.3.2.1. Tái phát tại u, hạch, di căn và nguyên nhân tử vong 76
3.3.2.2 . Thời gian di căn 77
3.4. Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ 77
3.4.1. Các chỉ số trước điều trị 77
3.4.2. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đồng thời 78
3.4.3. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đủ liều 80
3.4.4. Độc tính trên hệ thống huyết học, gan, thận sau kết thúc điều trị 81
3.4.5. Biến chứng đến cơ quan khác do hóa chất 82
3.4.6. Các biến chứng do tia xạ 83
CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN 84
4.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học 84
4.1.1. Tuổi , giới 84
4.1.2. Tiền sử liên quan 85
4.1.3. Thời gian mắc bệnh 85
4.1.4. Triệu chứng lâm sàng 85
4.1.5 Đặc điểm cận lâm sàng 88
4.1.6 Phương pháp điều trị 93
4.2 Đánh giá đáp ứng 94
4.2.1 Đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời 94
4.2.2 Đáp ứng sau hóa xạ trị đủ liều 94
4.2.3 Đáp ứng sau khi kết thúc điều trị 95
4.2.4 Đánh giá đáp ứng liều lượng hóa chất 96
4.2.5 Đáp ứng theo T và giai đoạn 97
4.2.6 Đáp ứng theo độ biệt hóa mô bệnh học 98
4.3 Một số yếu tố tiên lượng 99
4.3.1 Thời gian sống thêm 99
4.3.2 Tái phát tại u, hạch, di căn và nguyên nhân tử vong 106
4.4. Độc tính và tác dụng không mong muốn do hóa chất và tia xạ 107
4.4.1 Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đồng thời 107
4.4.2 Biến chứng đến cơ quan khác do hóa chất 108
4.4.3 Các biến chứng do tia xạ 109
KẾT LUẬN 111
KIẾN NGHỊ 113

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Phân độ độc tính của thuốc lên hệ thống huyết học 43
Bảng 2.2. Phân độ độc tính của thuốc lên gan, thận 43
Bảng 2.3. Một số tác dụng không mong muốn khác (theo tiên chuẩn của TCYTTG) 44
Bảng 2.4. Tiêu chuẩn ghi nhận biến chứng cấp tính do xạ trị (RTOG) 46
Bảng 2.5. Tiêu chuẩn ghi nhận biến chứng mạn tính do xạ trị (RTOG) 47
Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi 52
Bảng 3.2. Tiền sử bản thân và gia đình 53
Bảng 3.3. Mức độ nuốt nghẹn 54
Bảng 3.4. Các triệu chứng khác và chỉ số KPS 54
Bảng 3.5. Đặc điểm khối u, kích thước, hình thái tổn thương 55
Bảng 3.6. Dấu hiệu di căn trên lâm sàng 55
Bảng 3.7. Chụp thực quản Baryte 56
Bảng 3.8. Chụp cắt lớp vi tính thực quản 56
Bảng 3.9. Siêu âm - nội soi thực quản 57
Bảng 3.10. Hình ảnh tổn thương u trên SA - NS 58
Bảng 3.11. Xâm lấn tổ chức xung quanh trên CT và di căn hạch trên SA-NS 59
Bảng 3.12. Mô bệnh học 59
Bảng 3.13. Xếp loại giai đoạn bệnh 60
Bảng 3.14. Phương pháp điều trị 60
Bảng 3.15. Đáp ứng sau hóa xạ đồng thời 61
Bảng 3.16. Đáp ứng sau hóa xạ trị đủ liều 61
Bảng 3.17. Đáp ứng sau khi kết thúc điều trị 62
Bảng 3.18. Đánh giá đáp ứng liều lượng hóa chất 63
Bảng 3.19. Đáp ứng theo T và giai đoạn 63
Bảng 3.20. Đáp ứng theo độ biệt hóa MBH 64
Bảng 3.21. Kết quả sống toàn bộ 65
Bảng 3.22. Kết quả sống thêm theo tuổi 65
Bảng 3.23. Thời gian sống thêm theo chỉ số toàn thân 66
Bảng 3.24. Sống thêm theo kích thước của u 67
Bảng 3.25. Sống thêm theo độ biệt hóa của mô bệnh học 68
Bảng 3.26. Sống thêm theo giai đoạn 69
Bảng 3.27. Sống thêm theo liều điều trị hóa chất 70
Bảng 3.28. Sống thêm đáp ứng sau hóa xạ đồng thời 71
Bảng 3.29. Sống thêm theo đáp ứng sau hóa xạ trị bổ trợ đủ liều 72
Bảng 3.30. Sống thêm theo đáp ứng sau khi kết thúc điều trị 73

Bảng 3.31. Sống thêm sau biến chứng viêm thực quản do tia xạ 74
Bảng 3.32. Sống thêm sau biến chứng hẹp thực quản do tia xạ 75
Bảng 3.33.Phân tích đa biến..... 76
Bảng 3.34. Tái phát u, hạch di căn và nguyên nhân tử vong 76
Bảng 3.35. Thời gian di căn 77
Bảng 3.36. Các chỉ số trước điều trị..... 77
Bảng 3.37. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đồng thời ... 78
Bảng 3.38. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đủ liều 80
Bảng 3.39. Độc tính trên hệ thống huyết học, gan, thận sau kết thúc điều trị 81
Bảng 3.40. Biến chứng đến cơ quan khác do hóa chất 82
Bảng 3.41. Biến chứng sớm do tia xạ 83
Bảng 3.42. Biến chứng hẹp thực quản do tia xạ 83

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu 52
Biểu đồ 3.2. Thời gian đến khám kể từ khi mắc triệu chứng đầu tiên 53
Biểu đồ 3.3. Kết quả sống toàn bộ 64
Biểu đồ 3.4. Kết quả sống thêm theo tuổi 65
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm theo chỉ số toàn thân 66
Biểu đồ 3.6. Sống thêm theo kích thước của u 67
Biểu đồ 3.7. Sống thêm theo độ biệt hóa của mô bệnh học 68
Biểu đồ 3.8. Sống thêm theo giai đoạn 69
Biểu đồ 3.9. Sống thêm theo liều điều trị hóa chất 70
Biểu đồ 3.10 Sống thêm đáp ứng sau hóa xạ đồng thời 71
Biểu đồ 3.11. Sống thêm theo đáp ứng sau hóa trị bổ trợ đủ liều 72
Biểu đồ 3.12. Sống thêm theo đáp ứng sau khi kết thúc điều trị 73
Biểu đồ 3.13. Sống thêm sau biến chứng viêm thực quản do tia xạ 74
Biểu đồ 3.14 Sống thêm sau biến chứng hẹp thực quản do tia xạ 75

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Minh hoạ giải phẫu và liên quan của thực quản 3
Hình 1.2. Vi thể ung thư biểu mô vảy..... 9
Hình 1.3. Vi thể ung thư biểu mô tuyến xâm nhập..... 10
Hình 1.4: Hình ảnh chụp Xquang baryte UTTQ 12
Hình 1.5. Hình ảnh chụp CLVT UTTQ..... 13
Hình 1.6. Chụp PET-CT ung thư thực quản 15
Hình 1.7. Nội soi ung thư thực quản..... 15
Hình 1.8. Hình ảnh Siêu âm- Nội soi UTTQ. 16
Hình 1.9. Xạ trị bằng máy Gia tốc 27
Hình 1.10. Lập kế hoạch xạ trị UTTT..... 28

ĐẶT VẤN ĐỀ

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. Tỉ lệ mắc ung thư thực quản cao được ghi nhận ở miền bắc Trung Quốc, các nước vùng Đông Bắc biển Caspi, Nga, Pháp với tỉ lệ là (10-36/100000 dân), Nhật là 6-14/100000 dân, đặc biệt tỉ lệ này rất cao ở Iran là 184/100000 dân, ở Mỹ ung thư thực quản đứng thứ 15 [1], [2]. Còn tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư của Nguyễn Bá Đức và CS trong giai đoạn 2001-2003 tỉ 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 tỉ 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 [3]. Theo nghiên cứu của Phạm Đức Huấn tỉ lệ nam/nữ 15,8 [4].

Thuốc lá và rượu là 2 yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ mắc ung thư thực quản. Ngoài ra còn có yếu tố nguy cơ khác như thiếu dinh dưỡng, béo phì, vệ sinh ăn uống, bệnh trào ngược thực quản, nhiễm vi rút HP…

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 tỉ lệ 60,6% [5].

Trong các phương pháp chẩn đoán, nội soi kết hợp với sinh thiết được coi là phương pháp có giá trị trong chẩn đoán nhưng lại không xác định được giai đoạn bệnh. Chụp cắt lớp vi tính và siêu âm- nội soi được sử dụng chủ yếu trong chẩn đoán giai đoạn bệnh.

Mặc dù có những tiến bộ rất lớn trong quá trình phát hiện sớm, chẩn đoán bệnh, cũng như tiến bộ trong điều trị thì tiên lượng ung thư thực quản cũng rất xấu. Theo nghiên cứu của châu Âu tỉ lệ sống 5 năm là 5% trong những năm 78-80, 9% năm 87-89, 10% năm 91-2002 [6].

Điều trị ung thư thực quản chủ yếu phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và thể trạng của bệnh nhân. Phẫu thuật, xạ trị, hoá trị là 3 phương pháp chủ yếu, đối

với giai đoạn sớm còn mổ được phẫu thuật là chính. 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 Phạm Đức Huấn tỉ lệ sống 5 năm sau mổ là 10,2% [4], còn nghiên cứu của Hàn Thanh Bình tỉ lệ sống 2 năm sau xạ trị đơn thuần là 9,33% [5], theo báo cáo của Stahl và cs tỉ lệ sống 3 năm sau điều trị phối hợp hoá xạ đồng thời cho bệnh nhân ở giai đoạn III là 32% [6]. 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. Nhưng các nghiên cứu đều cho thấy phác đồ có Cisplatin cho kết quả đáp ứng cao hơn cả, 5Fluorouracil là thuốc có tác dụng hiệp lực với Cisplatin và thường được sử dụng phối hợp với Cisplatin trong điều trị ung thư thực quản. Vì vậy chúng tôi lựa chọn phác đồ Cisplatin- 5 Fluorouracil để điều trị cho bệnh nhân, vì đây là phác đồ rẻ 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. Với mong muốn cải thiện thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân và không ngừng cải thiện kết quả trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn muộn, 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***" với 2 mục tiêu sau:

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 .

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Giải phẫu mô học thực quản

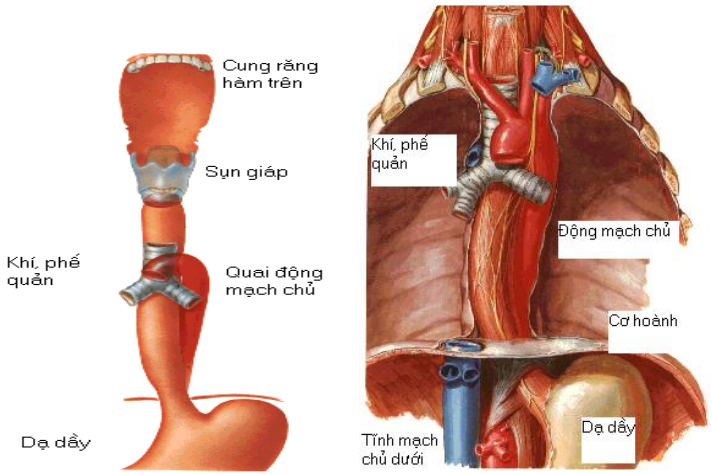
1.1.1 Giải phẫu thực quản

Hình dáng, kích thước

Thực quản là một ống cơ dài khoảng 25 cm, dẹt trước sau, khẩu kính 2,2 cm, chạy dài từ cổ qua ngực xuống bụng, phía trên tiếp nối với hầu phía dưới thông với dạ dày qua lỗ tâm vị. Đối chiếu lên cột sống thực quản đi từ đốt sống cổ 6 đến đốt sống ngực 11, có 4 chỗ hẹp tương ứng với các vị trí: sụn nhẫn, phế quản gốc trái, cơ hoành, tâm vị [7], [8].

Thực quản thường được chia làm 3 đoạn [7], [8].

- *Thực quản 1/3 trên*: Gồm thực quản cổ và thực quản ngực trên. Cách cung răng trên 15 - 25 cm.
- *Thực quản 1/3 giữa*: Là thực quản ngực giữa. Cách cung răng trên 26 -32cm
- *Thực quản 1/3 dưới*: Là thực quản ngực dưới. Cách cung răng trên 33 - 40 cm, tương ứng với cơ thắt tâm vị.



Hình 1.1: Minh hoạ giải phẫu và liên quan của thực quản [8].

Liên quan

Trong cổ: Liên quan phía trước với khí quản và dây thần kinh quặt ngược, hai bên với bó mạch thần kinh cổ.

Trong ngực: Liên quan phía trước với mặt sau khí quản, chỗ phân đôi khí quản, phế quản gốc trái, các động mạch phế quản và phổi trái, mặt sau tâm nhĩ trái. Liên quan phía sau với tĩnh mạch đơn lớn, ống ngực, động mạch chủ ngực và hai túi cùng màng phổi. Liên quan bên phải với tĩnh mạch đơn lớn, bên trái với quai động mạnh chủ, ống ngực.

Trong bụng: Liên quan qua phúc mạc với mặt sau gan [8].

Mạch máu thực quản

Động mạch

Thực quản được cấp máu bởi các nhánh của các động mạch sau

Nhánh thực quản của động mạch giáp dưới

Nhánh thực quản của động mạch phế quản

Nhánh thực quản của động mạch chủ

Nghành thực quản của động mạch vị trái

Động mạch hoành dưới [9]

Tĩnh mạch

Tĩnh mạch thực quản đi kèm theo các động mạch rồi sau đó đổ vào tĩnh mạch chủ dưới và tĩnh mạch chủ trên [9].

Bạch huyết

Ở trên: Đổ vào chuỗi hạch cảnh trong.

Ở giữa: Phía sau đổ vào các hạch trung thất sau, hạch liên sườn, hạch cơ hoành, ống ngực. Phía trước đổ vào các hạch khí quản, hạch khí phế quản, hạch sau tim và dưới tim.

Ở dưới: Đổ vào các hạch vị trái và các hạch thân tạng [7], [8].

1.1.2 Mô học thực quản

Thành thực quản cấu tạo gồm 4 lớp

- *Lớp niêm mạc:* được chia làm 3 lớp.
  - ✓ *Lớp biểu mô:* thuộc loại lát tầng không sừng hoá.

- ✓ *Lớp đệm:* là lớp mô liên kết thưa có những nhú lồi lên phía biểu mô.
- ✓ *Lớp cơ niêm:* lớp cơ niêm của thực quản rất dày

❖ *Lớp dưới niêm mạc*: được tạo bởi mô liên kết thưa. Trong lớp dưới niêm mạc có những tuyến thực quản chính thức.

❖ *Lớp cơ:* 1/4 trên gồm những sợi cơ vân, 3/4 dưới gồm những sợi cơ trơn dần dần thay thế những sợi cơ vân. Các sợi cơ được xếp thành hai lớp, lớp trong hướng vòng, lớp ngoài hướng dọc. Giữa hai lớp cơ có đám rối thần kinh Auerbach.

❖ *Lớp vỏ ngoài*: Tạo bởi mô liên kết thưa dính mặt ngoài thực quản với những phần xung quanh. Đây là điểm khác biệt của thực quản với các đoạn ống tiêu hoá khác do không có lớp thanh mạc che phủ nên ung thư thực quản rất dễ lan tràn ra các cơ quan lân cận trong trung thất [10].

1.2. Dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ gây ung thư thực quản:

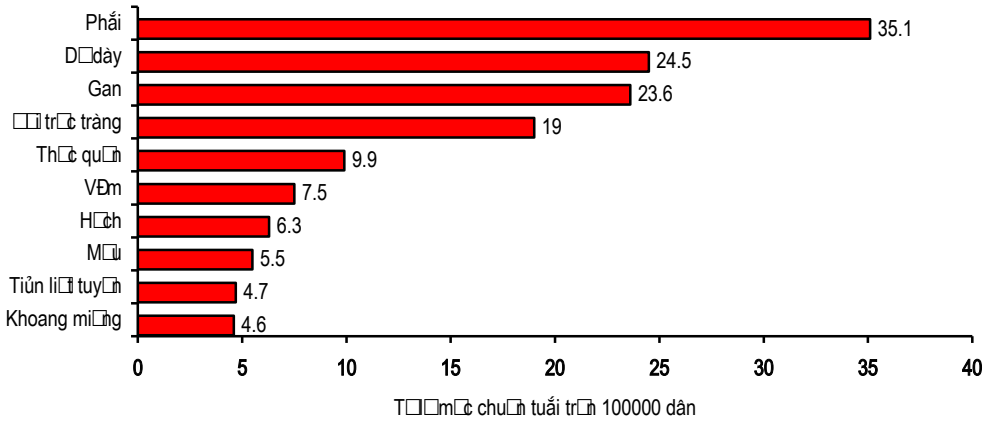
1.2.1. Dịch tễ học:

**** Các vùng địa lý khác nhau có tỷ lệ UT thực quản khác nhau:***

Tỷ lệ mắc UT thực quản cao được ghi nhận ở miền Bắc Trung Quốc, các nước vùng Đông Bắc biển Caspi, Nga, Pháp (10-36/100.000 đặc biệt là 2 tỉnh: Normandi và Bretagne). Nhật Bản 6-14/100.000 dân đặc biệt tỷ lệ này rất cao ở Iran 184/100.000 dân, ở Mỹ UT thực quản đứng hàng thứ 15[11]. Việt Nam theo ghi nhận của 5 vùng sinh thái khác nhau: Thái Nguyên, Hải Phòng, Hà Nội, Huế và Cần Thơ ở 2 giai đoạn [3]:

Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi (ASR)/100.000 dân	Hà Nội	Hải Phòng	Thái Nguyên	Huế	Cần Thơ
(2001-2004)	9.8	4.9	3.3	1.7	2.8
(2006-2007)	13.3	7.9	3.6	1.4	3.6

Như vậy, UT thực quản ở Việt nam có xu hướng gia tăng đặc biệt ở Hà Nội và Hải Phòng.



Tỷ lệ mắc chuẩn tuổi của một ung thư phổ biến nhất ở nam giới Việt nam 2010

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ:

***** Tuổi và giới: UT thực quản hiếm gặp ở người trẻ, thường gặp trên 50 tuổi; nam giới chiếm 3/4. Theo Phạm Đức Huấn tỷ lệ Nam/nữ là 15.8 [4].

***** Thuốc lá và rượu: được coi là yếu tố chính tăng UTTQ. 90% nguy cơ của UTTQ biểu mô vẩy ở Châu Âu và Bắc Mỹ liên quan tới rượu và thuốc lá. Thuốc lá và rượu là 2 yếu tố không phụ thuộc lẫn nhau và ảnh hưởng của chúng là độc lập, nếu kết hợp 2 yếu tố vào thì nguy cơ tăng UTTQ là cao hơn cả. Nghiện thuốc lá làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô vẩy 5-10 lần và ung thư biểu mô tuyến 2 lần. Nghiện cả rượu và thuốc lá nguy cơ tăng 100 lần [12,13].

***** Thức ăn chứa Nitrosamin, thiếu hụt hay quá độ kim loại, thiếu Vitamin A, E, thức ăn và đồ uống nóng... tăng tỷ lệ ung thư thực quản ở Châu Á và Châu Phi.

Vệ sinh miệng kém, nhiễm xạ trong không khí, nhiễm Asbestos [14] .

Tiền sử ung thư vùng tai mũi họng và ung thư phổi.

***** Béo phì làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô tuyến gấp 3 lần [12].

***** Trào ngược (Reflux) dạ dày thực quản gây nên hội chứng bỏng thực quản bởi acid của dạ dày thậm trí cả kiềm của dịch mật và hỗn hợp kiềm và acid. Lớp niêm mạc bị biến đổi tạo nên hội chứng Barret thực quản. Đó là quá trình viêm mạn tính hình thành biểu mô trụ cơ chế nhày rồi loạn sản ruột và cuối cùng là UT biểu mô tuyến thực quản. Tình trạng trào ngược gây nên Barret

thực quản có nguy cơ gây UT biểu mô tuyến cao hơn người không bị Barret từ 30-125 lần [15].

***** Bệnh xơ bì: (scleroderma hoặc systemic sclroderma systemic sclerosis - SSC) ở giai đoạn cuối khi trương lực cơ thắt dưới thực quản bị suy giảm tạo điều kiện cho hiện tượng trào ngược → adenocarcinoma thực quản.

***** Co thắt tâm vị (Achalasia) là hậu quả của rối loạn nhu động thực quản thường tăng trương lực cơ thắt dưới thực quản biểu hiện chủ yếu khó nuốt, nuốt nghẹn. Bệnh nhân bị co thắt tâm vị thường xuyên cơ thực quản giãn rộng chứa đựng thức ăn lên men. Nhiều nghiên cứu thấy co thắt tâm vị là yếu tố nguy cơ của UT biểu mô tế bào vảy. Thời gian bị co thắt tâm vị càng dài nguy cơ UT tế bào vảy càng cao. Tuy nhiên, chẩn đoán co thắt tâm vị phải luôn đề phòng với chẩn đoán nhầm của UT thực quản. Ngược lại phẫu thuật mổ cơ thắt thực quản điều trị co thắt tâm vị (Phẫu thuật Heller) lại tạo điều kiện phát triển Barret thực quản ung thư biểu mô tuyến tăng lên [15].

***** Vết thương thực quản do acid hoặc kiềm (thường do uống nhầm) hay gặp 1/3 giữa thực quản và chủ yếu là UT biểu mô tế bào vảy. Từ khi bị thương đến lúc xuất hiện không kéo dài quá 30-50 năm. Vì thế hẹp thực quản do bỏng cần được phẫu thuật cắt bỏ sớm.

***** Các yếu tố nguy cơ hiếm gặp khác:

+ Vách ngăn thực quản (proximal esophageal web) thường gặp trong hội chứng Plummer-vinson hay peterson-kelly. Hội chứng này bao gồm nhiều chứng bệnh khác nhau: thiếu máu nhược sắc, viêm thanh môn, viêm tuyến nước bọt...

+ Túi thừa thực quản, UT thực quản trên bệnh nhân sau UT vòm mũi họng...

Vai trò của các can thiệp y tế trước khi xuất hiện UT thực quản. Một nghiên cứu trên 220-806 bệnh nhân UT vú được điều trị có dùng xạ trị sau 10 năm hoặc hơn khả năng tăng UT thực quản chủ yếu UT biểu mô tuyến . Tỷ lệ UT thực quản không tăng ở bệnh nhân UT vú không phải điều trị xạ [16].

Nhiều nghiên cứu cho thấy tia phóng xạ là nguyên nhân gây bệnh trực tiếp của UT thực quản tế bào vảy.

Vi khuẩn HP (Helico bacter pylori) được nhiều tác giả thừa nhận có liên quan đến UT vùng hang vị dạ dày trong khi vai trò HP với UT thực quản nhất là 1/3 dưới tế bào biểu mô tuyến không được chứng minh thậm chí còn ngược lại [14].

HPV (Human Papillomavirus) vai trò của HPV týp 16,18 trong UT thực quản tế bào vảy đang được nghiên cứu. Nhiều báo cáo chỉ thấy 15% HPV hiện diện ở tổ chức UT thực quản.

1.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh:

1.3.1. Phân bố vị trí khối u:

UTTQ 1/3 giữa và 1/3 dưới gặp nhiều nhất. Tỉ lệ thay đổi theo từng nghiên cứu và tuỳ từng loại ung thư. Nói chung UTBM vẩy hay gặp nhiều nhất ở 1/3 giữa và UTBM tuyến lại thường gặp ở 1/3 dưới thực quản. Thật vậy, trong 2642 trường hợp UTBM vẩy của toàn nước Pháp năm 1987, H Richelme và J Baulieux thấy rằng 3% ở miệng thực quản, 15% ở 1/3 trên, 58% ở 1/3 giữa và 23,5% ở 1/3 dưới. Nhưng trong 297 UTBM tuyến thì ung thư 1/3 trên là 2,6%, 1/3 giữa là 15,8% và 1/3 dưới là 81%.

Theo Phạm Đức Huấn tỷ lệ các vị trí 1/3 trên , giữa, dưới là 4,8 %, 56 % và 39,2 % [4]. Theo Rosenberg là 15 %, 50 % và 35 % [17].

1.3.2. Hình ảnh đại thể:

Ung thư thực quản chia làm 3 hình thái kinh điển sau

- ❖ Thể sùi chiếm khoảng 60 %
- ❖ Thể loét chiếm 20- 30 %
- ❖ Thể thâm nhiễm ít gặp khoảng 10 %

Tuy nhiên trên thực tế các hình thái tổn thương thường phối hợp với nhau làm cho khó phân loại rõ ràng. Theo Phạm Đức Huấn các thể này lần lượt chiếm tỷ lệ 60,7%,25 %, 9,5 % và 4,8 % không xếp loại [4].

Ung thư thực quản sớm: các tác giả Nhật Bản đưa ra thuật ngữ UTTQ sớm để chỉ các tổn thương ung thư chưa vượt qua lớp dưới niêm mạc, tương

đương với giai đoạn Tis và T1 trong phân loại TNM của UICC. UTTQ sớm tiên lượng tốt, nhưng mới chỉ phát hiện được dưới 10% các trường hợp [18]. Về mặt đại thể, UTTQ sớm có 3 hình thái chính theo phân loại của Nhật Bản:

- ❖ Loại 1 (thể lồi): tổn thương lồi nhẹ, có dạng 1 polyp.
- ❖ Loại 2 (thể phẳng).
- ❖ Loại 3 (thể loét): tổn thương loét rõ ràng.

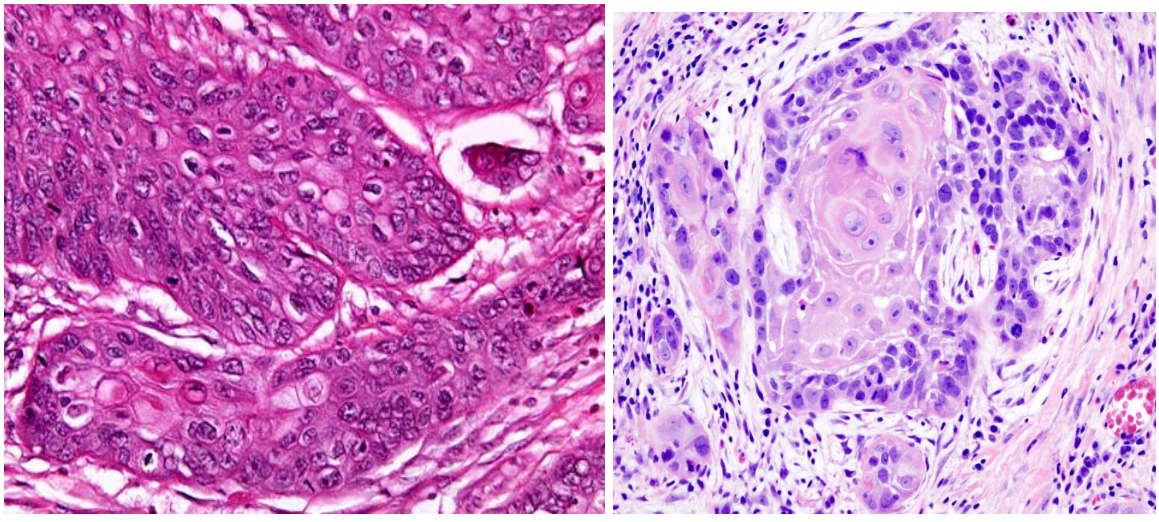
1.3.3 Hình ảnh vi thể :

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới 2000 chia ung thư thực quản làm hai nhóm chính ung thư tế bào biểu mô và ung thư tế bào không phải biểu mô.

Ung thư biểu mô

Ung thư biểu mô tế bào vảy: Chiếm 90%. Chia 3 độ biệt hoá.

- ✓ Độ biệt hoá cao: Có chứa keratin, giữa các tế bào có cầu nối. Ít có tế bào đa hình.
- ✓ Độ biệt hoá thấp: Không chứa keratin, không có các cầu nối giữa các tế bào. Có nhiều nhân và các tế bào đa hình.
- ✓ Độ biệt hoá vừa: Trung gian của hai loại biệt hoá cao và thấp.

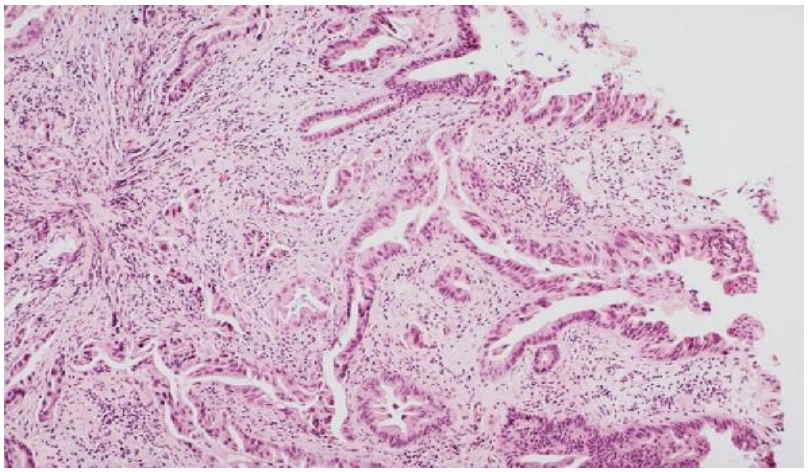


Hình 1.2. Vi thể ung thư biểu mô vảy [18].

Các biến thể của UTBM tế bào vẩy

- ✓ Ung thư biểu mô vẩy týp tế bào hình thoi
- ✓ Ung thư biểu mô vẩy dạng tế bào đáy
- ✓ Ung thư biểu mô vẩy týp mụn cơm
- ✓ Ung thư biểu mô tại chỗ

Ung thư biểu mô tuyến: Chiếm 9%



Hình 1.3. Vi thể ung thư biểu mô tuyến xâm nhập [18].

Ung thư biểu mô dạng nang tuyến

Ug thư biểu mô tuyến biểu bì nhầy

Ung thư biểu mô tuyến vẩy

Ung thư biểu mô tế bào nhỏ

Ung thư không phải biểu mô: Chiếm khoảng 1 %

- ✓ *U cơ trơn ác tính*
- ✓ *U cơ vân ác tính*
- ✓ *U hắc tố ác tính*
- ✓ *U cơ nguyên bào*
- ✓ *Carcinome đệm nuôi*

1.4. Đặc điểm bệnh học:

1.4.1 Triệu chứng lâm sàng ung thư thực quản:

Triệu chứng hay gặp nhất trong ung thư thực quản là nuốt nghẹn tăng dần, thường tiến triển từ từ sau 3- 4 tháng. Mới đầu chỉ là cảm giác khó chịu khi nuốt, nuốt vướng sau đó nuốt nghẹn các thức ăn rắn, về sau là thức ăn

lỏng, rồi đi đến nghẹn hoàn toàn. Gặp trong 90% trường hợp. Do thực quản rất đàn hồi nên khi có nuốt nghẹn khẩu kính thực quản chỉ còn 1 cm^2 và u đã lan ra 2/3 chu vi thực quản [19]. Tổ chức Y tế thế giới chia nuốt nghẹn làm 5 độ:

Độ 0 : Không nghẹn
Độ I : Nghẹn thức ăn rắn
Độ II : Nghẹn thức ăn nửa rắn
Độ III: Nghẹn lỏng
Độ IV: Nghẹn hoàn toàn

Đau khi nuốt gặp ở một nửa số bệnh nhân, thường đau sau xương ức. Nếu khối u ở thực quản thấp thì có thể gặp đau bụng. Đau có thể lan ra sau lưng giữa hai vai, lên cằm, ra sau tai hay ra vùng trước tim. Khi đau lan ra sau lưng thì cần nghi ngờ xâm lấn cột sống [19],[20], [21].

Sặc: một số bệnh nhân UT thực quản cổ (ngay sát dưới ngã ba hạ hầu) sặc là triệu chứng thường gặp và khá sớm. Ở một số bệnh nhân khỏe khi UT thực quản xâm lấn dò vào khí phế quản gây tắc mỗi khi ăn. Viêm phổi do thức ăn vào phế quản phổi qua lỗ dò thường khi là nguyên nhân gây tử vong trực tiếp.

Các dấu hiệu tiến triển, xâm lấn gồm:

- ✓ Chảy máu thực quản biểu hiện nôn máu, đi ngoài phân đen.
- ✓ Viêm phổi có thể là triệu chứng, song cũng có khi là biến chứng.
- ✓ Ho dai dẳng do rò thực - phế quản.
- ✓ Nói khó do xâm lấn dây TK quặt ngược thanh quản.
- ✓ Hội chứng Horner
- ✓ Chèn ép tĩnh mạch chủ trên
- ✓ Chảy máu dữ dội do UTTQ ăn mòn vào ĐM chủ.

Các dấu hiệu di căn: tràn dịch màng phổi ác tính, gan to, hạch cổ, đau xương, đái máu...[19] [22] [23].

Triệu chứng toàn thân có thể gặp: gầy sút trên 90% bệnh nhân, da xạm, khô do thiếu dinh dưỡng lâu ngày, thiếu máu, mệt mỏi ... Gầy sút cân, đây là bệnh có triệu chứng xuất hiện khá sớm vì liên quan đến nuốt nghẹn nên sợ ăn,

không ăn được đồng thời với quá trình tăng chuyển hóa của UT. Thường những tháng đầu có thể mất từ 3-5kg/ tháng.

Khám thực thể có thể phát hiện thấy hình ảnh ung thư thứ hai phối hợp. Tỷ lệ ung thư phối hợp với ung thư thực quản 5- 12 %, theo số liệu của viện Goustave- Rousy (Pháp) và trung tâm Sloan- Kettering (Mỹ) là 25 %. Các ung thư hay gặp nhất là ung thư khoang miệng, hầu, thanh quản, và phổi. Do đó trong bilan chẩn đoán cần khám tai mũi họng, nội soi thanh khí phế quản để tránh bỏ sót [21], [24].

1.4.2 Các thăm dò cận lâm sàng:

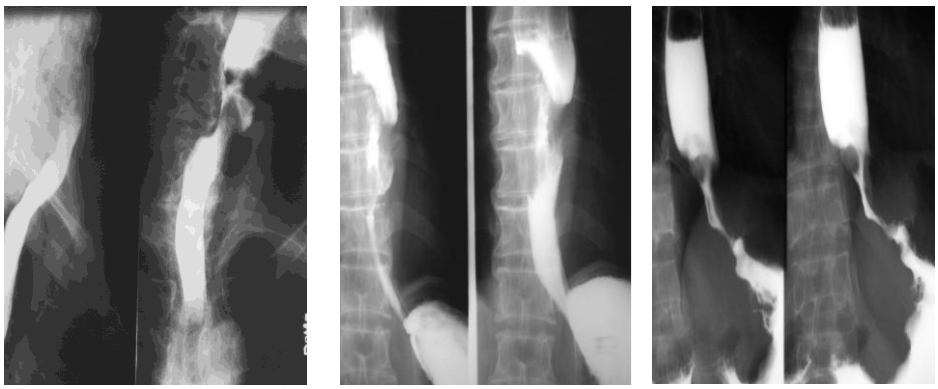
1.4.2.1 Chụp X quang thực quản có thuốc cản quang:

Chụp X quang thực quản có thuốc cản quang là phương pháp không thể thiếu trong bilan đánh giá tổn thương ung thư thực quản. Phương pháp này được sử dụng rộng rãi với kỹ thuật đơn giản, giá thành rẻ và an toàn. Để tăng hiệu quả chẩn đoán cho những u nhỏ, người ta dùng kỹ thuật chụp đối quang kép. Tỷ lệ chính xác đạt 70% tuy nhiên hạn chế của nó là không đánh giá được giai đoạn bệnh.

Trên phim chụp thực quản với baryt tuỳ theo thể ung thư chúng ta có thể thấy các hình ảnh khác nhau:

Thể thâm nhiễm biểu hiện bởi hình đoạn cứng, thành TQ mất mềm mại trên một đoạn.

a ***b*** ***c***



Hình 1.4: UTTQ đoạn cổ (a), đoạn ngực1/3 giữa (b) và 1/3 dưới (c) [26].

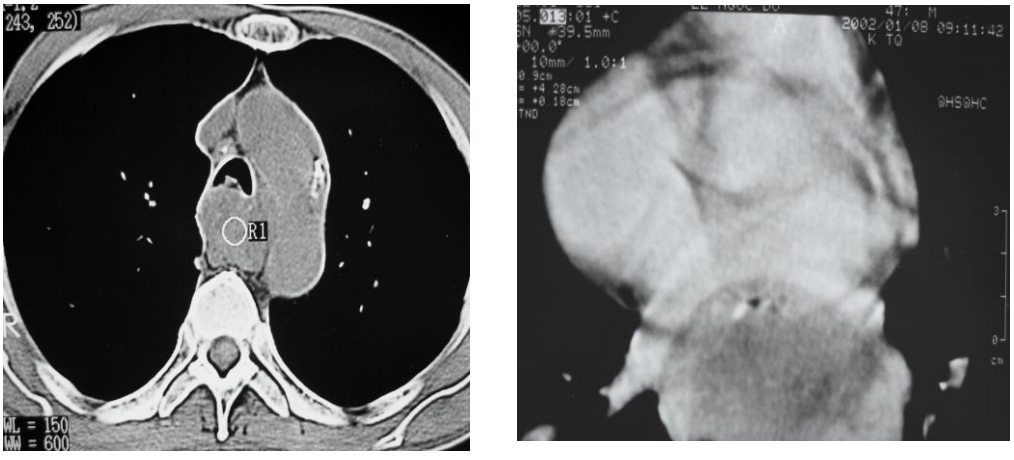
Thể sùi biểu hiện bởi các hình khuyết với bờ thường nham nhở không đều.

Thể loét thường gặp ổ loét lớn, chân ổ loét rộng, cứng, hay gặp phối hợp hình loét trên một nền cứng thâm nhiễm hay sùi loét. Ở giai đoạn muộn UTTQ thường gây chít hẹp thực quản [25], [26].

1.4.2.2 Chụp cắt lớp vi tính thực quản

UTTQ chủ yếu là ung thư biểu mô, tiến triển nhanh có xu hướng gây hẹp lòng thực quản, xâm lấn thành và lan rộng quanh TQ, xâm lấn các cơ quan lân cận và thường di căn hạch từ rất sớm. Chụp CLVT cho phép đánh giá tình trạng xâm lấn của u vào thành thực quản vào tổ chức quanh u (khí phế quản).

+ Góc picus tạo bởi thực quản và động mạch chủ ngực càng nhỏ < 450 thì hoàn toàn không có xâm lấn của u vào các lớp áo động mạch khi góc này từ 45-900 khó đánh giá là đã có xâm lấn hay chưa nhưng góc này >900 thì theo Picus là không thể mổ được.
+ Khi u xâm lấn, lồi vào lòng khí phế quản hoặc đã có dò sang khí phế quản thì khả năng không mổ được là khá chắc chắn.
+ Khối u xâm lấn cơ hoành, màng tim, màng phổi và các mạch máu lớn khác (T4) không có chỉ định phẫu thuật cắt bỏ.
+ Chụp cắt lớp vi tính phát hiện di căn phổi 100%, và hạch trung thất (tuy nhiên khả năng phát hiện hạch với máy CT.Scanner thường chỉ đạt 60%).



a ***b***

Hình 1.5. CLVT khối UTTQ xâm lấn lòng khí quản (a), khối UTTQ sau nhĩ trái (b)[26].

Vai trò của CLVT trong chẩn đoán UTTQ

Chụp CLVT không nhằm chẩn đoán xác định UTTQ mà là một thăm dò nhằm đánh giá tổng quan xâm lấn lan rộng của UTTQ , góp phần quyết định chọn lựa phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh [27].

1.4.2.3 Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI):

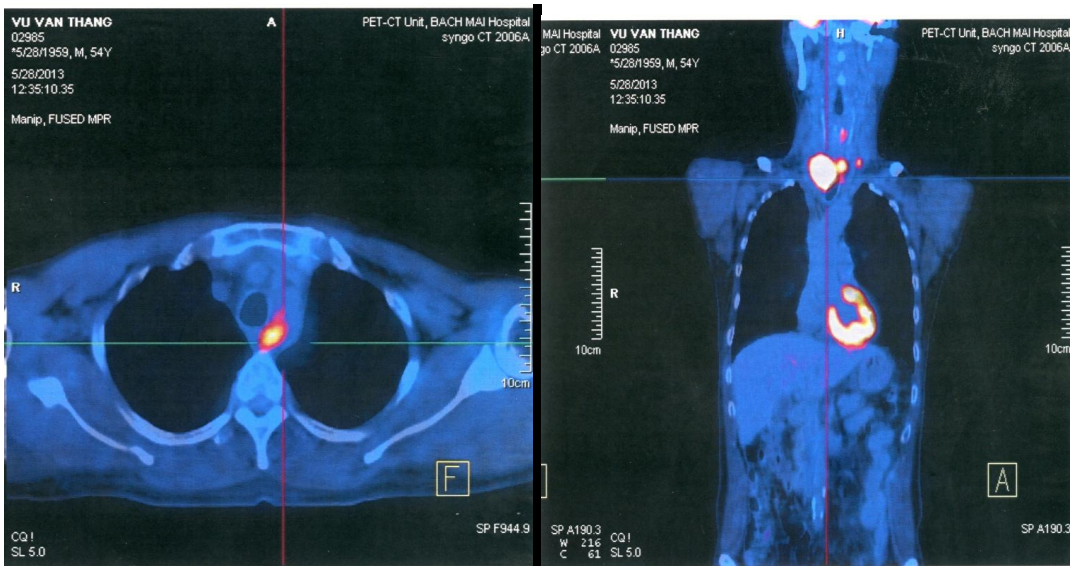
Cho phép xem xét u theo chiều dọc thực quản. Ưu điểm hơn CT ở chỗ phân biệt được tổn thương ở lớp thành thực quản và chụp CHT có ưu thế hơn chụp CLVT là thăm dò với 3 bình diện, tổn thương thành TQ thấy rất rõ trên T2W. Hình ảnh UTTQ trên CHT thường là khối đồng nhất, tăng tín hiệu trên T2W, đồng tín hiệu hoặc tăng nhẹ tín hiệu trên T1W và ngấm thuốc đối quang từ. Do có thể chụp ở nhiều bình diện khác nhau, CHT cho phép phân biệt rất tốt về cấu trúc, liên quan giải phẫu của thực quản và các cơ quan lân cận qua đó xác định rất tốt xâm lấn của UTTQ cũng như di căn hạch khu vực...[28].

Tuy vậy nó cũng không phân biệt được bản chất u lành hay ác tính và cũng không thể phát hiện sớm được tổn thương khi đang khu trú ở niêm mạc.

1.4.2.4. Ghi hình cắt lớp bằng positron PET-CT (Positron Emission Tomography-CT):

Trong những năm gần đây với sự ra đời của PET, PET/CT đã giúp đánh giá chính xác hơn giai đoạn của nhiều bệnh ung thư nói chung và UTTQ nói riêng. PET/CT là sự kết hợp PET với CT tức là ghép 2 loại đầu dò trên một máy và dùng chung hệ thống ghi nhận lưu giữ số liệu, các kỹ thuật của máy tính. Hệ thống này cho ta hình ảnh như ghép chồng hình của CT và PET lên nhau nên có thể xác định chính xác vị trí giải phẫu và các tổn thương chức năng. PET cho những thông tin về thay đổi chức năng nhiều hơn là những thay đổi về cấu trúc. Sự thay đổi về chức năng thường xảy ra sớm hơn nhiều trước khi sự thay đổi về cấu trúc được phát hiện. Kết hợp PET-CT tạo nên một hệ thống thống nhất đặc biệt trong phát hiện các tổn thương vùng ngực và bụng. PET-CT được dùng để đánh giá u, hạch, tình trạng di căn xa; đánh giá giai đoạn ung thư thực quản trước và sau phẫu thuật, hoá trị, xạ trị với độ nhạy đạt đến 90% và độ đặc hiệu trên 70%. PET-CT giúp đánh giá giai đoạn

bệnh trước điều trị từ đó đưa ra quyết định điều trị phù hợp nhất cho bệnh nhân. Ngoài ra còn giúp theo dõi đáp ứng điều trị, tái phát, di căn xa [29].

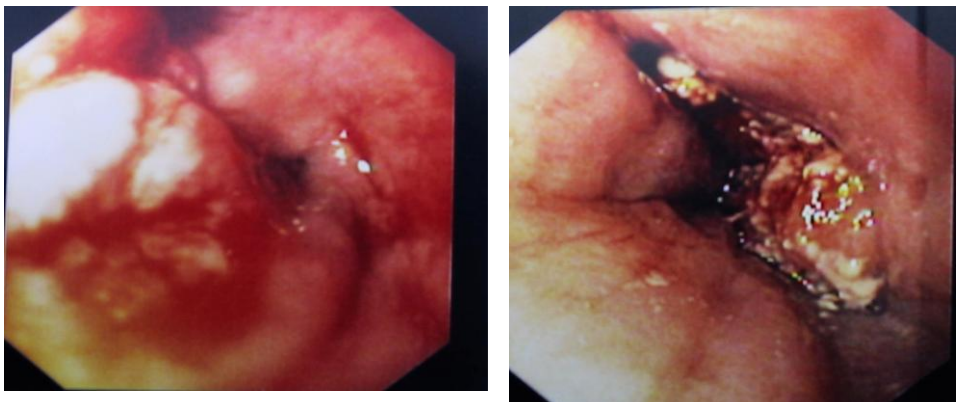


Hình 1.6: Chụp PET-CT (UTTQ 1/3 trên, di căn hạch thượng đòn).

1.4.2.5. Nội soi thực quản ống mềm:

Là phương pháp quan sát trực tiếp khối u bằng mắt thường, giúp đánh giá chính xác tổn thương, xác định vị trí u so với cung răng trên. Qua nội soi kết hợp chải rửa làm tế bào, nhuộm màu và sinh thiết tổn thương [30].

Hình ảnh tổn thương qua nội soi có các dạng loét, sùi, xâm nhiễm cứng hoặc phối hợp. Bác sĩ nội soi có kinh nghiệm, sinh thiết tốt ung thư thực quản được chẩn đoán chính xác tới 100%. Những trường hợp khó có thể nội soi, nhuộm màu rồi sinh thiết (nhuộm màu bằng xanh Methylen, xanh Toludine 1%, Indigocarmine hay đơn giản hơn bằng Lugol 2%).



a ***b***

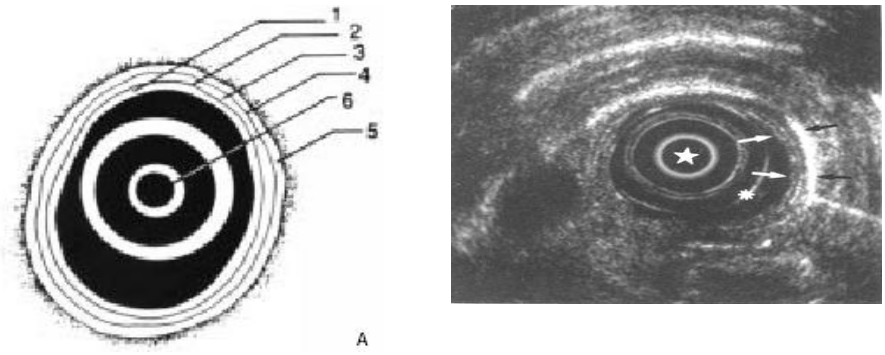
Hình 1.7. Nội soi thực quản: a: u sùi gây chít hẹp thực quản,b: u sùi - loét [30].

1.4.2.6 Siêu âm nội soi:

SANS rất có giá trị trong chẩn đoán các tổn thương dưới niêm mạc và chẩn đoán giai đoạn của ung thư biểu mô đường tiêu hóa nhất là với ung thư biểu mô đường thực quản [31].

Với đầu dò 7,5 MHz, hình ảnh thành ống tiêu hóa nói chung và thành thực quản nói riêng thể hiện dưới 5 lớp như sau: [31]

- Lớp thứ nhất: Sát với đầu dò là một đường tăng âm mảnh tương ứng với lớp biểu mô phủ.
- Lớp thứ hai: Là một dải thưa siêu âm tương ứng với lớp cơ niêm.
- Lớp thứ ba: Là một tăng âm tương ứng với lớp dưới niêm mạc.
- Lớp thứ tư: Là một lớp giảm âm rộng tương ứng với lớp cơ.
- Lớp thứ năm: Là một đường tăng âm tương ứng với lớp vỏ ngoài.



Hình 3.8: Sơ đồ, ảnh SANS cấu trúc thành TQ bình thường (1: lớp biểu mô lát bề mặt, 2: lớp niêm mạc, 3: lớp dưới niêm mạc, 4: lớp cơ, 5: lớp áo ngoài, 6: đầu [31].

Tổn thương ung thư thực quản chủ yếu gặp là ung thư biểu mô, đó là tổn thương thay đổi cấu trúc âm xuất phát từ lớp biểu mô và đặc biệt là xâm lấn và phá vỡ cấu trúc giải phẫu bình thường của thành thực quản, khác với một tổn thương lành tính không có sự xâm lấn phá vỡ ấy. Nhờ có khả năng phân tích các lớp cấu trúc của thành thực quản nên tất cả những hình ảnh tổn thương bất thường của các lớp sẽ được phản ánh dưới hình ảnh siêu âm khá rõ

ràng. Đồng thời siêu âm nội soi cho phép chẩn đoán hạch di căn xung quanh thực quản khi hạch to >1cm đường kính. Gần đây siêu âm nội soi với tần số cao 20 MHz cho phép chẩn đoán UT thực quản sớm nên việc phẫu thuật tại chỗ qua nội soi đã được ứng dụng thường xuyên ở Nhật Bản.

1.4.2.7 Chẩn đoán tế bào và mô bệnh học qua nội soi:

Nội soi kết hợp chải rửa tế bào giúp phát hiện sớm tổn thương có thể tiến hành làm hàng loạt tuy nhiên giá trị chẩn đoán thấp.

Qua nội soi làm sinh thiết chẩn đoán xác định mô bệnh học cho giá trị chẩn đoán xác định lên 70% - 80%. Ưu điểm của phương pháp lấy bệnh phẩm đúng vùng tổn thương, để tránh âm tính giả cần sinh thiết nhiều mảnh, ít nhất là 5 vị trí ở tổn thương và rìa tổn thương.

Nội soi kết hợp nhuộm màu và sinh thiết giúp xác định vị trí tổn thương chính xác hơn. Có giá trị chẩn đoán 90% - 95%.

1.4.2.8. Nội soi hạ họng -thanh khí phế quản:

Đánh giá xâm lấn của thực quản vào đường hô hấp, ngoài ra tìm ung thư thứ hai phối hợp.

1.4.2.9. Các xét nghiệm đánh giá toàn thân và di căn xa:

Công thức máu, sinh hoá máu, chụp X quang phổi, siêu âm ổ bụng, chụp nhấp nháy xương, tế bào, mô bệnh học hạch ngoại vi...

1.4.3. Chẩn đoán xác định:

Để chẩn đoán UTTQ cần phải kết hợp nhiều phương pháp như hỏi kỹ bệnh sử, thăm khám lâm sàng tỉ mỉ, phối hợp với các phương pháp cận lâm sàng, đặc biệt là nội soi sinh thiết để làm chẩn đoán mô bệnh học.

1.4.3.1. Chẩn đoán phân biệt:

+ Trước hết chẩn đoán phân biệt với co thắt tâm vị (cardiospasm)

+ Bệnh Barrett thực quản.

+ Bệnh Achalasia.

+ Những dị vật (hóc xương, các hạt sấu, hạt mơ khi ăn nuốt phải gây phản xạ co thắt và được lưu giữ ở vùng tâm vị...)

1.4.3.2. Chẩn đoán giai đoạn:

* Theo hiệp hội quốc tế chống ung thư (UICC) năm 2004 UTTQ được phân loại như sau [32]:

T: Khối u tiên phát

Tx: U nguyên phát không thể xác định được

To: Không thấy u tiên phát

Tis: UTBM tại chỗ

T1: U xâm lấn bề mặt niêm mạc hoặc dưới niêm

T2: U xâm lấn lớp cơ

T3: U xâm lấn lớp vỏ

T4: U lan ra tổ chức xung quanh

N: Di căn hạch vùng

Nx: Hạch vùng không thể xác định được

No: Không di căn hạch vùng

N1: Có di căn hạch vùng

M: Di căn xa

Mx: Không xác định được di căn xa

Mo: Không di căn xa

M1: Có di căn xa

- Với UT thực quản ngực:

1/3 trên: M1a di căn hạch cổ

M1b di căn xa

1/3 dưới: Chỉ có M1b (di căn hạch cổ và/ hoặc hạch thân tạng)

1/3 giữa: M1a di căn hạch vành vị

M1b di căn xa nơi khác và/ hoặc di căn hạch cổ

- Với UT thực quản cổ

M1: Di căn hạch trung thất, hạch cạnh dạ dày.

Ung thư thực quản được chia làm 4 giai đoạn:

Giai đoạn 0: Tis No Mo

Giai đoạn I: Khối u trong lòng thực quản (T1 No Mo)

Giai đoạn II: Khối u to và dày thành thực quản

IIa: Chưa di căn hạch vùng (T2,3 No Mo)

IIb: Di căn hạch vùng (T1,2 N1 Mo)

Giai đoạn III: U xâm lấn cấu trúc lân cận (T4 No Mo hoặc T3 N1 Mo)

Giai đoạn IV: Có di căn xa (T, N bất kỳ, M1)

IVa: Mọi T, mọi N, M1a

IVb: Mọi T, mọi N, M1b

1.4.4. Điều trị Ung thư thực quản:

Điều trị ung thư thực quản chung:

Dựa vào hai yếu tố chính là giai đoạn bệnh và tình trạng toàn thân của bệnh nhân

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

Chỉ định:

- Tổn thương tại chỗ không lan ra tổ chức xung quanh và chưa di căn xa (T1- T2 N0- 1, T3 N0, Mo)
- Có khả năng cắt bỏ được (dưới 70 tuổi, không có bệnh khác kèm theo như suy hô hấp, xơ gan, nhồi máu cơ tim dưới 6 tháng, mất hơn 15 % trọng lượng cơ thể).

Phương pháp tiến hành

Phẫu thuật đơn thuần

Các phương pháp phẫu thuật

- *Phẫu thuật Lewis Santy*: Chỉ định cho ung thư thực quản ngực dưới carena hoặc quai động mạch chủ. Cắt gần toàn bộ thực quản, bờ cong nhỏ dạ dày bằng đường bụng và ngực phải [33].

- *Phẫu thuật Akiyama*: áp dụng cho ung thư ngực nằm trên carena hoặc quai động mạch chủ. Cắt thực quản gần toàn bộ với miệng nối ở cổ và tạo hình dạ dày sau xương ức bằng đường mở bụng, cổ trái, và ngực phải.

- *Phẫu thuật Mac Keown*: Chỉ định giống như phẫu thuật Akiyama, thực hiện bằng đường mở bụng, ngực phải, cổ phải.

- *Phẫu thuật Orringer* hay phẫu thuật cắt thực quản không mở ngực, chỉ định cho ung thư thực quản một phần ba dưới thực hiện bằng đường mở bụng, cổ trái.

- *Cắt thực quản toàn bộ bảo tồn hầu thanh quản* với miệng nối ở miệng thực quản hoặc ở hầu, chỉ định ung thư thực quản cổ gần miệng thực quản.

- *Vấn đề thay thế thực quản*: Dùng dạ dày thay thế thực quản được ưa chuộng hơn đại tràng vì máu nuôi dạ dày dồi dào. Trong khi sử dụng đại tràng thường phức tạp, nguy cơ bục miệng nối cao.

- *Vấn đề nạo vét hạch*: Theo một nghiên cứu quốc gia của Nhật trên gần 4000 bệnh nhân được phẫu thuật và so sánh việc nạo vét hạch 2 vùng (bụng, ngực) với 3 vùng (cổ, ngực, bụng) cho kết luận thành công trong việc nạo vét hạch rộng là 8 % sống thêm 5 năm. Quan điểm nạo vét hạch không đươc thực hiện ở các nước phương Tây [34].

Điều trị bổ trợ

- *Hoá xạ trị hậu phẫu*
- *Hoá trị hoặc xạ trị bổ trợ*

1.4.4.2. Nhóm bệnh điều trị không bằng phẫu thuật

***Chỉ định**

- Những trường hợp có thể mổ được nhưng chống chỉ định phẫu thuật với lý do thể trạng, ung thư thực quản cổ đã cân nhắc di chứng sau mổ, các bệnh nhân từ chối mổ.
- Khối u tiến triển, di căn: Giai đoạn III, IV.

**** Phương pháp***

+ ***Xạ hoá trị đồng thời trước mổ*** (Cisplatin - 5 FU), sau đó phẫu thuật cắt thực quản cho những trường hợp có thể phẫu thuật được.

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

+ ***Xạ hoá trị đồng thời hoặc xạ trị đơn thuần:*** cho những trường hợp không mổ được.

1.4.4.3. Xạ trị trong điều trị bệnh UTTQ:

Các phương pháp xạ trị:

1.4.4.3.1. Xạ trị chiếu ngoài :

- **Máy xạ trị Cobalt60**: Là loại thiết bị dùng nguồn phóng xạ nhân tạo Co60 phát ra tia gamma với hai mức năng lượng là 1,17 và 1,33 MeV. Nguồn có thời gian bán huỷ là 5,27 năm.

- **Máy xạ trị gia tốc**: Là thiết bị làm tăng tốc chùm hạt đến một giá trị năng lượng nào đó theo yêu cầu có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư. Các máy gia tốc phát ra hai loại tia X và Electrons có các mức năng lượng khác nhau phù hợp với vị trí tổn thương.

**** Xạ trị điều biến liều - IMRT***

IMRT là một phương pháp tiên tiến để lập kế hoạch 3 chiều và liệu pháp điều trị theo hình dạng khối u. Nó sẽ tối ưu hóa việc cung cấp liều chiếu xạ với khối lượng hình bất kỳ và có khả năng sản xuất tấm chắn trong khối lượng xạ trị. IMRT có thể được sử dụng bằng máy tuyến tính gia tốc với collimators tĩnh đa lá (MLC) hoặc MLCS năng động, máy tomotherapy hoặc liệu pháp điều trị điều biến liều theo kỹ thuật vòng cung (VMAT). Việc liều cao đồng thời cho phép IMRT có các liều khác nhau đến khối lượng mục tiêu khác nhau trong một giai đoạn duy nhất do đó giảm thiểu liều lượng không cần thiết.

Khi điều trị ung thư thực quản, IMRT cho phép tránh liều lớn hơn tới các cấu trúc bình thường như tim, phổi, mạch máu lớn, tuỷ sống và cột sống. IMRT cũng cho phép liều tối thiểu tới các cơ họng, đây là điều quan trọng cho chức năng nuốt bình thường, do đó giảm các chứng khó nuốt cấp và mạn tính [35] .

**** Xạ trị hình ảnh hướng dẫn - IGRT***

Khi liều cao theo kế hoạch với IMRT cụ thể dẫn đến bỏ sót các tổn thương hoặc quá liều với mô lành xung quanh. Do đó tối ưu hóa IMRT bằng dựa trên hướng dẫn hình ảnh chính xác. Trong các khối u mà chuyển động sinh lý ở xung quanh bên lề các thể tích lâm sàng - CTV có thể khá lớn. Giảm

biên độ này cho phép giảm liều tới các cơ quan có nguy cơ. Phương pháp này đưa ra một phạm vi cải tiến một trong các tỷ lệ điều trị bằng cách thay đổi liều, liều lượng mỗi phân liều và liều đo lường để tận dụng lợi thế của phần dốc của đường cong liều-đáp ứng. IGRT là một công cụ hữu ích có thể phát hiện và sửa các lỗi ngẫu nhiên và lỗi hệ thống xảy ra trong thời gian điều trị. Cổng thông tin hình ảnh và tái tạo hình ảnh Xquang số là một dạng cơ bản của IGRT. Để nâng cao hơn kỹ thuật IGRT, hiện đang được giới thiệu trong thực hành lâm sàng cho phép xác định vị trí mục tiêu định hướng, trái ngược với các vị trí theo định hướng bệnh nhân. Hướng dẫn hình ảnh có thể được sử dụng để cải thiện phân định u và/hoặc để xác định chính xác chuyển động bên trong và liên phân đoạn trong thời gian xạ trị.

**** Xạ trị định vị tọa độ - Stereotactic radiotherapy***

Xạ trị gia tốc giảm phân đoạn được cho là cải thiện kết quả bằng cách giảm các tác động của các tế bào tái sinh sản của khối u. Xạ trị stereotactic không những cho phép phân liều chính xác phù hợp trong kích thước lớn, mà cũng cho phép kiểm soát khối u và hạn chế độc tính mô bình thường. Do sự tính toán liều tinh tế, công nghệ hình ảnh hướng dẫn mạnh mẽ (Gating hoặc Chasing) phải được kết hợp với hệ thống bức xạ. Xạ trị stereotactic có thể được sử dụng với hệ thống gia tốc tuyến tính hoặc Cyberknife. Kỹ thuật này hiện đang được dùng rộng rãi điều trị các khối u nội sọ. Có bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ việc sử dụng kỹ thuật này cho điều trị triệt căn ung thư phổi giai đoạn I, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô tế bào gan, thực quản, cột sống và các khối u tuyến tiền liệt (có thể là điều trị chính hoặc tăng liều sau điều trị). Nó cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh phổi và di căn gan

**** Liệu pháp hạt-Particle therapy***

Các hạt tích điện như proton, tích tụ năng lượng thấp cho đến khi chúng đạt đến cuối giới hạn (tùy thuộc vào năng lượng), tại thời điểm hầu hết năng lượng tích tụ trong một khu vực nhỏ gọi là đỉnh Bragg. Xạ trị proton điều biến liều (IMPT) cho phép điều biến các ảnh hưởng và vị trí các đỉnh Bragg, cho phép liều phân phối ba chiều. Hiện chưa có thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh

IMPT với IMRT. Ứng dụng điều trị hạt trên diện rộng bị hạn chế bởi các giới hạn sẵn có của máy điều trị proton do nguồn lực tài chính. Công nghệ mới hơn, chẳng hạn liệu pháp proton laser tăng tốc có thể thay thế cyclotron hiện nay cho liệu pháp proton, với lợi thế nhỏ gọn chi phí hiệu quả để cung cấp năng lượng và điều biến proton trị liệu (EIMPT). Vai trò hiện nay của liệu pháp proton nằm trong các khối u sọ não, dây thần kinh cột sống và bệnh nhân nhi khoa, nơi proton trị liệu cung cấp những lợi ích tối đa tới các mô bình thường.

1.4.4.3.2 Xạ trị áp sát:

Kỹ thuật xạ trị áp sát được thực hiện lần đầu vào năm 1920 tại Viện Curie (Pháp) bởi Richard và Pierquin bằng việc dùng các nguồn cứng Radium. Mặc dù các thế hệ máy xạ trị áp sát liều cao đã được sủ dụng vào cuối những năm 1960, nhưng kỹ thuật chỉ thực sự có bước tiến vượt bậc từ cuối những năm 1980, khi các thế hệ máy xạ trị áp sát liều cao ứng dụng công nghệ điều khiển bằng máy vi tính, các thế hệ máy xạ trị liều cao hiện đại chỉ sử dụng duy nhất một nguồn xạ, và đó là nguồn Ir-192. Nguồn xạ được nối với dây dẫn kim loại, di chuyển từ nơi chứa nguồn vào người bệnh, tại vị trí cần điều trị, dừng tại từng vị trí phát tia điều trị theo sự điều khiển của chương trình hoá qua máy tính. Tại Việt Nam, từ những năm đầu thế kỷ XX, xạ trị áp sát bằng các kim, tube Radium đã được áp dụng trong điều trị ung thư da, đầu cổ, phụ khoa…

Xạ trị áp sát là kỹ thuật đưa nguồn phóng xạ áp sát vào khối u với một khoảng cách ngắn và nguồn có độ suy giảm liều nhanh. Kỹ thuật này đặc biệt cần thiết khi điều trị các khối u có mô bệnh học thuộc loại kém nhậy cảm với xạ ngoài (cần phải có liều xạ lớn mới đảm bảo tiêu diệt hết tế bào ung thư). Xạ trị áp sát là một phương thức điều trị không thể thiếu cho các tiến trình điều trị với mục đích nâng liều tại chỗ và kiểm soát được liều lượng bức xạ. Để thực hiện kĩ thuật này một cách hiệu quả nhất đòi hỏi phải có sự thống nhất giữa các bác sĩ xạ trị và các kỹ sư vật lý, dựa trên cơ sở việc mô phỏng và tính toán phân bố liều lượng phóng xạ từ hệ thống lập kế hoạch điều trị trước khi

tiến hành xạ trị. Hiện nay, cùng với sự phát triển của công nghệ điện tử và tin học, xạ trị áp sát đã đạt được các bước đột phá về căn bản và kỹ thuật điều trị. Với sự phát tiển của kỹ thuật phương pháp đặt nguồn sau- (*afterloading*), ban đầu bằng tay sau đó bằng máy đã cải thiện căn bản vấn đề an toàn bức xạ và tối ưu hoá sự phân bố liều lượng. Đó là các máy nạp nguồn sau liều cao – (HDR) đã được sử dụng hết sức rộng rãi tại hầu hết các cơ sở xạ trị trên thế giới nhằm mục đích nâng cao liều tại khối u và giảm ảnh hưởng tới mô lành xung quanh. Hiện nay tại các trung tâm điều trị ung thư lớn tại Việt Nam đã sử dụng xạ trị áp sát liều cao trong điều trị một số bệnh ung thư như ung thư vùng đầu cổ, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư thực quản, ung thư cổ tử cung...

1.4.4.3.3 Các bước tiến hành xạ trị ung thư thực quản:

**** Đánh giá tình trạng bệnh tiên phát.***

- Chẩn đoán xác định dựa vào nội soi bấm sinh thiết.
- Xác định vị trí và sự lan tràn dựa vào chụp thực quản thẳng, nghiêng, có uống thuốc cản quang, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, nội soi phế quản, chụp X quang ngực .

**** Lập kế hoạch điều trị.***

**** Xác định thể tích tia xạ:***

Xác định dựa trên chụp CT mô phỏng, đối với máy xạ trị gia tốc.

**** Xạ trị triệt căn***

- Chiều dài thể tích bia thường lấy rộng rìa u so với giới hạn trên và dưới 5 cm.
- Chiều rộng và sâu của thể tích bia thường lấy hết các thành phần của thành thực quản và cấu trúc xung quanh.
- Kích thước trường chiếu trung bình 5- 6cm × 15-18 cm
- Độ dài của thể tích bia sẽ được giảm 1- 2 cm vào thì 2

**** Xạ trị triệu chứng***

- Trường chiếu chỉ bao đủ u. Nếu tốt thì mở rộng trường chiếu tia triệt căn, nếu không thì điều trị tạm thời.

- Tia hạch cổ nếu có.

**** Xạ trị tiền phẫu***

- Thể tích bia bao gồm u và cấu trúc quanh u

**** Xạ trị hậu phẫu***

- Thể tích bia là nền khối u hoặc tổn thương còn lại không lấy hết

**** Lựa chọn trường chiếu***

Thực quản 1/3 trên: 2 trường chiếu trước chếch 15^o

Thực quản 1/3 giữa và dưới

Chiếu xạ 4 trường để hạn chế liều vào tuỷ sống, tim. Có thể là 4 trường chếch ngực và lưng hoặc 2 trường trước- sau và 2 trường bên.

Che chắn các phần tuỷ, tim, phổi tuỳ từng trường hợp.

Tia hạch cổ: Trường trước- sau một hoặc hai bên trên xương đòn tuỳ vào vị trí hạch, che chì thanh quản, giới hạn trên phụ thuộc vào vị trí hạch di căn .

**** Phương pháp chiếu xạ:***

Chiếu xạ ngoài

Tư thế bệnh nhân khi tia xạ:

- ***Thực quản một phần ba trên***: Bệnh nhân nằm ngửa, hai tay để dọc theo thân mình, kê gối dưới gáy, đầu thẳng và được cố định bằng mặt nạ.

- ***Thực quản một phần ba giữa và dưới***: Bệnh nhân nằm ngửa, đầu thẳng, tay giơ cao, các ngón tay đan chéo ôm lấy trên đỉnh đầu.

**** Liều lượng và nhịp chiếu***

**** Xạ trị triệt căn***

Liều xạ tại u 55-70 Gy chia làm hai thì

Thì 1: Toàn bộ thể tích bia ban đầu liều từ 40- 45 Gy. Chia liều 1,8 - 2 Gy/ ngày x 5 ngày/ tuần. Thời gian 4 - 5 tuần.

Thì 2: Thu nhỏ trường chiếu quanh u 1 - 2 cm liều từ 15 - 25 Gy. Chia 1,8 - 2 Gy/ ngày x 5 ngày / tuần. Thời gian 2 - 3 tuần .

**** Xạ trị triệu chứng***

Tại u: 40 - 65 Gy. Chia liều 1,8 - 2 Gy/ ngày

Tại hạch cổ: Liều 17 - 34 Gy. Tia flash 4,25 Gy/ ngày trong 4 ngày x 1- 2 đợt

Liều lượng được tính trên máy vi tính bằng hệ thống tính liều đa chiều giúp xác định tổng liều, đường đồng liều quanh u, liều lượng tại các cơ quan nhậy cảm lân cận, thời gian điều trị mỗi lần .

**** 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.***

**** Kỹ thuật tia***

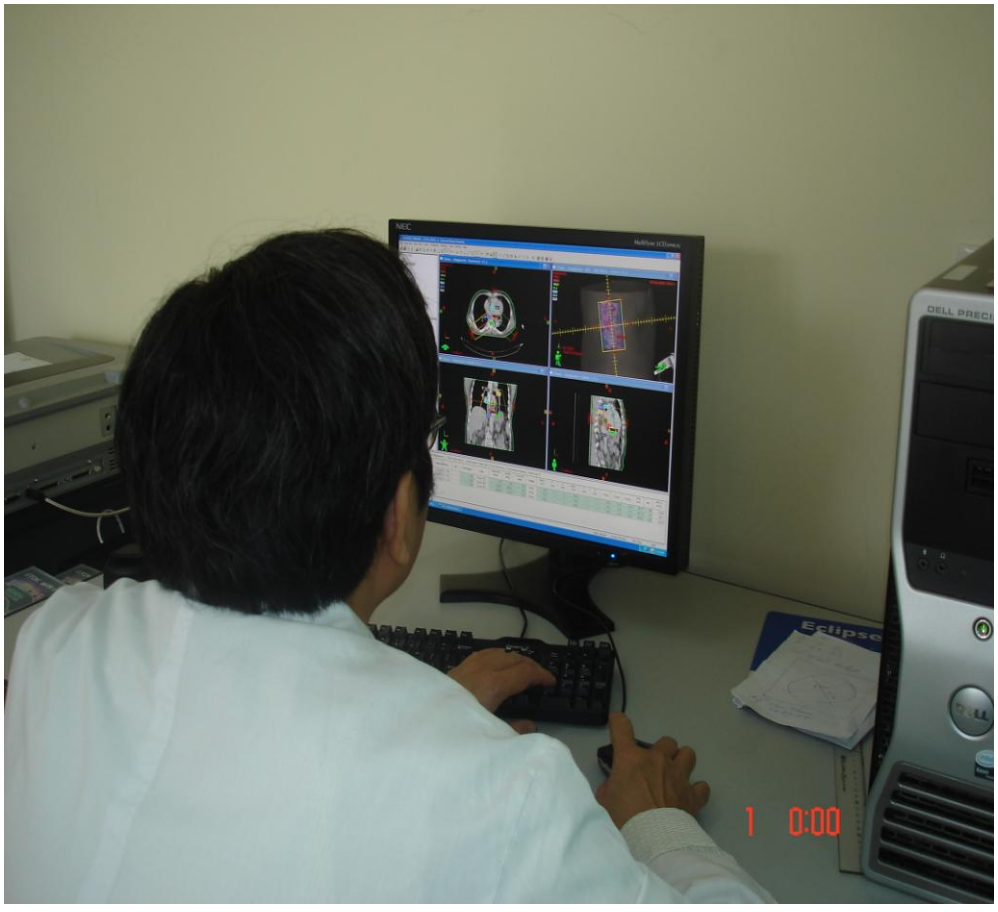
DSA: Khoảng cách từ nguồn đến tâm u

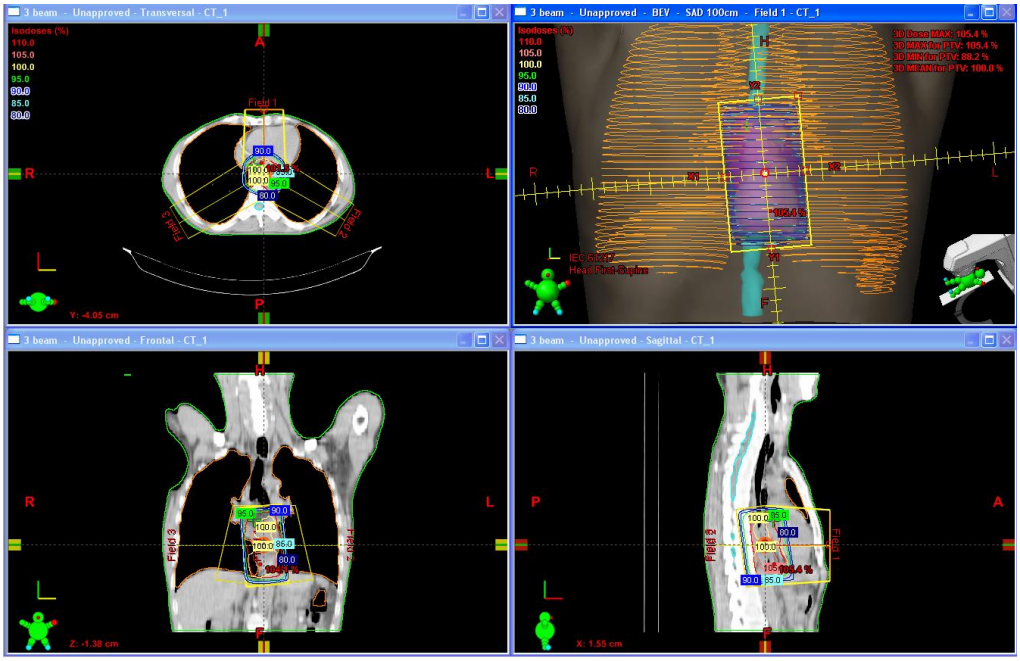
**** Thiết bị tia xạ***

**** Máy gia tốc thẳng***

- Phát chùm electron và chùm photon với mức năng lượng 5 - 25 MeV.
- Mức năng lượng cao, phù hợp cho điều trị những khối u sâu trong cơ thể
- Năng lượng ổn định.
- Chùm tia được điều chỉnh phù hợp tại vị trí cần tia về liều lượng, phân bố liều, hướng tia.
- Máy xạ trị gia tốc Varian, Siemmen.

Hình 1.9: Xạ trị bằng máy Gia tốc





Hình 1.10: Lập kế hoạch xạ trị UTTT

1.4.4.4. Những bước phát triển về hóa trị liệu:

- Hóa xạ trị đồng thời - Concurrent chemoradiation therapy (CRT)

Hóa xạ trị đồng thời cải thiện kiểm soát tại chỗ/tại vùng và tỷ lệ sống thêm. Ngoài ra, kết hợp hóa trị liệu với xạ trị nâng cao tỷ lệ bảo tồn cơ quan . Phân tích meta của Pignon [36] , cho thấy hóa xạ đồng thời có cisplatin tăng tối đa lợi ích cho bệnh nhân SCC khi sử dụng là lựa chọn hàng đầu trong các phác đồ điều trị triệt căn.

- Hóa trị liệu tân bổ trợ - Neoadjuvant chemotherapy

Hóa trị liệu tân bổ trợ được sử dụng trong thực hành lâm sàng và được cho là có lợi về giảm tỷ lệ di căn xa, tăng bảo tồn cơ quan và tăng tỷ lệ sống thêm. Sự kết hợp của cisplatin và 5-FU mỗi ba tuần hoặc bốn tuần là phác đồ (PF) thường được sử dụng nhất để điều trị tân bổ trợ.

- Điều trị đích -Target therapy

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) biểu lộ quá mức là kết quả cho thấy bất lợi trong ung thư thực quản, phổi, đầu cổ. Bonner báo cáo một thử nghiệm ngẫu nhiên của cetuximab, một kháng thể đơn dòng chống lại EGFR, kết hợp với xạ trị so với xạ trị một mình. Các nghiên cứu cho thấy cải

thiện đáng kể sống thêm không bệnh, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ/tại vùng và sống thêm toàn bộ ở nhóm thử nghiệm. Độc tính trong cả hai nhóm là tương tự nhau, ngoại trừ tỷ lệ cao hơn của phát ban dưới da và phản ứng khi truyền ở nhóm có cetuximab. Tuy nhiên, sử dụng cetuximab đồng thời trong thực tế cho thấy độc tính tới niêm mạc và da cao hơn so với các kết quả của nghiên cứu Bonner [37] .

1.4.4.5. Các phác đồ hoá trị liệu ung thư thực quản:

**** Phác đồ CF***

- Cisplatin: 75 mg/m2 diện tích cơ thể, truyền tĩch 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*: tổng liều tại u và hạch là 60Gy.

- Mở thông dạ dày nuôi dưỡng: (Những BN nuốt nghẹn độ III và sụt cân 10%-15% trong lượng cơ thể trong thời gian 1 tháng, thì phải mở thông dạ dày nuôi dưỡng trước khi điều trị hóa xạ trị).

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

**** Phác đồ Pallitaxel kết hợp Cisplatin***

Pacllitaxel 175 mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 75 -100mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 3-4 tuần

**** Phác đồ Irrinotecan***

Phác đồ có Irrinotecan

Irrinotecan 70mg/m2, TM, ngày 1+ 15

Cisplatin 80mg/m2, TM, ngày 1

Chu kì 28 ngày

Hoặc

Irrinotecan 125mg/m2, TM, ngày 1+ 15

Oxaliplatin 85mg/m2, TM, ngày 1+ 15

Chu kỳ 28 ngày

**** Phác đồ ECX***

Epirbicine 50 m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 60m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 500mg-625mg uống liên tục 21 ngày

Chu kỳ 3 tuần

**** Phác đồ ECF***

Epirbicine 50 m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin 60m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

5FU 200m2 truyền TM liên tục 21 ngày

Chu kỳ 3 tuần

****. Phác đồ EOX***

Epirbicine 50 m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatine 130m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 500mg-625mg uống liên tục 21 ngày

Chu kỳ 3 tuần

1.5. Một số yếu tố tiên lượng:

**** Giai đoạn bệnh:***

- Theo Phạm Đức Huấn (2002) sống thêm 5 năm sau phẫu thuật giai đoạn IIa, IIb, III và IV là 34,6%, 0%, 0% và 0% [4].
- Theo Akiyama (1981) tỷ lệ sống thêm 5 năm sau phẫu thuật giai đoạn I, IIa, IIb, III, IV là 80,4%, 48,6%, 41,7%, 45,9%, 12% [56].
- Theo Okawa (1989) xạ trị cho tỷ lệ sống thêm 5 năm giai đoạn I, II, III, IV là 20%, 10%, 3%, 0% [89].
- Theo báo cáo mới đây của Kuai (2003) và cộng sự điều trị cho 56 bệnh nhân ung thư biểu mô vẩy giai đoạn T1- T2 từ 1994 – 2001 bằng phương pháp đa phân liều gia tốc chặng hai. Chặng đầu tia 41,4 Gy chia 23 lần tia/ 4-5 tuần. Chặng hai liều 27 Gy phân liều 1,5 Gy X 2lần/ ngày, chia 18 lần tia. Tổng liều 67- 70 Gy. Kết quả sống thêm 1, 3, 5 năm là 90,9 %, 54,6%, 48,6 % [85].

- Coia và cộng sự (1991) điều trị phối hợp 5 FU- Mytomycin đồng thời với tia xạ 50- 60 Gy cho 57 bệnh nhân giai đoạn I, II và 33 bệnh nhân giai đoạn III, IV. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân giai đoạn I, II là 18% [43].

*** Một số yếu tố khác:**

- Chiều dài khối u: Theo Levine và cộng sự (1987) nếu bệnh nhân có chiều dài u ≤ 5cm thì khả năng đáp ứng là với xạ trị 100%, nếu tổn thương từ 5 - 10 cm thì đáp ứng chỉ 66%. Sykes và cộng sự (1998) báo cáo điều trị ung thư thực quản giai đoạn sớm với chiều dài khối u < 5 cm trên 101 bệnh nhân trong đó có 90 % ung thư biểu mô vẩy, với liều xạ 45 - 52,5 Gy chia làm 15- 16 lần tia đã cho kết quả sống thêm 5 năm là 20% [44].
- Xâm lấn chu vi cũng là yếu tố tiên lượng vì đây cũng là đồng yếu tố liên quan đến kích thước u.
- Tuổi nhiều thì tiên lượng tốt hơn là trẻ tuổi
- Những ung thư vị trí một phần ba trên đáp ứng tốt hơn là hai phần ba dưới.
- Ung thư thực quản ở phụ nữ đáp ứng tốt hơn nam giới.

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

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

- Theo Phạm Đức Huấn (2002) sống thêm mọi giai đoạn sau 1, 2, 5 năm là 77%, 34,3% và 10,2 % [4].

- 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% [41].

- Theo nghiên cứu Phạm Văn Hòa: Tỉ lệ sống thêm 4 năm sau mổ ở GĐ IIa 30%, GĐIIb 8,3%, GĐ III 2,5%, GĐIV 0% [38].

- Theo nghiên cứu của Phạm Việt Hùng: Thời gian sống 3 năm sau mổ GĐI 100%, GĐIIa 56,2%, GĐIIb 34,3%, GĐIII 16,7%, GĐIV 0% [40].

- Theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình tỉ lệ sống 2 năm sau xạ trị đơn thuần là 9,33%[5].

1.6.2. 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 hai năm là 30 % và 12 %, khác biệt có ý nghĩa thống kê [2].

- Coia và cộng sự (1991) điều trị phối hợp 5 FU- Mytomycin đồng thời với tia xạ 50- 60 Gy cho 57 bệnh nhân giai đoạn I, II và 33 bệnh nhân giai đoạn III, IV. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân giai đoạn I, II là 18% [43].

- 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/m^2 da x 4 ngày, Cisplatin 75 mg/m^2 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 [13].

- Roff nghiên cứu ở 117 bn UTTQ điều trị hoặc Cis - 5 FU hoặc Paclitaxel phối hợp Cis 5 FU + tia xạ thì tỷ lệ sống sau 3 năm là 39% ở nhóm điều trị Cis 5 FU so với 42% bn điều trị Paclitaxel Cis 5 FU [70].

- 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% [72].

- 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% [68].

1.7. Các thuốc hoá chất sử dụng điều trị trong nghiên cứu

1.7.1. Cisplatin

* Dược động học

- Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố nhanh vào các mô nhiều nhất là ở thận, gan, buồng trứng, tử cung.
- Phần lớn thuốc gắn với protein huyết thanh.
- Thời gian bán huỷ trong trong huyết tương theo 2 pha: pha 1 có T1/2= 25-49 phút, pha 2 có T1/2 = 58-73 giờ.
- Thải trừ chủ yếu qua thận.

* Cơ chế tác dụng

- Là thuốc chống ung thư do kìm tế bào.
- Tính chất hoá sinh rất giống các chất alkyl hoá.
- Có tác dụng chọn lọc trên phân tử DNA.

* Chỉ định

- UT biểu mô vảy(ung thư thực quản và ung thư vùng đầu cổ), UT tinh hoàn, UT buồng trứng.
- Thuốc thường được phối hợp với thuốc chống ung thư khác.

* Cách dùng

- Dùng đơn hoá chất: Liều cho người lớn và trẻ em là 50-100 mg/m^2 diện tích cơ thể, cứ 3-6 tuần một lần trong ngày, hoặc chia ra 2-5 ngày.
- Trước khi dùng thuốc phải truyền 1-2 lít dung dịch glucose 5% trong 8-12 giờ. Sau khi dùng thuốc vẫn phải truyền dịch để lợi niệu trong vòng 24 giờ.
- Dùng phối hợp: Liều lượng cần thay đổi tuỳ theo bản chất và độc tính của thuốc phối hợp.
- Trong điều trị UTTQ đây là thuốc cơ bản và thường phối hợp với thuốc chống ung thư khác với liều từ 75 - 100 mg/ m^2 diện tích cơ thể.

* Tai biến

- Độc tính trên thận có liên quan với liều, nếu suy thận thì thuốc sẽ bị tích luỹ và cần phải giảm liều.
- Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.
- Buồn nôn và nôn
- Các phản ứng quá mẫn: phù mặt, khó thở, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp.

Có thể thấy rối loạn tim, chán ăn và tăng transaminase.

* Độc tính

- Thường gặp là: Viêm miệng, viêm màng nhầy, tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đoạn tĩnh mạch tiêm thuốc chuyển sang màu nâu nhạt.
- Ít gặp: Rụng tóc, viêm da.
- Rất ít gặp: Xuất huyết ở những nơi khác nhau, ưu tiên là đường tiêu hoá.

* Chống chỉ định

- Tuyệt đối: Người dị ứng với Cisplatin hoặc các thuốc có platin. Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Tương đối: Có tổn thương chức năng thận. Có tổn thương thính giác.
- Không phối hợp với các aminosid.

* Chế phẩm: Lọ 20ml chứa 10mg Cisplatin, lọ 50ml chứa 25mg Cisplatin, lọ 100ml chứa 50mg Cisplatin

1.7.2. Fluorouracil

* Dược động học

- Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc giảm nhanh trong máu, thời gian bán huỷ T1/2 khoảng 5 phút. Sự phân bố vào mô rất nhanh, đặc biệt là các mô bị UT và mô tăng trưởng nhanh (như tuỷ xương, niêm mạc ruột). Sau 4 giờ nồng độ thuốc ở các mô này cao gấp 6-8 lần so với các mô bình thường. Sau 24 giờ, ở các mô thường gần như không còn thuốc, trong khi các mô UT vẫn chứa một lượng thuốc khá lớn.

- Thải trừ qua nước tiểu khoảng 15% trong giờ đầu tiên, và qua đường hô hấp 60% trong 24 giờ.

- Thuốc cũng khuếch tán vào dịch não tuỷ, nồng độ tuy thấp nhưng duy trì khá lâu.

* Cơ chế tác dụng

- Là thuốc chống ung thư kìm tế bào thuộc loại thuốc chống chuyển hoá

- Khi vào cơ thể Fluorouracil bị chuyển hoá thành 5-fluorodeoxyuridin 5-monnophosphat (FDUMP), chất này với sự có mặt của N - Methylentetrahydrofolat liên kết với enzym thymidilat-synthetaza, nên phong bế sự methyl hoá của uracil để thành thymin, do đó gây ức chế tổng hợp ADN và cản trở sự tăng sinh tế bào.

- Mặt khác fluorouracil bị phosphoryl hoá thành fluorouracil triphosphat (FUTP) và chiếm chỗ của uracil trong ARN, gây sự sai lạc mã di truyền. Do đó sự tổng hợp các protein, các enzym, các coenzym không có hiệu quả và ribosom không trưởng thành được. Cuối cùng, fluorouracil ức chế uridin-phosphorilase.

* Chỉ định

- UT đường tiêu hoá, UT vú , UT buồng trứng và các di căn của chúng.

- Ung thư biểu mô vảy đường hô hấp, tiêu hoá trên, thực quản.

* Cách dùng

- Dùng đơn chất: Liều trung bình 400-600 mg/m^2/ngày, truyền tĩnh mạch trong khoảng 1 giờ. Mỗi tháng dùng khoảng 3-6 ngày

- Dùng phối hợp với thuốc độc tế bào khác: Dùng liều 300-600mg/m^2/ngày. Mỗi đợt 2-5 ngày, cách nhau 3-4 tuần.

- Có thể tiêm bắp, liều tối đa 750mg/ lần.

* Độc tính

- Thường gặp là: Viêm miệng, viêm màng nhầy, tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đoạn tĩnh mạch tiêm thuốc chuyển sang màu nâu nhạt.
- Ít gặp: Rụng tóc, viêm da.
- Rất ít gặp: Xuất huyết ở những nơi khác nhau, ưu tiên là đường tiêu hoá.
- Mất kinh, mất tinh trùng.

* Chống chỉ định

- Quá nhạy cảm với thuốc.

- Phụ nữ có thai. Nếu là thuốc tiêm không dùng cả cho phụ nữ cho con bú.

* Chế phẩm : Lọ 5ml chứa 250mg 5FU, lọ 10ml chứa 500mg 5FU, lọ 20ml chứa 1000mg 5FU.

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu:

Các 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.
- Các BN được điều trị lần đầu.
- 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.
- Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong trong thời gian gần, không mắc bệnh ung thư nào khác ngoài UTTQ.

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.
- Thể trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng từ 3-4 theo thang điểm ECOG hoặc chỉ số Karnofsky <=60%.
- 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.

- Cỡ mẫu:

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

Trong đó :

n: cỡ mẫu

α: mức ý nghĩa thống kê = 0,05 (ứng với độ tin cậy 95%).

Z: giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị α = 0,05

p : tỷ lệ đáp ứng sau điều trị, theo y văn: p = 0,70

ε: độ chính xác tương đối = 0,15

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu: $n = 1,96^2 \frac{1-0,7}{0,15^2.0,7} = 73,17$

Dự kiến cỡ mẫu: 74 BN

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.

Các thông tin được thu thập vào các thời điểm sau:

+ Ngay từ khi BN mới vào viện.
+ Sau hoá chất đợt I + TX 40Gy.
+ Sau hoá chất đợt II + TX 60Gy
+ Sau hoá chất đợt III
+ Sau hoá chất đợt IV
+ Sau nghỉ 4 tuần khi kết thúc phác đồ.

Thu thập thông tin về các điểm sau:

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

***** *Đặc điểm lâm sàng:*

- Tuổi, giới, tiền sử bản thân, tiền sử gia đình.
- Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện.
- Tình trạng toàn thân.
- Các triệu chứng cơ năng.
- Các triệu chứng thực thể:

+ Tình trạng di căn hạch: vị trí, số lượng, tính chất…

** Cận lâm sàng:*

- Nội soi thực quản và sinh thiết: quan sát trực tiếp bằng mắt để xác định:

+ Hình thái u: thể sùi, thể loét, thể sùi loét, thể thâm nhiễm…

+ Vị trí u: cách CRT…. Cm

+ Kích thước u: Chiếm < 1/2 , >1/2 , toàn bộ chu vi thực quản.

+ Sinh thiết khối u: để chẩn đoán mô bệnh học.

- Mô bệnh học: tại u và xếp độ mô học.

- Nội soi- siêu âm thực quản: đánh giá được độ xâm lấn của u, và đánh giá di căn hạch trung thất.

- Chẩn đoán hình ảnh:

+ Chụp XQ thực quản có thuốc cản quang (Baryte):

Hình thái tổn thương: hình chít hẹp, hình khuyết, hình thâm nhiễm cứng…

Kích thước tổn thương: …. Cm.

+ CTScanner: đánh giá tình trạng xâm lấn của u vào thành thực quản và tổ chức xung quanh.

- Đánh giá tình trạng di căn hạch quanh thực quản và tình trạng di căn phổi.

+ Chụp cộng hưởng từ (MRI): đánh giá độ xâm lấn của u và tình trạng di căn hạch.

+ XQ phổi: đánh giá di căn.

+ Siêu âm ổ bụng: phát hiện di căn

+ Xạ hình xương: đánh giá tình trạng di căn xương.

+ Công thức máu: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu…

+ Sinh hoá máu: chức năng gan, thận.

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 tĩch 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*:** tổng liều tại u và hạch là 60Gy.

- Mở thông dạ dày nuôi dưỡng: (Những BN nuốt nghẹn độ III và sụt cân 10%-15% trong lượng cơ thể trong thời gian 1 tháng, thì phải mở thông dạ dày nuôi dưỡng trước khi điều trị hóa xạ trị).

- Liệu trình điều trị:

+ Hoá chất phác đồ CF:

Ngày 1 với liệu trình như sau: Trước truyền Cisplatin BN được truyền 1000ml Ringerlactac và tiêm TM 4mg Dexamethason và 8mg Osetron sau đó truyền Cisplatin pha trong 250-500ml dung dịch Natriclorua 0,9%. Trước và sau truyền Cisplatin BN được truyền dung dịch Manitol 20%. Sau đó BN được tiêm TM 8mg Osetron, rồi truyền tiếp 2 ống Panagin pha trong 250-500 ml DD Glucose 5%, sau đó truyền 1000ml Glucose 5% truyền TM tốc độ 60 giọt/phút.

Ngày 2 đến ngày 5: mỗi ngày trước khi truyền 5FU bệnh nhân được tiêm TM 4mg Dexamethason và 8mg Osetron sau đó truyền TM 5FU pha trong 1500ml dung dịch Glucose 5% hoặc 1500ml Natriclorua 0,9%.Sau đó tiêm TM thuốc chống nôn Osetron 8mg và truyền TM 500ml Glucose 5%, tốc độ truyền 60 giọt/phút.

Chu kỳ 28 ngày

Trước mỗi đợt hoá chất BN được đánh giá lại về lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá một số độc tính của hoá chất. Nếu bạch cầu hạt dưới 2,0 G/L, hoặc tiểu cầu dưới 100G/L hoặc các độc tính khác ở độ 2-3 (trừ rụng tóc và thiếu máu) điều trị hoá chất sẽ được trì hoãn cho đến khi các dòng này phục hồi hoặc tiêm thuốc kích thích tạo bạch cầu.

+ *Phác đồ CF dùng trong nghiên cứu:*đây là phác đồ rẻ tiền, trong điiều kiện kinh tế ở Việt Nam, đặc biệt với BN ở nông thôn là chủ yếu, vì thế lựa chọn

phác đồ phù hợp với hoàn cảnh kinh tế và ngoài ra được BHYT chi trả hoàn toàn cho người bệnh.

Phác đồ CF cho kết quả đáp ứng tốt và độc tính thấp, đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu thử nghiêm lâm sàng trong điều trị ung thư biểu mô vẩy. Chính vì vậy đây là phác đồ có thể thực hiện được cả tuyến cơ sở trong điều trị ung thư.

Phác đồ CF: Cisplatin sau khi tiêm tĩnh mạch thuốc phân bố nhanh vào các mô, nhiều nhất là ở gan, thận, buồng trứng, tử cung. Thuốc hòa tan nhanh trong huyết thanh, với thời gian bán hủy 25-40 phút sau khi truyền.

- 5FU sau khi tiêm tĩnh mạch thuốc giảm nhanh trong máu, thời gian bán hủy khoảng 5 phút. Sự phân bố vào mô rất nhanh, đặc biệt là các mô bị ung thư và mô tăng trưởng nhanh (như tủy xương, niêm mạc ruột). Sau 4 giờ nồng độ thuốc ở các mô này cao gấp 6-8 lần so với các mô bình thường. Sau 24 giờ, ở các mô thường gần như không còn thuốc, trong khi các mô UT vẫn chứa một lượng thuốc khá lớn.

Thật vậy : Với dược tính của Cisplatin và 5FU, khi điều trị hóa xạ trị đồng thời cho hiệu quả tốt (BN được tia xạ ngay sau truyền 2 giờ, chính vì thế làm tăng nhậy cảm của tia xạ với khối u). Vậy tính kinh tế phù hợp với điều kiện BN ở nước ta và hiệu quả điều trị là lý do chúng tôi lựa chọn phác đồ trong nghiên cứu.

+ *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.

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;

o 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.

o Đáp ứng một phần: Giảm ≥ 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.

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

o 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:*

o Cơ năng: triệu chứng nuốt nghẹn, đau ngực, ăn ngon miệng, lên cân…

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

+ *Dấu hiệu cận lâm sàng*:

o 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.

Độ độc tính / **TB máu**	**Độ 0**	**Độ 1**	**Độ 2**	**Độ 3**	**Độ 4**
Bạch cầu(10^9/l)	≥ 4	3 – 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 1
Bạch cầu hạt(10^9/l)	≥ 2	1,5 – 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Huyết sắc tố(g/l)	BT	100 - BT	80 -100	65 - 79	< 65
Tiểu cầu(10^9/l)	BT	75 - BT	50 -74,9	25 - 49,9	< 25

Bảng 2.1. Phân độ độc tính của thuốc lên hệ thống huyết học

Độ độc tính / **Cơ quan**	**Độ 0**	**Độ 1**	**Độ 2**	**Độ 3**	**Độ 4**
Gan	BT	< 2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
Transaminase(UI/ml) GOT và/ hoặc GPT					
Thận	BT	< 1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	> 6 lần BT
Creatinine (Mmol/l)					

Bảng 2.2. Phân độ độc tính của thuốc lên gan, thận

Một số tác dụng không mong muốn khác (theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới): đánh giá dựa vào hỏi bệnh nhân.

Tác dụng phụ	**Độ 0**	**Độ 1**	**Độ 2**	**Độ 3**	**Độ 4**
Buồn nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	không thể ăn được	
Nôn	Không	1 lần/24 giờ	2-5 lần	6-10lần	>10lần
Viêm miệng	Không	Nổi ban, chợt, loét nhẹ	Nổi ban, phù nề hoặc loét, còn ăn được	Nổi ban, phù nề, hoặc không ăn được	Cần nuôi dưỡng bằng đường TM
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥10 lần/ngày
Rụng tóc	Không rụng	Rụng nhẹ	Rụng gần hết hoặc toàn bộ	Như độ 2	Như độ 2

Bảng 2.3. Một số tác dụng không mong muốn khác (theo tiên chuẩn của TCYTTG)

Tác dụng phụ	**Độ 0**	**Độ 1**	**Độ 2**	**Độ 3**	**Độ 4**
Da	Không thay đổi	Tạo nang,ban đỏ mờ hoặc nhạt, rụng lông, tróc vảy khô, giảm mồ hôi	Ban đỏ phơn phớt hoặc rõ, da tróc vảy ướt rải rác, phù thũng vừa phải	Tróc vẩy ướt liền kề trừ chỗ nếp gấp, phù thũng thành hốc	Loét, chảy máu, hoại tử

Niêm mạc	Không thay đổi	Xung huyết có thể đau nhẹ, không đòi hỏi giảm đau	Viêm niêm mạc rải rác, có thể gây viêm xuất huyết, có thể đau vừa cần tới thuốc giảm đau	Viêm niêm mạc tơ huyết mảng, có thể gây đau nặng cần tới thuốc giảm đau	Loét, chảy máu, hoại tử
Tuyến nước bọt	Không thay đổi	Khô miệng nhẹ, nước bọt hơi quánh, có thể hơi thay đổi vị giác	Khô nước bọt mức độ vừa, nước bọt quánh, dính, thay đổi vị giác rõ ràng		Hoại tử tuyến nước bọt cấp tính
Hầu và thực quản	Không thay đổi	Hơi khó nói hoặc nuốt đau có thể cần tê tại chỗ, giảm đau không gây ngủ, có thể cần chế độ ăn mềm	Khó nói hoặc nuốt đau vừa phải có thể cần giảm đau gây ngủ, cần chế độ ăn tinh và có dịch	Khó nói hoặc nuốt đau nặng kèm theo mất nước hoặc sút cân, đòi hỏi ăn bằng sonde, truyền dịch	Tắc hoàn toàn, loét, thủng
Thanh quản	Không thay đổi	Khàn giọng nhẹ hoặc gián đoạn	Khàn giọng dai dẳng nhưng có thể phát âm, đau tai, họng,khạc	Giọng thì thào, đau họng,tai, cần thuốc giảm đau	Khó khăn về hô hấp rõ, tiếng

			dây huyết hoặc phù nhẹ sụn phễu không cần giảm đau gây ngủ, ho cần thuốc giảm ho	gây ngủ, khạc máu nhiều, phù nề sụn phễu rõ		thở rít hoặc ho ra máu

Bảng 2.4. Tiêu chuẩn ghi nhận biến chứng cấp tính do xạ trị (RTOG)

Cơ quan	**Độ 0**	**Độ 1**	**Độ 2**	**Độ 3**	**Độ 4**	**Độ 5**
Da	Không	Teo nhẹ, thay đổi sắc tố, rụng lông ít	Teo thành mảng, giãn mạch mức độ vừa, rụng hết lông	Teo đáng kể, giãn mạch nặng	Loét	Chết trực tiếp liên quan đến biến chứng muộn
Tổ chức dưới da	Không	Xơ cứng nhẹ và mất mỡ dưới da	Xơ cứng mức độ vừa nhưng không có triệu chứng, co cứng nhẹ, giảm số lượng < 10%	Xơ cứng nặng, và mất tổ chức dưới da, vùng xơ cứng đo được >10%	Hoại tử	Chết trực tiếp liên quan đến biến chứng muộn
Niêm mạc	Không	Xơ cứng nhẹ và khô	Teo mức độ vừa và giãn mao mạch, ít chất nhầy	Teo đét rõ và khô hoàn toàn, giãn mao mạch nặng	Loét	Chết trực tiếp liên quan đến biến chứng muộn

Tuỷ sống	Không	Biểu hiện dấu hiệu L'Hermitte's nhẹ	dấu hiệu L'Hermitte's nặng	Phát hiện dấu hiệu thần kinh tại chỗ hoặc bên dưới mức tuỷ bị tia	Liệt một chi, 2 chi dưới hoặc tứ chi	Chết trực tiếp liên quan đến biến chứng muộn
Tuyến nước bọt	Không	Khô miệng nhẹ đáp ứng tốt với sự kích thích	Khô miệng vừa đáp ứng kém khi có sự kích thích	Khô miệng hoàn toàn, không đáp ứng khi có sự kích thích	Xơ hoá	Chết trực tiếp liên quan đến biến chứng muộn
Thanh quản	Không	Khàn tiếng, phù nề nhẹ sụn phễu	Phù nề sụn phễu mức độ vừa, viêm sụn	Phù thũng nặng, viêm sụn nặng	Hoại tử	Chết trực tiếp liên quan đến biến chứng muộn
Thực quản	Không	Xơ hoá nhẹ, hơi khó nuốt đồ ăn cứng, không đau khi nuốt	Không thể ăn đồ cứng bình thường, khó nuốt đồ ăn hơi cứng, có thể thấy giãn thực quản	Xơ hoá nặng, chỉ có thể nuốt chất lỏng, có thể đau khi nuốt, có giãn thực quản	Hoại tử/ thủng gây dò	Chết trực tiếp liên quan đến biến chứng muộn

Bảng 2.5. Tiêu chuẩn ghi nhận biến chứng mạn tính do xạ trị (RTOG)

Một số biến chứng do tia xạ theo tổ chức Y tế thế giới:

Viêm thực quản do tia xạ:

Độ 0: Không thay đổi gì so với ban đầu

Độ 1: Nuốt khó ít hoặc nuốt đau nhẹ có thể dùng gây tê tạm thời hoặc dùng thuốc giảm đau không gây nghiện. Có thể phải ăn đồ ăn mềm.

Độ 2: Nuốt khó hoặc nuốt đau vừa có thể phải dùng giảm đau gây nghiện, ăn đồ ăn hầm nhừ hoặc dịch lỏng

Độ 3: Nuốt khó hoặc nuốt đau nặng cùng với mất nước hoặc mất cân nặng (>15% so với trước điều trị). Phải nuôi dưỡng bằng đường mở thông dạ dày, truyền dịch.

Độ 4: Tắc nghẽn hoàn toàn, loét, thủng, dò. Chảy máu thực quản xếp vào nhóm này.

Hẹp thực quản do tia xạ:

Độ 0: Không có gì

Độ 1: Xơ hoá nhẹ. Khó nuốt nhẹ thức ăn rắn. Không đau khi nuốt.

Độ 2: Không có khả năng ăn thức ăn rắn bình thường, chỉ ăn thức ăn mềm. Có thể phải nong thực quản.

Độ 3: Xơ hoá nặng , chỉ có thể ăn được lỏng. Có thể có đau khi nuốt, có chỉ định nong.

Độ 4: Hoại tử, thủng, dò.

Độ 5: Chết trực tiếp do biến chứng của thực quản.

2.2.2.4. Xử trí các tình huống gặp trong quá trình điều trị:

Trong quá trình điều trị ghi nhận mọi tác dụng không mong muốn trong và sau điều trị.

Trước ngày truyền hoá chất nếu số lượng bạch cầu < 4 G/l và số lượng bạch cầu đa nhân trung tính < 1,5G/l, BN sẽ được sử dụng thuốc kích thích tăng bạch cầu hoặc chờ cho tới khi bạch cầu > 4G/l và bạch cầu đa nhân trung tính > 1,5G/l mới tiếp tục điều trị. Trong thời gian nghỉ giữa các đợt, nếu có

biến chứng nhiễm trùng do bạch cầu hạ, BN sẽ được điều trị thêm kháng sinh và thuốc tăng bạch cầu. Nếu tỉ lệ huyết sắc tố < 80g/l, sẽ được truyền khối hồng cầu hoặc máu toàn phần cho tới khi lên ≥ 100g/l mới tiếp tục điều trị. Nếu số lượng tiểu cầu <80G/l, sẽ được truyền khối tiểu cầu hoặc nghỉ cho tới khi tiểu cầu ≥100G/l mới tiếp tục điều trị. Nếu xét nghiệm chức năng gan, thận > 2,5 mức bình thường, sẽ được điều trị nội khoa cho tới khi xuống ≤ 2,5 mức bình thường mới tiếp tục điều trị. Mọi can thiệp và khoảng thời gian chậm trễ đều được ghi nhận .

Trong quá trình điều trị có sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng phụ như thuốc chống nôn, chống tiêu chảy, các yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt, máu và các sản phẩm từ máu.

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

+ Đánh giá tình trạng tái phát u, hạch, di căn.

Phân tích thời gian sống thêm căn cứ vào ngày vào viện, ngày có thông tin cuối cùng, ngày chết của BN, được coi là những mốc thời gian để phân tích thời gian sống thêm sau điều trị.

- Thời gian sống thêm được xác định bởi 2 mốc:

+ Mốc thứ nhất: thời điểm chẩn đoán xác định, thống nhất lấy ngày vào viện.

+ Mốc thứ hai: nếu BN đã chết, thì lấy ngày chết làm mốc thứ hai. (Ngày chết được quy định theo dương lịch). Nếu BN còn sống thì lấy ngày 30/12/2013 làm mốc thứ hai. Đây là thời điểm tiếp xúc cuối cùng.

Thời gian sống thêm (tháng) = (Mốc2 - Mốc1) : 30,45.

- 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.

+ Thời gian sống thêm theo tuổi, giới.

+ Sống thêm theo chỉ số toàn thân.

+ Sống thêm theo kích thước u

+ Sống thêm theo mô bệnh học.

+ Sống thêm theo giai đoạn bệnh

+ Sống thêm theo liều hoá chất.

+ Sống thêm theo đáp ứng sau điều trị hoá chất.

+ Sống thêm theo mức độ xâm lấn u.

+ Sống thêm theo mức độ di căn.

+ Sống thêm sau biến chứng viêm thực quản do xạ trị.

+ Sống thêm sau biến chứng hẹp thực quản do xạ trị.

+ Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới sống thêm

- Tính tỉ lệ tái phát tại u, tại hạch và nguyên nhân tử vong

- Tính tỉ lệ di căn xa và thời gian di căn sau ra viện.

***2.2.3. Xử lý số liệu*:**

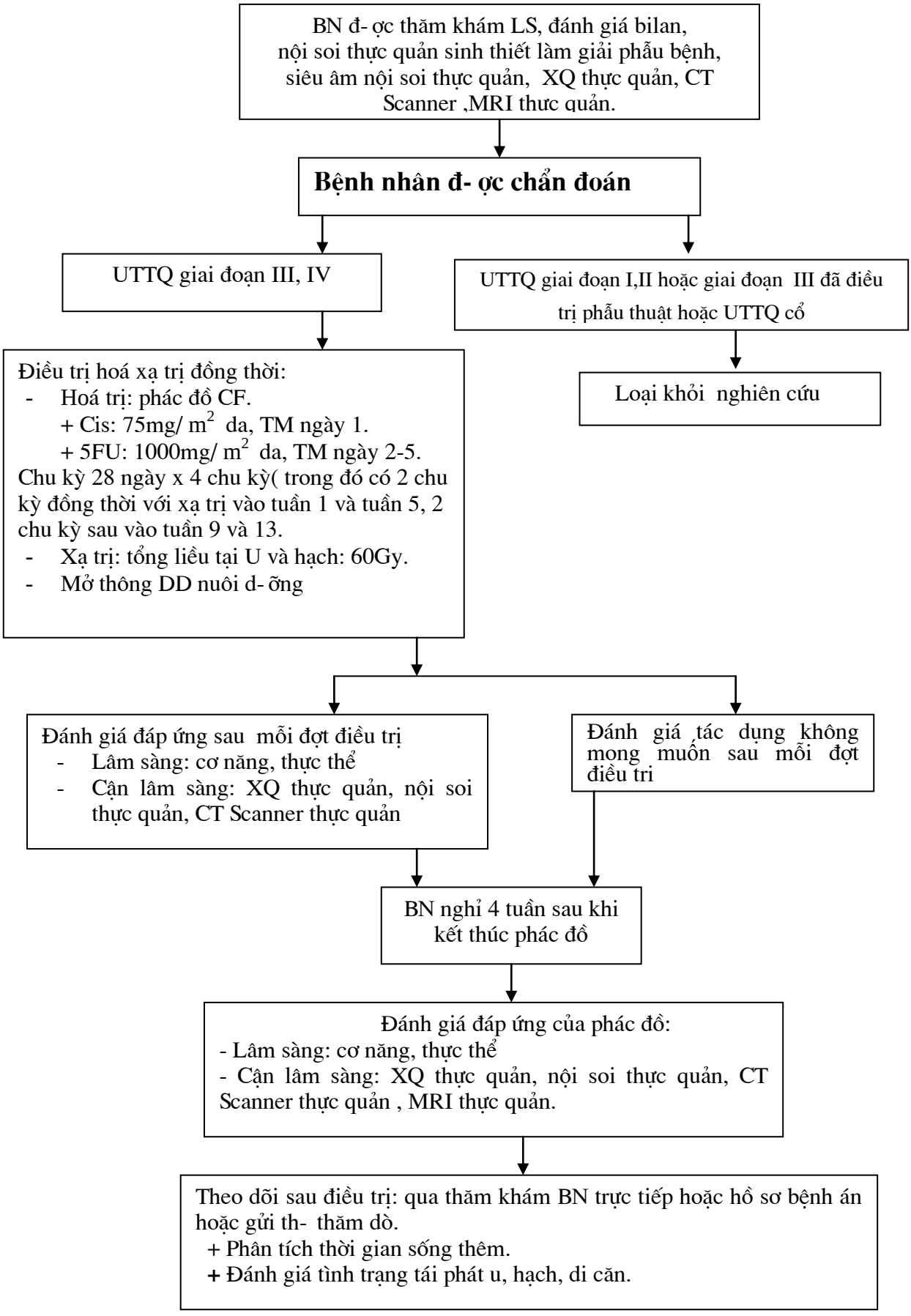
- Xử lý số liệu bằng phần mềm tin học SPSS 16.0

- Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học. So sánh các đại lượng bằng Test χ^2, các trường hợp giá trị tuyệt đối nhỏ dùng Test χ^2 có hiệu chỉnh Yates.

- Phân tích thời gian sống thêm, sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan - Meier.

- Phân tích các yếu tố tiên lượng: sử dụng phân tích đơn biến, đa biến và hồi qui logistic.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

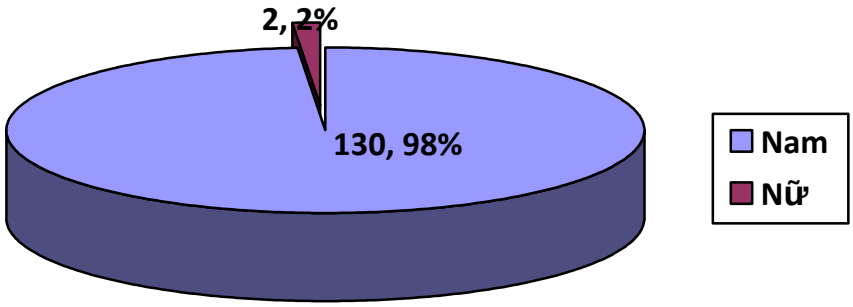
3.1.1. Tuổi, giới tính

Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi

Tuổi	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
< 40	1	0.8
40 – 49	32	24.2
50 – 59	67	50.8
60 – 69	27	20.5
≥ 70	5	3.7
Tổng	**132**	**100**

Nhận xét:

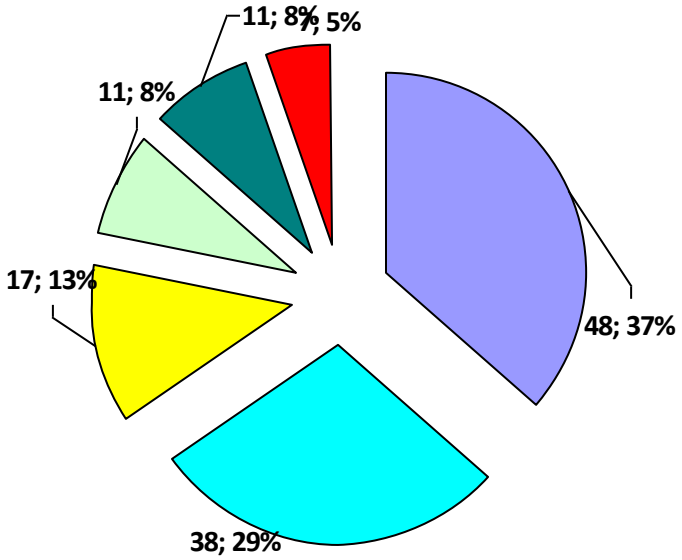
- Tuổi mắc bệnh cao từ 40-59 tuổi chiếm tỷ lệ: 75%, tuổi thấp nhất là 38 tuổi và người cao tuổi nhất là 80 tuổi.



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới

- Có 130 bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 98.5 % , 2 bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 1.5 %. Tỷ lệ nữ/nam là 1/65.

3.1.2. Thời gian đến khám kể từ khi mắc triệu chứng đầu tiên:



Biểu đồ 3.2. Thời gian đến khám bệnh

Nhận xét:

- Thời gian bệnh nhân đến khám tập trung chủ yếu vào 3 tháng đầu: 103 bệnh nhân (chiếm 78%).
- Bệnh nhân sớm nhất là 1 tháng và muộn nhất là 12 tháng.

3.1.3. Tiền sử bản thân và gia đình

Bảng 3.2. Tiền sử bản thân và gia đình

Tiền sử nghiện rượu/thuốc lá	**Số bệnh nhân (132)**	**Tỉ lệ %**
Thuốc lá	13	9.8
Rượu	25	18.9
Thuốc+Rượu	72	54.6
Không nghiện	22	16.7
Thời gian liên quan yếu tố nguy cơ		
5 năm – 10 năm	6	4.5
10 năm – 15 năm	51	38.6
15 năm – 20 năm	29	22
>20 năm	24	18.2
Không liên quan	22	16.7
Tiền sử gia đình		
Có mắc ung thư	14	10.6
Không mắc	118	89.4

Nhận xét:

- Tiền sử thường gặp ở bệnh nhân ung thư thực quản: nghiện rượu là 18.9 % ; thuốc lá + rượu là 54.6 %
- Thời gian nghiện của bệnh nhân từ 10 năm - 30 năm chiếm 78.4 %.
- Có 14 Bn chiếm tỉ lệ 10.6 % trong gia đình có người mắc ung thư.

3.1.4 Các triệu chứng lâm sàng

* Nuốt nghẹn:

Bảng 3.3. Mức độ nuốt nghẹn

Mức độ	Số bệnh nhân (132)	Tỷ lệ (%)
Độ 0	16	12.1
Độ 1	100	75.8
Độ 2	5	3.8
Độ 3	11	8.3

*****Các triệu chứng khác:

Bảng 3.4. Các triệu chứng khác và chỉ số KPS

Triệu chứng	Số bệnh nhân (132)	Tỷ lệ (%)
Đau cổ, ngực, thượng vị	45	34.1
Gầy sút cân	47	35.6
Hạch cổ	23	17.4
Mệt mỏi	7	5.3
Nôn khan	6	4.5
Khàn tiếng	4	3.1
Chỉ số KPS		
≥ 80%	98	74.2
<80%	34	25.8

Nhận xét:

- Triệu chứng nuốt nghẹn thường gặp nhất là 87.9% chủ yếu là độ 1 là 75.8%
- Gầy sút cân: 47 bệnh nhân (35.6%)
- Đau cổ, ngực, thượng vị: 45 bệnh nhân (34.1%)
- Hạch cổ: 23 bệnh nhân (17.4%)
- Chỉ số toàn thân (KPS) ≥80%: 98 bệnh nhân (74,2%)

* Đặc điểm khối u:

Bảng 3.5. Đặc điểm khối u, kích thước, hình thái tổn thương

Vị trí u	Số bệnh nhân (n=132)	Tỷ lệ (%)
Thực quản 1/3 trên	32	24.3
Thực quản 1/3 giữa	77	58.3
Thực quản 1/3 dưới	23	17.4
Xâm lấn u so với chu vi		
≤ 1/2 chu vi	55	41.7
>= 3/4 chu vi	77	58.3
Hình thái tổn thương		
Sùi	52	39.4
Loét	11	8.3
Sùi + loét	56	42.4
Thâm nhiễm	6	4.5
Sùi +Thâm nhiễm	7	5.4

Nhận xét:

- Ung thư thực quản 1/3 giữa hay gặp nhất 58.3 %, khối u lớn chiếm > 1/2 chu vi có 77 bệnh nhân (58.3%)
- Thể sùi loét chiếm tỷ lệ cao nhất là: 42.4 %

*** Dấu hiệu di căn hạch trên lâm sàng**

Bảng 3.6. Dấu hiệu di căn trên lâm sàng

	Số bệnh nhân (132)	Tỷ lệ (%)
Có hạch	23	17.4
Không hạch	109	82.6
Vị trí hạch		
Hạch dưới hàm	5	3.8
Hạch cảnh	1	0.8
Hạch thượng đòn	17	12.9

Nhận xét:

Có 23 bệnh nhân chiếm 17.4 % có hạch sờ thấy trên lâm sàng, đây cũng là dấu hiệu đầu tiên bệnh nhân vào viện.

- Vị trí hạch hay gặp nhất là thượng đòn có 17 bệnh nhân.

3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng:

*** Chụp lưu thông thực quản với Baryte**:

Bảng 3.7. Chụp thực quản Baryte

Vị trí	Số BN (n=132)	Tỉ lệ %
1/3 trên	31	25.5
1/3 giữa	78	59.1
1/3 dưới	23	17.4
Thể u		
Hình ảnh khuyết	33	25
Hình ảnh chít hẹp	99	75.0
Chiều dài u		
≤ 5cm	101	76.5
>5cm	31	23.5

Nhận xét:

- Ung thư thực quản thường gặp nhiều ở đoạn 1/3 giữa với 78 BN (59.1%).
- Trên hình ảnh XQ thường: hình thái tổn thương chít hẹp chiếm tỉ lệ cao nhất là 75%.
- Chiều dài khối u ≤ 5cm chiếm tỉ lệ: 76.5%.

*** Chụp cắt lớp vi tính UTTQ:**

Bảng 3.8. Chụp cắt lớp vi tính thực quản

Vị trí	Số BN (132)	Tỉ lệ %
1/3 trên	38	28.8
1/3 giữa	71	53.8
1/3 dưới	23	17.4
Xâm lấm u theo chu vi		
Chiếm 1/2 chu vi	93	70.5
Chiếm 3/4 chu vi	36	27.3
Cả chu vi	3	2.2
Xâm lấn tổ chức khác		
Phá vỡ vỏ	68	51.5
Xâm lấn trung thất	3	2.3
Xâm lấn mỡ quanh thực quản	42	31.8
Xâm lấn khí quản	2	1.5
Xâm lấn ĐMC	11	8.4
Xâm lấn cột sống	2	1.5
Dày thành thực quản	4	3

Di căn hạch trên chụp CT.SCanner TQ		
Có di căn	18	13.6
Không di căn	114	86.4

Nhận xét:

- Trên hình ảnh chụp CT.Scanner: UTTQ thường gặp nhiều ở đoạn 1/3 giữa với 71BN (53.8%).
- Mức độ xâm lấn u trên chụp CT.Scanner 1/2 chu vi, gặp ở 93 BN (70.5%).
- Trên hình ảnh chụp CT.Scanner của UTTQ, tỉ lệ khối u phá vỡ vỏ là 51.5% và xâm lấn lớp mỡ quanh thực quản là 31.8%.

*** Đặc điểm siêu âm - nội soi TQ**

Bảng 3.9. Siêu âm - nội soi thực quản

Vị trí u	**Số BN (n=92)**	**Tỉ lệ %**
1/3 trên	21	22.8
1/3 giữa	57	62
1/3 dưới	14	15.2
Hình thái tổn thương		
Hình ảnh loét	4	4.3
Hình ảnh loét sùi	88	95.7
Mật độ âm		
Tăng và giảm âm không đồng nhất	82	89.1
Tăng và giảm âm đồng nhất	10	10.9

Nhận xét:

- Trên hình ảnh siêu âm - nội soi: UTTQ thường gặp nhiều ở 1/3 giữa với 57BN (62%)
- Hình ảnh tổn thương dạng loét - sùi chiếm tỉ lệ cao nhất là 95.7%.
- Tổn thương trên siêu âm - nội soi chủ yếu dạng tăng giảm âm không đồng nhất với tỉ lệ là 89.1%.

Bảng 3.10. Hình ảnh tổn thương u trên SA - NS

Xâm lấn u trên hình ảnh SA-NS	**Số BN (n=92)**	**Tỉ lệ %**
Xâm lấn lớp cơ của TQ	3	3.3
Xâm lấn lớp vỏ của TQ	39	42.4
Xâm lấn qua lớp vỏ của TQ	32	34.8
Xâm lấn tới ĐMC và TMC	14	15.2
Xâm lấn màng phổi và màng tim	4	4.3
Kích thước u trên SA-NS		
0.5 cm đến 1cm	46	50
1 cm đến 2cm	41	44.6
> 2cm	5	5.4
Di căn hạch trên SA-NS		
Không có di căn	1	1.1
Có di căn	91	98.9
Kích thước hạch trên SA-NS		
05– 1cm	35	38
1- 2cm	5	62

Nhận xét :

- Trên hình ảnh SA-NS đánh giá tổn thương của khối u xâm lấn ra tổ chức xung quanh cho thấy :
  + Xâm lấn lớp vỏ TQ là 42.4%
  + Xâm lấn qua lớp vỏ TQ là 34.8%
- Trên hình ảnh SA-NS: kích thước khối u từ 0.5cm -2cm, chiếm tỉ lệ cao nhất là 94.6%.
- Trên SA-NS phát hiện 98.9% có di căn hạch trung thất và di căn hạch cạnh TQ. Kích thước hạch từ 1- 2cm, chiếm tỉ lệ 62%.

*** Mối liên quan xâm lấn tổ chức xung quanh trên CT và di căn hạch trên SA-NS UTTQ:**

Bảng 3.11. Xâm lấn tổ chức xung quanh trên CT và di căn hạch trên SA-NS

N (hạch) / Xâm lấn u trên CT	Không di căn		Có di căn		Tổng	
	N	%	N	%	N	%
Xâm lấn phá vỡ vỏ	0	0	48	**52.7**	48	52.7
Xâm lấn mỡ xung quanh TQ	0	0	27	**28.7**	27	28.7
Xâm lấn ĐMC, TMC	0	0	8	8.8	8	8.8
Dày thành thực quản	1	1	3	3.3	4	4.3
Xâm lấn cột sống	0	0	2	2.2	2	2.2
Xâm lấn khí quản	0	0	1	1.1	1	1.1
Xâm lấn trung thất			2	2.2	2	2.2
Tổng	1	1	91	99	92	100
P = 0,001						

Nhận xét: Trên hình ảnh chụp CT.Scanner với khối u xâm lấn phá vỡ vỏ và xâm lấn mỡ quanh TQ có tỉ lệ di căn hạch trên SA-NS cao tương ứng là 52.7% và 28.7%.

*** Mô bệnh học:**

Bảng 3.12. Mô bệnh học

Týp UT biểu mô	Số BN	Tỉ lệ %
Vẩy	132	100
Tổng	**132**	**100**
Độ biệt hóa		
Độ 2	117	88.6
Độ 3	15	11.4
Tổng	**132**	**100**

Nhận xét:

- Bn gặp týp mô bệnh học là UT biểu mô vẩy: 132BN (100%)
- Độ biệt hóa gặp ở độ 2 với tỷ lệ cao là 88.6%.

3.1.6. Xếp loại giai đoạn bệnh theo UICC 2004:

Bảng 3.13. Xếp loại giai đoạn bệnh

Theo T	Số BN	Tỉ lệ %
T3	70	53
T4	62	47
Tổng	**132**	**100**
Theo giai đoạn		
III	114	86.4
IVA	18	13.6
Tổng	**132**	**100**

Nhận xét: Bn ở giai đoạn III là 114 Bn (86.4%), giai đoạn IV là 14Bn (13.6%)

3.1.7. Phương pháp điều trị **:**

Bảng 3.14. Phương pháp điều trị

Phương pháp	Số BN	Tỉ lệ %
Xạ trị gia tốc	132	100
Trường chiếu xạ		
3 trường	82	62.1
4 trường	35	26.5
5 trường	15	11.4
Tổng	**132**	**100**
Liều xạ tia		
60 Gy	132	100
Hóa chất phác đồ CF		
4 chu kỳ	132	100
Liều hóa chất		
< 80%	34	25.8
>= 80%	98	74.2
Tổng	**132**	**100**
Mở thông dạ dày		
Không	22	16.7
Có	110	83.3
Tổng	**132**	**100**

Nhận xét:

- Xạ trị gia tốc 132Bn (100%)
- Số Bn tia xạ 3 - 4 trường chiếu chiếm tỉ lệ cao nhất là (88.6%)
- Hóa chất sử dụng liều từ >= 80 so với liều chuẩn có 98 Bn (74.2%)
- Có 110 Bn mở thông dạ dày nuôi dưỡng với tỉ lệ là 83.3%.

3.2. Đánh giá đáp ứng :

3.2.1. Đáp ứng sau hóa xạ đồng thời (tia xạ 40Gy + 2 kỳ hóa chất)

Bảng 3.15. Đáp ứng sau hóa xạ đồng thời

Đáp ứng theo triệu chứng lâm sàng	Số BN	Tỉ lệ %
Một phần	111	84.1
Không đáp ứng	21	15.9
Tổng	**132**	**100**
Đáp ứng theo hành ảnh XQ và CT		
Một phần	110	83.3
Không đáp ứng	22	16.7
Tổng	**132**	**100**
Đáp ứng theo nội soi		
Một phần	110	83.3
Không đáp ứng	22	16.7
Tổng	**132**	**100**

Nhận xét: Tỉ lệ đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời (tia xạ 40Gy và 2 chu kỳ hóa chất)

- Dấu hiệu lâm sàng: đáp ứng 1 phần 111Bn (84.1%)
- Hình ảnh XQ và CT: đáp ứng 1 phần: 110Bn (83.3%)
- Hình ảnh nội soi: đáp ứng 1 phần: 110Bn (83.3%)

3.2.2. Đáp ứng sau hóa xạ trị đủ liều (sau tia xạ 60Gy và 4 chu kỳ hóa chất)

Bảng 3.16. Đáp ứng sau hóa xạ trị đủ liều

Đáp ứng triệu chứng lâm sàng	Số BN	Tỉ lệ %
Một phần	112	84.8
Không đáp ứng	20	15.2
Tổng	**132**	**100**
Đáp ứng theo hình ảnh XQ và CT		
Một phần	110	83.3
Không đáp ứng	20	15.2
Tiến triển	2	1.5
Tổng	**132**	**100**
Đáp ứng theo nội soi		
Một phần	110	83.3
Không đáp ứng	20	15.2
Tiến triển	2	1.5
Tổng	**132**	**100**

Nhận xét:

- Tỷ lệ đáp ứng sau hóa xạ trị đủ liều (sau tia 60Gy và 4 chu kỳ hóa chất)
- Dấu hiệu lâm sàng: đáp ứng 1 phần: 84.8%.
- Theo hình ảnh XQ và CT: đáp ứng 1 phần: 110Bn (83.3%), bệnh tiến triển 2Bn (1.5%)
- Theo hình ảnh nội soi: đáp ứng 1 phần: 110Bn (83.3%), bệnh tiến triển 2 Bn (1.5%).

3.2.3. Đáp ứng sau khi kết thúc điều trị (sau hóa trị đủ liều, Bn nghỉ 4 tuần đánh giá lại):

Bảng 3.17. Đáp ứng sau khi kết thúc điều trị

Đáp ứng theo triệu chứng lâm sàng	**Số BN**	**Tỉ lệ %**
Hoàn toàn	41	31.1
Một phần	71	53.8
Không đáp ứng	17	12.9
Tiến triển	3	2.2
Tổng	**132**	**100**
Đáp ứng theo hình ảnh XQ và CT		
Hoàn toàn	39	29.5
Một phần	70	53
Không đáp ứng	13	9.8
Tiến triển	10	7.7
Tổng	**132**	**100**
Đáp ứng theo nội soi		
Hoàn toàn	41	31.1
Một phần	68	51.5
Không đáp ứng	13	9.8
Tiến triển	10	7.6
Tổng	**132**	**100**

Nhận xét:

- Tỷ lệ đáp ứng sau kết thúc điều trị (sau hóa trị đủ liều, Bn nghỉ 4 tuần đánh giá lại)
- Triệu chứng lâm sàng: đáp ứng hoàn toàn 31.1%, đáp ứng 1 phần 53.8%, không đáp ứng 12.9% và 2.2% bệnh tiến triển.

- Đáp ứng hình ảnh XQ và CT: Hoàn toàn 39BN (29.5%), Một phần 70Bn (53%), không đáp ứng 13Bn (9.8%) và 7.7% bệnh tiến triển.
- Đáp ứng theo NS: hoàn toàn 31.1%, một phần 51.5%, không đáp ứng 9.8% và 7.6% bệnh tiến triển.

3.2.4. Đánh giá đáp ứng liều lượng hóa chất:

Bảng 3.18. Đánh giá đáp ứng liều lượng hóa chất

Đáp ứng / Liều lượng HC	Hoàn toàn		Một phần		Không đáp ứng		Tiến triển		Tổng
	n=41	%	n=71	%	n=17	%	n=3	%	N=132
< 80%	7	17,1	19	26,8	5	29,4	3	100	34
>= 80%	32	82.9	52	73,2	12	70,6	0	0	98
Tổng	**41**	**100**	**71**	**100**	**17**	**100**	**3**	**100**	**132**
P = 0,015									

Nhận xét:

- Đáp ứng hoàn toàn liều lượng hóa chất >= 80%: có 34Bn (82,9%)

+ Đáp ứng một phần là 52Bn (73.2%) và không đáp ứng là 12 Bn (70.6%)

3.2.5. Đáp ứng theo T và giai đoạn:

Bảng 3.19. Đáp ứng theo T và giai đoạn

Đáp ứng / **Theo T, GĐ**	Hoàn toàn		Một phần		Không đáp ứng		Tiến triển	
	n	%	n	%	n	%	N	%
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								

Nhận xét:

- Đáp ứng hoàn toàn T3 (21.9%) và T4 là (9.1%)
- Đáp ứng một phần T3 (22.7%) và T4 là (31.1%), với P = 0.005

- Đáp ứng hoàn toàn giai đoạn III là 30.3% và giai đoạn IVA là 0.8%
- Đáp ứng một phần giai đoạn III (45.5%) và giai đoạn IVA là (8.3%) với P = 0.027.

3.2.6. Đánh giá đáp ứng theo độ biệt hóa MBH

Bảng 3.20. Đáp ứng theo độ biệt hóa MBH

Đáp ứng / Độ biệt hóa	Hoàn toàn		Một phần		Không đáp ứng		Tiến triển	
	n	%	n	%	n	%	n	%
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								

Nhận xét :

- Đáp ứng hoàn toàn ở độ 2 MBH là 38Bn (28.8%), đáp ứng 1 phần là 62Bn (47%).
- Đáp ứng hoàn toàn ở độ 3 MBH là 2.3% và 1 phần là 6.8%.

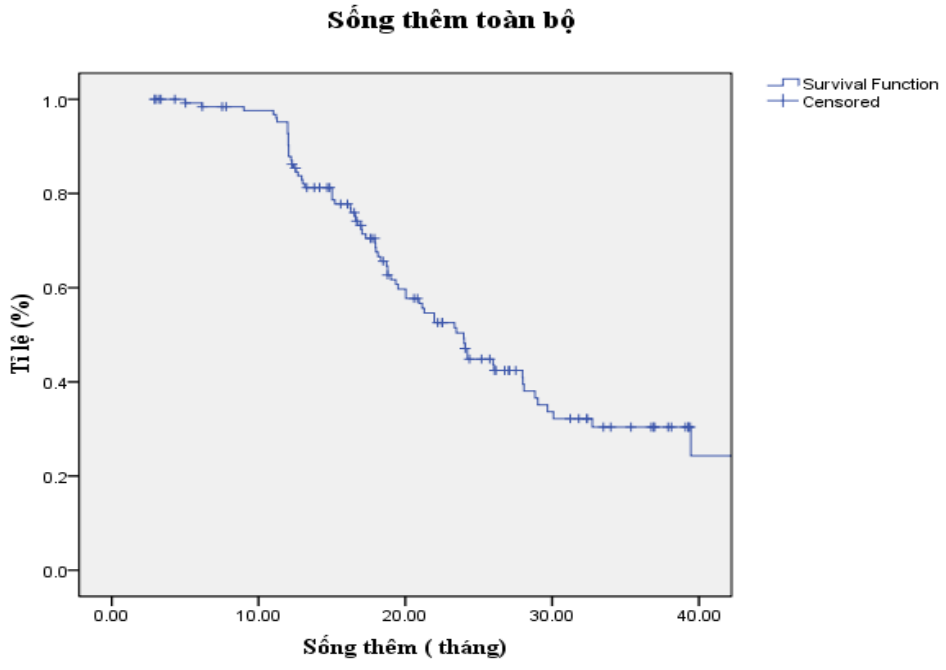
3.3. Một số yếu tố tiên lượng :

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 di căn của bệnh.

3.3.1. Thời gian sống thêm :

3.3.1.1. Kết quả sống thêm toàn bộ :

Biểu đồ 3.3. Kết quả sống toàn bộ

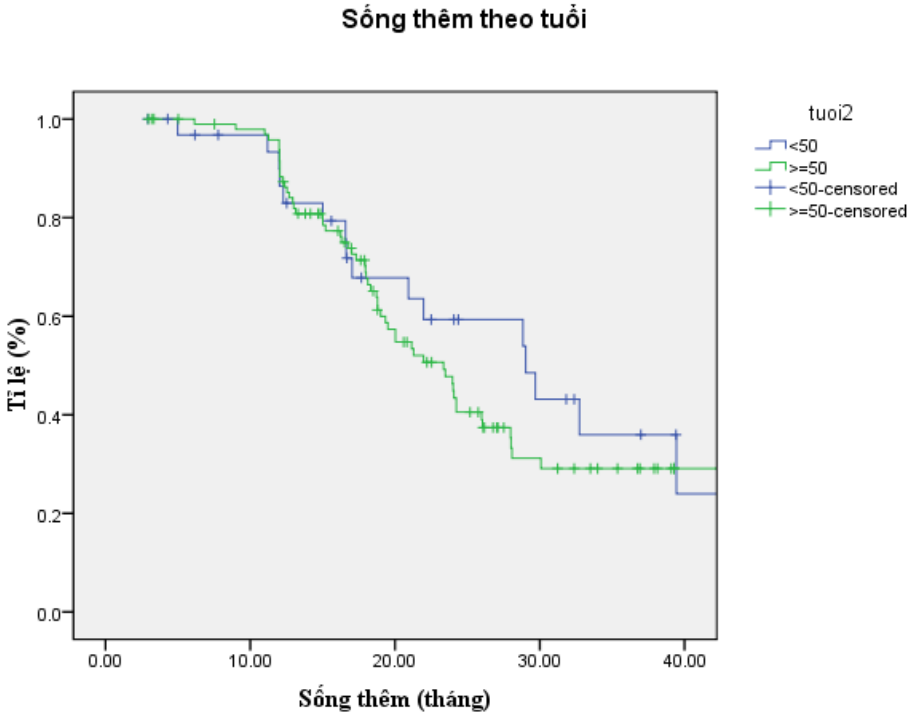


Bảng 3.21. Kết quả sống toàn bộ

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

3.3.1.2. Kết quả sống thêm theo tuổi:



Biểu đồ 3.4. Kết quả sống thêm theo tuổi

Bảng 3.22. Kết quả sống thêm theo tuổi

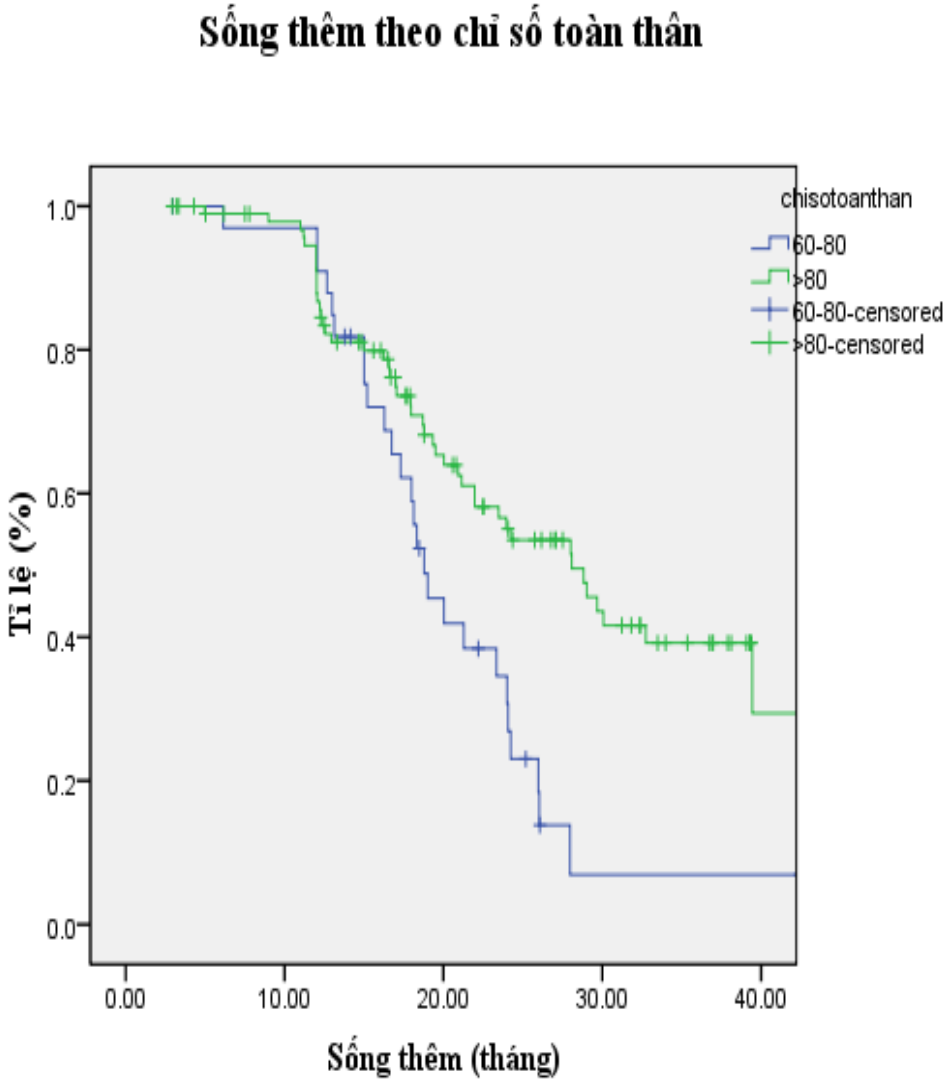
Tuổi	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
< 50 tuổi (33Bn)	86.4%	67.8%	59.3%	36%
≥ 50 tuổi (99Bn)	93.6%	67.6%	44.9%	29.1%
P = 0.42				

Thời gian sống thêm trung bình của nhóm tuổi :

≥ 50 tuổi = 23.35 ± 2 (tháng)

< 50 tuổi = 29.03 ± 4.9 (tháng)

3.3.1.3. Thời gian sống thêm theo chỉ số toàn thân :



Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm theo chỉ số toàn thân

Bảng 3.23. Thời gian sống thêm theo chỉ số toàn thân

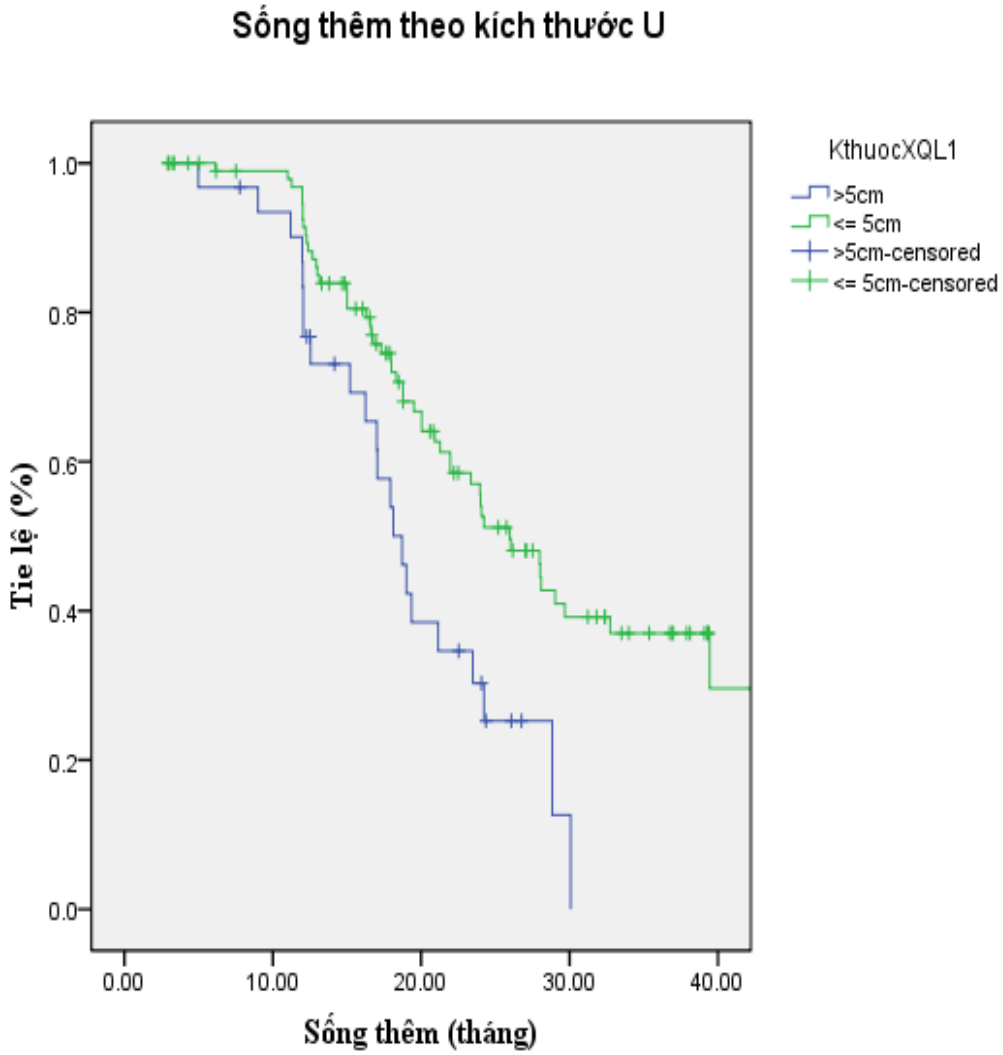
KPS	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
60-80% (34Bn)	97%	58.9%	34.6%	6.9%
> 80% (98Bn)	91.2%	70.8%	55.1%	39.2%
P = 0.003				

Thời gian sống thêm của nhóm KPS

60-80% = 20.7 ± 1.54% (tháng)

> 80% = 29.99 ± 1.84% (tháng)

3.3.1.4. Sống thêm theo kích thước u



Biểu đồ 3.6. Sống thêm theo kích thước của u

Bảng 3.24. Sống thêm theo kích thước của u

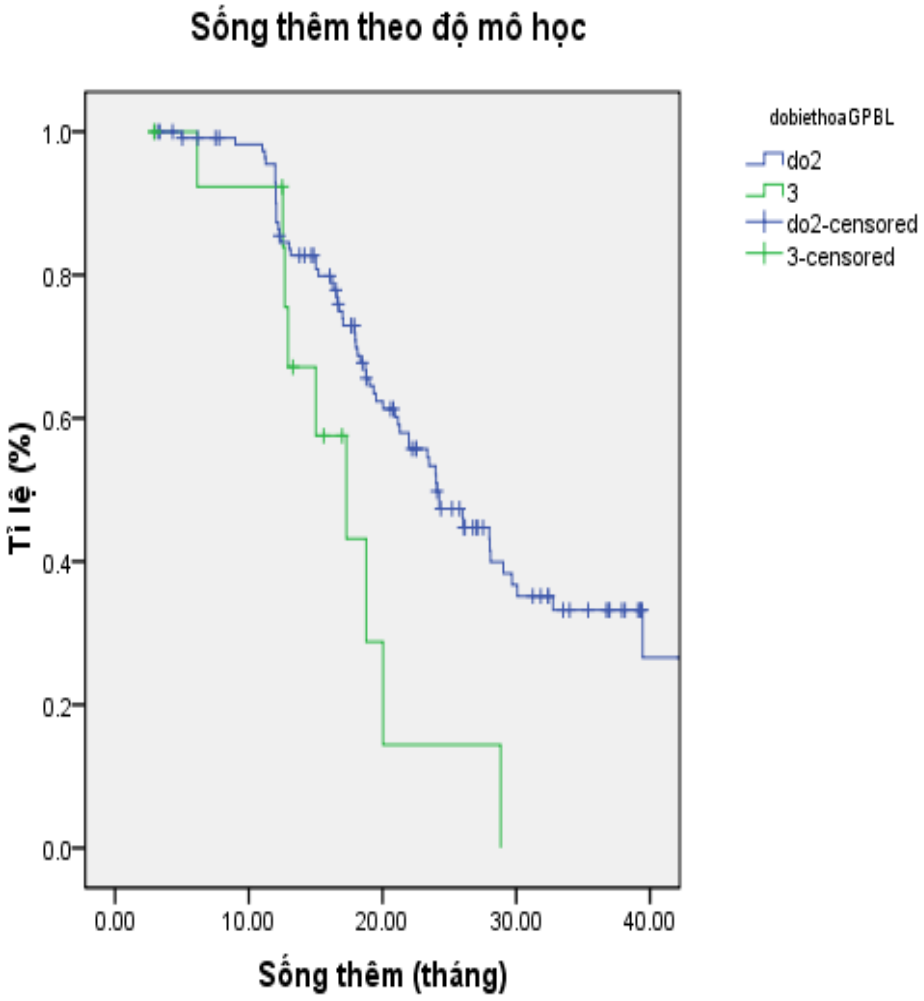
Kích thước U	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
$>5^{cm}$ (31Bn)	83.4%	53.9%	30.3%	9%
$\leq 5^{cm}$ (101Bn)	94.6%	72%	54.1	37%
P = 0.003				

Thời gian sống thêm trung bình của khối u có :

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

Kích thước $\leq 5^{cm}$ = 29.74 ± 1.72 (tháng)

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

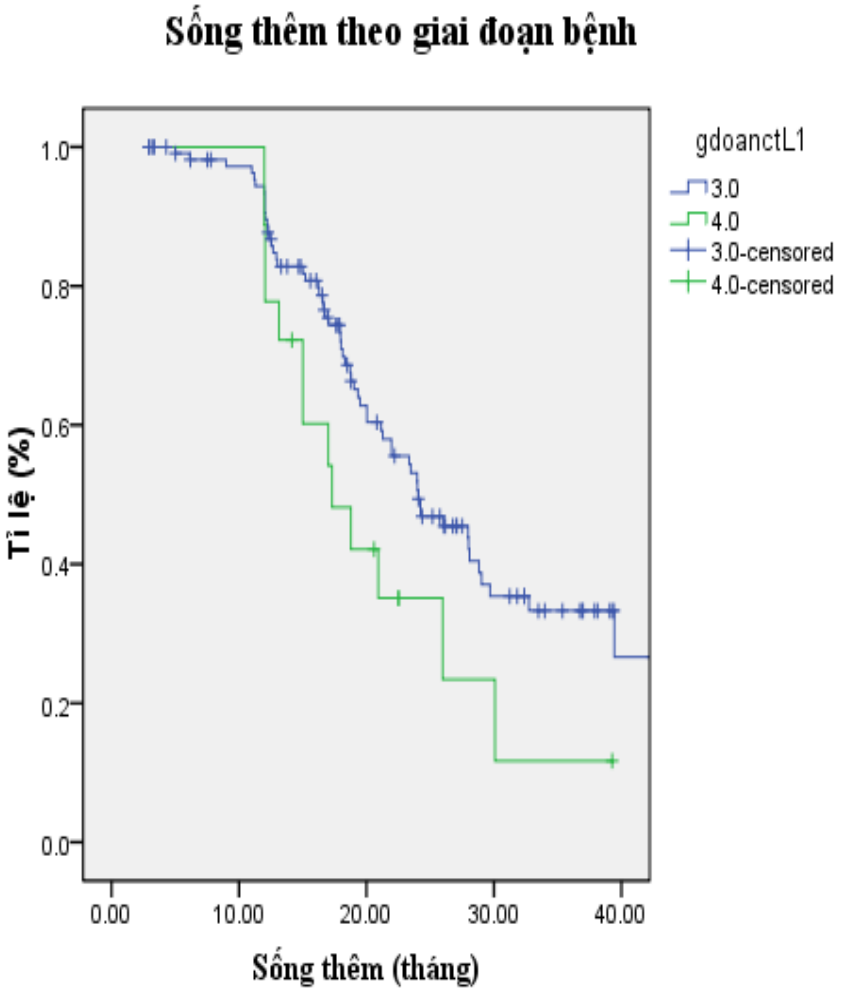


Biểu đồ 3.7. Sống thêm theo độ biệt hóa của mô bệnh học

Bảng 3.25. Sống thêm theo độ biệt hóa của mô bệnh học

Độ biệt hóa	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
Độ 2 (117Bn) Độ 3 (15Bn)	92.8% 93.3%	69.8% 43.2%	51% 31.9%	33.2% 10.6%
P = 0.01				

3.3.1.6. Sống thêm theo giai đoạn :



Biểu đồ 3.8. Sống thêm theo giai đoạn

Bảng 3.26. Sống thêm theo giai đoạn

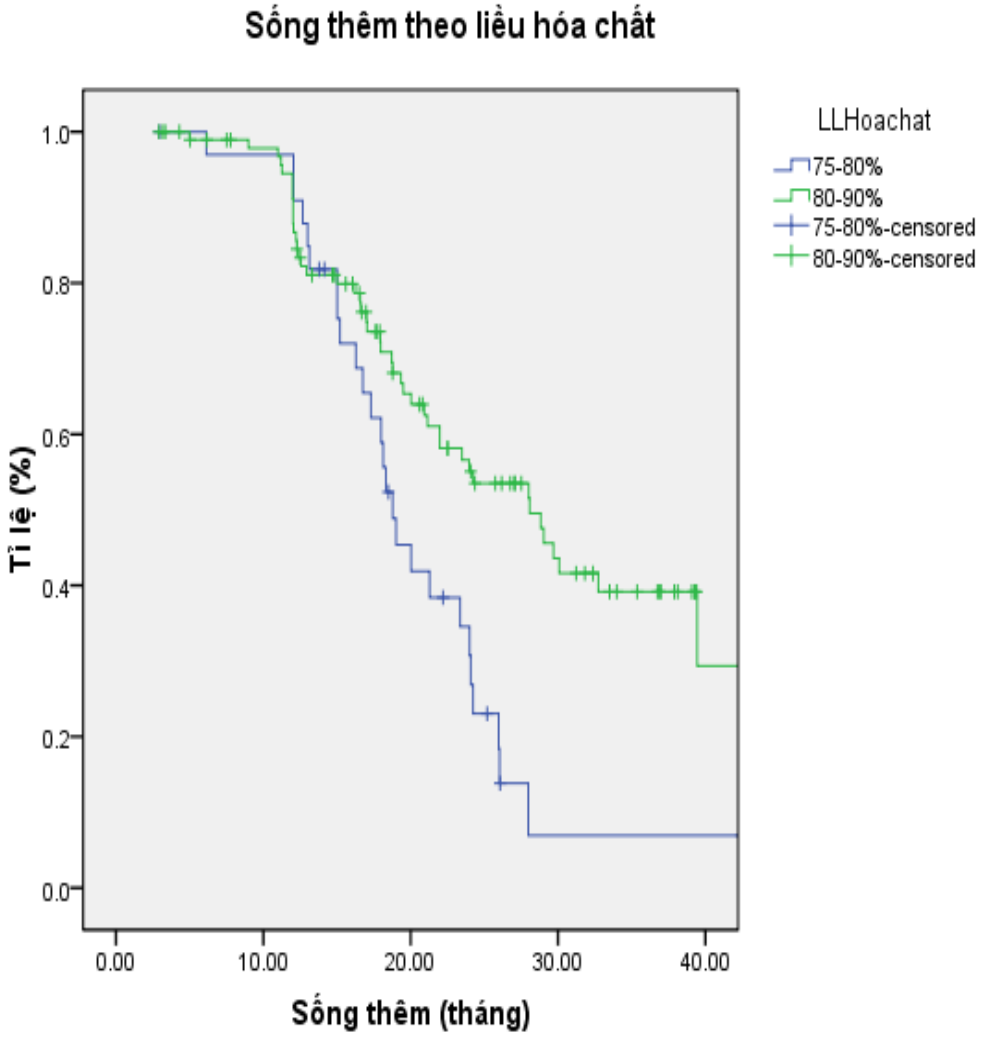
Giai đoạn bệnh	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
III (114 Bn) IVA (18Bn)	93.4% 88.9%	70.9% 48.1%	50.6% 35.1%	33.3% 11.7%
P = 0.05				

Thời gian sống thêm trung bình của:

Giai đoạn III = 28.59 ± 1.61 (tháng)

Giai đoạn IVA = 21.02 ± 2.3 (tháng)

3.3.1.7. Sống thêm theo liều điều trị hóa chất :

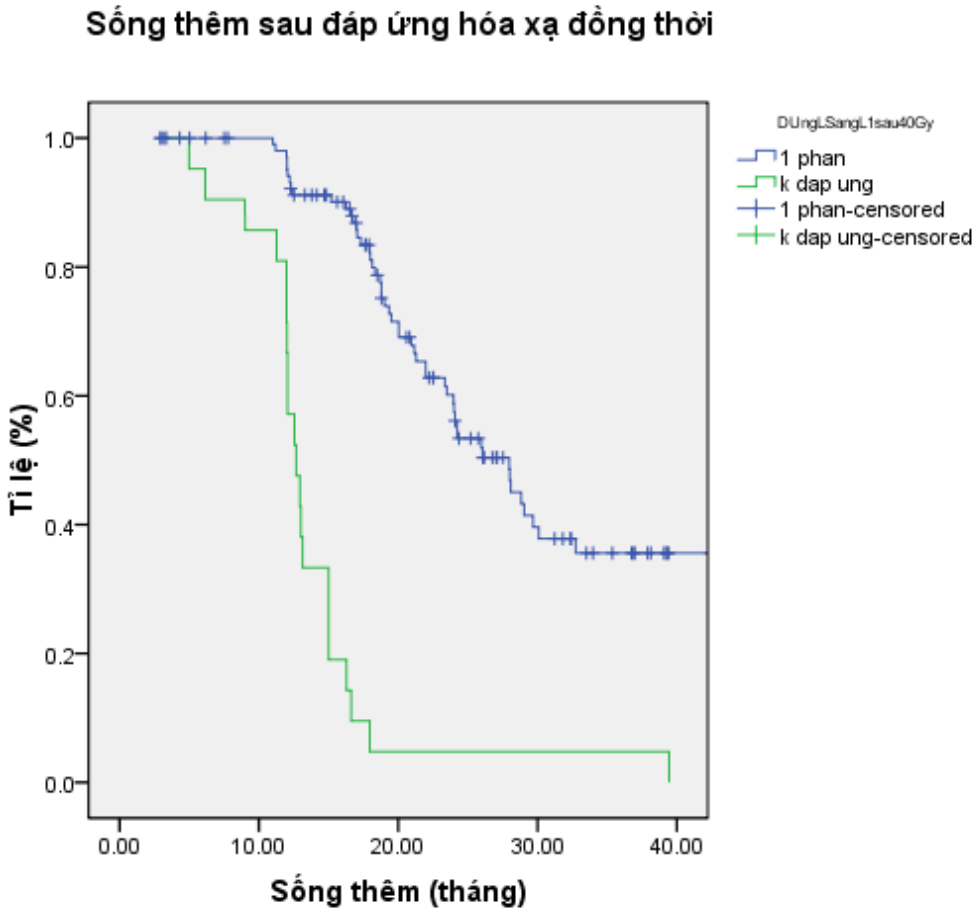


Biểu 3.9. Sống thêm theo liều điều trị hóa chất

Bảng 3.27. Sống thêm theo liều điều trị hóa chất

Liều điều trị HC	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
< 80% (34 Bn)	97%	58.9%	30.7%	6.9%
>= 80% (98 Bn)	91.2%	70.8%	55.1%	39.2%
P = 0.003				

3.3.1.8. Sống thêm đáp ứng sau hóa xạ đồng thời (xạ 40Gy và HC 2 chu kì) :

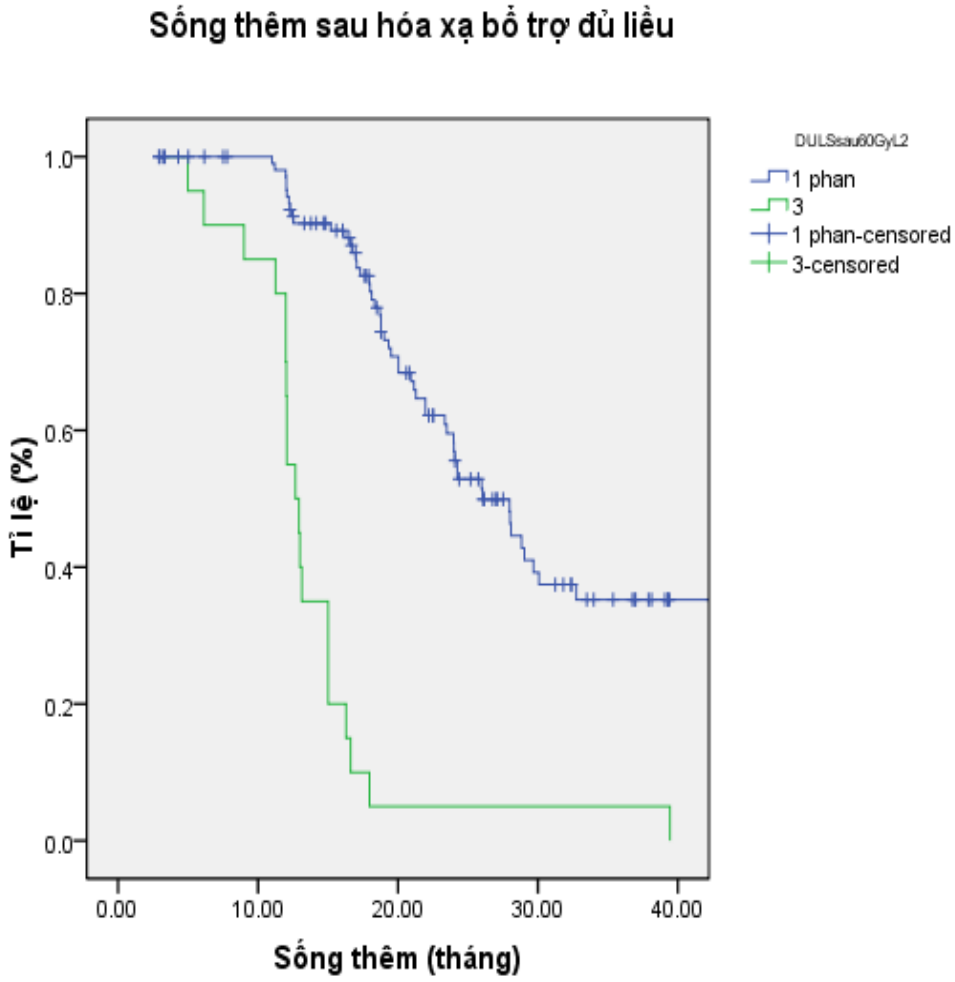


Biểu đồ 3.10. Sống thêm đáp ứng sau hóa xạ đồng thời

Bảng 3.28. Sống thêm đáp ứng sau hóa xạ đồng thời

Đáp ứng sau hóa xạ đồng thời	**12 tháng**	**18 tháng**	**24 tháng**	**36 tháng**
1 phần (111 Bn) Không đáp ứng (21Bn)	91.2% 66.7%	81.1% 4.8%	57.5%	35.6%
P < 0.001				

3.3.1.9. Sống thêm theo đáp ứng sau hóa xạ trị bổ trợ đủ liều (xạ 60Gy và HC 4 chu kì) :

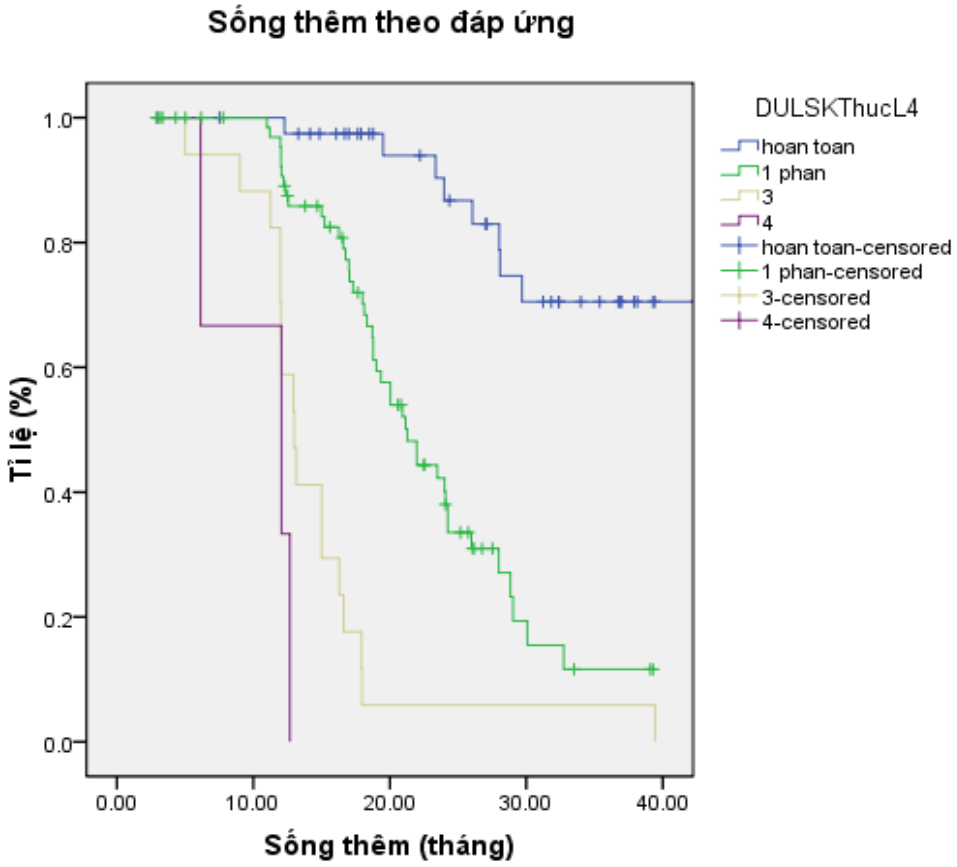


Biểu đồ 3.11. Sống thêm theo đáp ứng sau hóa xạ trị bổ trợ đủ liều

Bảng 3.29. Sống thêm theo đáp ứng sau hóa xạ trị bổ trợ đủ liều

Hóa xạ bổ trợ đủ liều	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
1 phần (112 Bn) Không đáp ứng (20Bn)	97.1% 65%	80.3% 50%	56.9%	35.2%
P < 0.001				

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

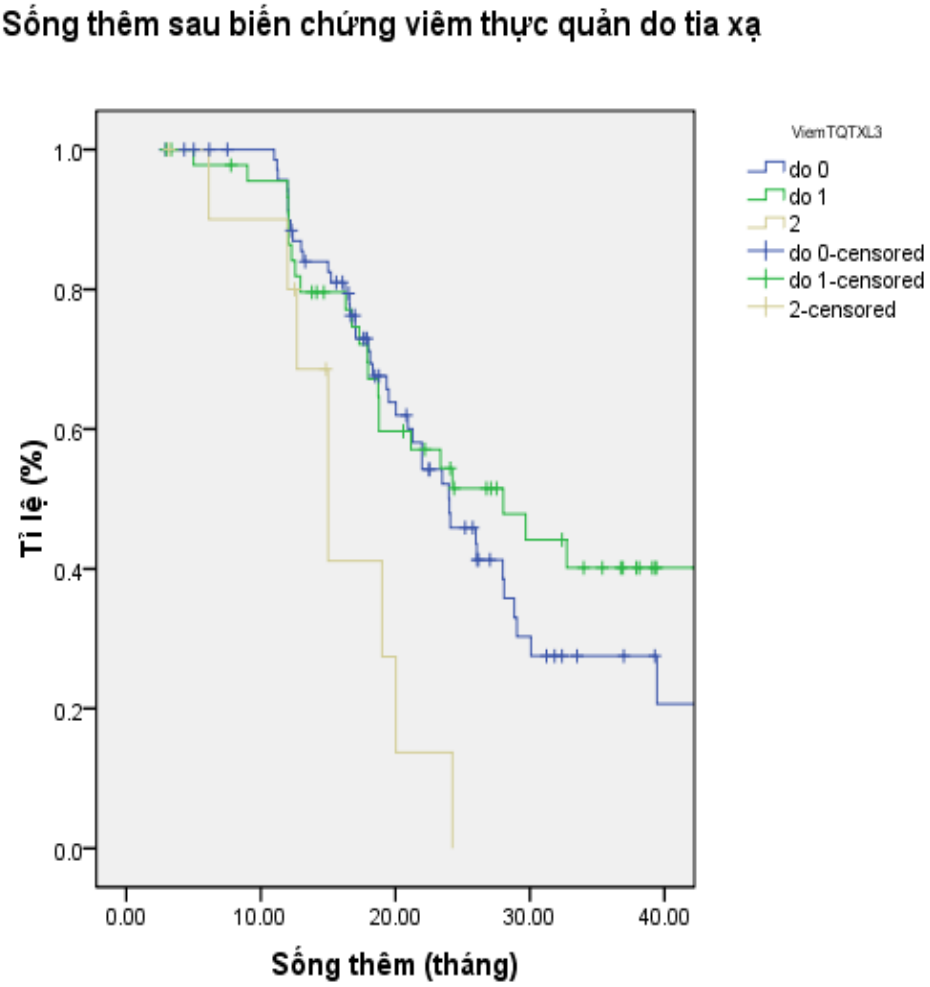


Biểu đồ 3.12. Sống thêm theo đáp ứng sau khi kết thúc điều trị

Bảng 3.30. 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)	70%	5.9%		
Tiến triển (3Bn)	33.3%			
P < 0.001				

3.3.1.11. Sống thêm sau biến chứng viêm thực quản do tia xạ :

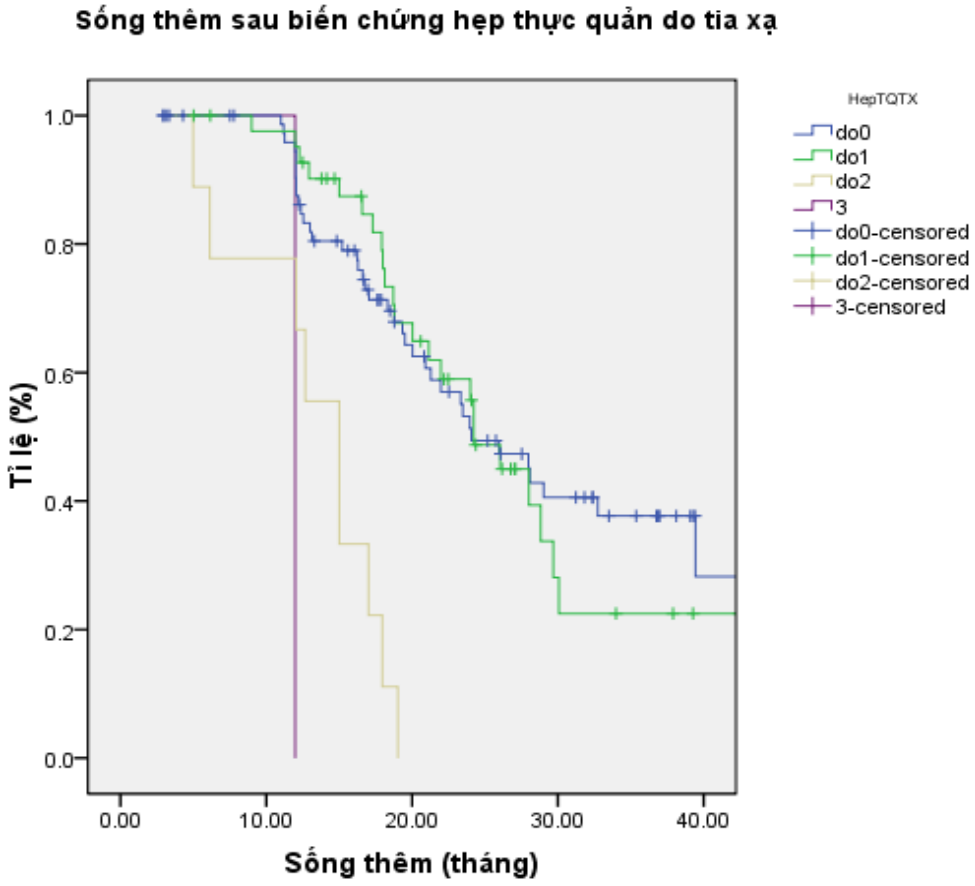


Biểu đồ 3.13. Sống thêm sau biến chứng viêm thực quản do tia xạ

Bảng 3.31. Sống thêm sau biến chứng viêm thực quản do tia xạ

Viêm thực quản	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
Độ 0 (74 Bn)	91.3%	68.4%	48.2%	27.5%
Độ 1 (47 Bn)	91%	67.2%	54.4%	40.1%
Độ 2 (11Bn)	80%	41.1%		
P = 0.007				

3.3.1.12 Sống thêm sau biến chứng hẹp thực quản do tia xạ :



Biểu đồ 3.14. Sống thêm sau biến chứng hẹp thực quản do tia xạ

Bảng 3.32. Sống thêm sau biến chứng hẹp thực quản do tia xạ

Biến chứng hẹp TQ do tia xạ	**12 tháng**	**18 tháng**	**24 tháng**	**36 tháng**
Độ 0 (79 Bn)	94.4%	71.3%	49.4%	37.7%
Độ 1 (43 Bn)	92.7%	73.3%	55.7%	22.5%
Độ 2 (9Bn)	66.7%	11.1%		
Độ 3 (1Bn)				
P < 0.001				

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

Bảng 3.33.Phân tích đa biến

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95.0% Cl 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
GĐ 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.

3.3.2. Tái phát, di căn

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

Bảng 3.34. 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

Nhận xét :

- Tái phát tại u có 2Bn (1.5%), tái phát tại hạch 2Bn (1.5%), di căn gan có 4 Bn (3%), di căn phổi có 5Bn (3.8%), di căn xương có 6Bn (4.5%)
- Nguyên nhân Bn tử vong thường gặp là do suy kiệt, không ăn được chiếm tỉ lệ 46.5% và nôn ra máu do vỡ u chiếm tỉ lệ 30.9%.

3.3.2.2 . Thời gian di căn **:**

Bảng 3.35. Thời gian di căn

Thời gian	Bệnh nhân	Tỉ lệ%
≤ 6 tháng	3	18.8
7-12 tháng	8	50
>12 tháng	5	31.2

Nhận xét: Thời gian di căn hay gặp > 7 tháng với 13Bn (81.2%).

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

3.4.1. Các chỉ số trước điều trị:

Bảng 3.36. Các chỉ số trước điều trị

Các chỉ số	Bệnh nhân (132)	Tỉ lệ %
Hồng cầu		
Độ 0	130	98.5
Độ 1	2	1.5
Huyết sắc tố		
Độ 0	130	98.5
Độ 1	2	1.5
Bạch cầu		
Độ 0	131	99.2

Độ 1	1	0.8
Bạch cầu hạt		
Độ 0	132	100
Tiểu cầu		
Độ 0 Độ 1	131 1	99.2 0.8
AST (chức năng gan)		
Độ 0	132	100
Cratinin (chức năng thận)		
Độ 0	132	100

Nhận xét:

- Đa số Bn có chỉ số huyết sắc tố trước điều trị trong giới hạn bình thường, có 2Bn trước điều trị huyết sắc tố < 110g chiếm 1.5%
- Chỉ số bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu đa số trong giới hạn bình thường.
- Chức năng gan, thận tất cả Bn đều trong giới hạn bình thường.

3.4.2. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đồng thời:

Bảng 3.37. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đồng thời

Các chỉ số	**Bệnh nhân**	**Tỉ lệ %**
Hồng cầu		
Độ 0 Độ 1 Độ 2	110 18 4	83.3 13.6 3.1
Huyết sắc tố		
Độ 0 Độ 1 Độ 2 Độ 3	112 13 6 1	84.8 9.8 4.5 0.9
Bạch cầu		
Độ 0 Độ 1	125 5	94.7 3.8

Độ 2	2	1.5
Bạch cầu hạt		
Độ 0 Độ 1 Độ 2	126 5 1	95.5 3.8 0.7
Tiểu cầu		
Độ 0 Độ 1	130 2	98.5 1.5
AST (chức năng gan)		
Độ 0 Độ 1	130 2	98.5 1.5
Cratinin (chức năng thận)		
Độ 0	132	100

Nhậnxét:

- Sau hóa xạ trị đồng thời (tia xạ 40Gy và 2 chu kỳ hóa chất) cho thấy độc tính trên hệ thống huyết học và gan, thận như sau:

+ Hạ huyết sắc tố chiếm tỷ lệ thấp tương ứng độ 1: 9.8%; độ 2: 4.5% và độ 3: 0.9%.

+ Bạch cầu độ 1: 3.8%; độ 2: 1.5%

+ Bạch cầu hạt: độ 1:3.8%; độ 2: 0.7%.

+ Tiểu cầu: độ 1: 1.5%

+ Chức năng gan, thận hầu như là bình thường.

3.4.3. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đủ liều:

Bảng 3.38. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đủ liều

Các chỉ số	**Bệnh nhân (132)**	**Tỉ lệ %**
Hồng cầu		
Độ 0	107	81.1
Độ 1	19	14.4
Độ 2	6	4.5
Huyết sắc tố		
Độ 0	108	81.8
Độ 1	16	12.1
Độ 2	8	6.1
Bạch cầu		
Độ 0	110	83.3
Độ 1	13	9.8
Độ 2	9	6.9
Bạch cầu hạt		
Độ 0	112	84.8
Độ 1	10	7.6
Độ 2	10	7.6
Tiểu cầu		
Độ 0	131	99.2
Độ 1	1	0.8
AST (chức năng gan)		
Độ 0	131	99.2
Độ 1	1	0.8
Cratinin (chức năng thận)		
Độ 0	132	100

Nhận xét:

- Sau hóa trị đủ liều (tia xạ 60Gy và 4 chu kỳ hóa chất) nhận thấy rằng độc tính trên hệ thống huyết học và gan, thận như sau:
  + Hạ huyết sắc tố chiếm tỉ lệ thấp, tương ứng độ 1: 12.1%; độ 2: 6.1%
  + Bạch cầu độ 1 là 9.8% và độ 2: 6.9%

+ Bạch cầu hạt: độ 1: 7.6% và độ 2: 7.6%

- Chức năng gan, thận không bị ảnh hưởng.

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

Bảng 3.39. 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

Nhận xét:

- Sau kết thúc điều trị hóa chất và tia xạ (sau hóa xạ trị đủ liều, Bn nghỉ 4 tuần sẽ được đánh giá lại), cho thấy độc tính trên hệ thống huyết học, gan, thận như sau:
  + Hạ huyết sắc tố tỉ lệ thấp tương ứng độ 1 là 14.4%; độ 2: 3.8%
  + Hạ bạch cầu: độ 1: 5.3%; độ 2: 4.5%
- Chức năng gan, thận bình thường.

3.4.5. Biến chứng đến cơ quan khác do hóa chất:

Bảng 3.40. Biến chứng đến cơ quan khác do hóa chất

	Bệnh nhân (132)	**Tỉ lệ %**
Buồn nôn		
Độ 0	78	59.1
Độ 1	54	40.9
Nôn		
Độ 0	124	93.9
Độ 1	8	6.1
Viêm miệng		
Độ 0	131	99.2
Độ 1	1	0.8
Ỉa chảy		
Độ 0	128	97
Độ 1	4	3
Rụng tóc		
Độ 0	81	61.4
Độ 1	34	25.8
Độ 2	17	12.8

Nhận xét:

- Tác dụng phụ thuốc do hóa chất thường gặp ở cơ quan tiêu hóa và triệu chứng buồn nôn ở độ 1: 54Bn= 40.9% và nôn ở mức độ 1: 8Bn = 6.1%
- Với da và niêm mạc chủ yếu là rụng tóc ở mức độ nhẹ và vừa là: 38.6%.

3.4.6. Các biến chứng do tia xạ:

* *Các biến chứng sớm do tia xạ :*

Bảng 3.41. **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
Trên da		
Đỏ da	18	13.2
Xạm da	102	75
Loét da	12	9.6
Khàn tiếng	3	2.2

Nhận xét:

- Biến chứng viêm thực quản do tia xạ gặp 43.9%, trong đó tỉ lệ viêm thực quản độ 1 : 35.6% và độ 2: 8.3%.

- Tác dụng phụ do tia xạ chủ yếu trên da: đỏ da và xạm da chiếm tỉ lệ là: 88.2%.

* *Biến chứng muộn do tia xạ:*

Bảng 3.42. 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

Nhận xét: Biến chứng hẹp thực quản do tia xạ chiếm tỉ lệ 40.2% trong đó độ 1 có 43Bn (32.6%); độ 2 có 9Bn (6.8%) và độ 3 có 1Bn (0.8%). Không có Bn nào bị chít hẹp hoàn toàn

CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

4.1.1. Tuổi , giới

Tuổi mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng từ 38-80 tuổi. Tuổi mắc bệnh hay gặp nhất từ 40-59 tuổi chiếm tỷ lệ 75%, với hai nhóm tuổi đỉnh cao của bệnh từ 40-49 tuổi (24,2%) và 50-59 tuổi(50,8%). Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác như Bùi Văn Lệnh [26] là 74,5%, Phạm Văn Hòa [38] là 72,8%, Phạm Đức Huấn [4] là 69%, của Hàn Thanh Bình [5] là 60,5%. So với nghiên cứu của nước ngoài thì tuổi mắc bệnh thấp hơn. Theo Launoy[39], tuổi mắc bệnh trung bình ở nam giới là 65 tuổi, ở nữ giới là 72 tuổi. Sự khác nhau về tuổi trung bình so với nghiên cứu của nước ngoài có thể do tuổi thọ trung bình người Việt Nam thấp hơn các nước phát triển. Ngoài ra cũng có thể do quan niệm sống và điều kiện kinh tế khó khăn nên những bệnh nhân cao tuổi của nước ta không được đi khám và chữa bệnh. Chính vì điều kiện kinh tế và hạn chế về sự hiểu biết mà những bệnh nhân ở vùng nông thôn trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao, khi có biểu hiện bệnh họ thường bỏ qua những biểu hiện sớm, chỉ đến khi khả năng không thể chịu đựng được bệnh thì họ mới đi khám và phát hiện ra bệnh.

Ung thư thực quản gặp chủ yếu ở nam giới, chiếm tỷ lệ 98,5%, tỷ lệ nữ/ nam= 1/65. Theo nghiên cứu của Phạm Việt Hùng [40] là 97,4%, tỷ lệ nam/nữ = 57/1; Phạm Văn Hòa [38] là 96,7%, tỷ lệ nam/nữ=29,6/1; Bùi Văn Lệnh [26] là 96,8%, Phạm Đức Huấn [4] là 96,9%, Đỗ Mai Lâm [41] là 95%. Theo nghiên cứu của Launoy [39] tỷ lệ nam/nữ = 6,2, điều đó có thể giải thích do phụ nữ việt nam không có thói quen hút thuốc hay uống rượu như phụ nữ phương tây.

4.1.2. Tiền sử liên quan

Thuốc lá và rượu là hai yếu tố nguy cơ chính của các loại ung thư đường tiêu hóa hô hấp trên bao gồm cả ung thư thực quản. Qua nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nghiện rượu là 18,9%, nghiện thuốc lá là 9,8%. Tỷ lệ bệnh nhân nghiện cả rượu và thuốc lá là 54,6%. Các bệnh nhân nghiện rượu và thuốc là toàn bộ là nam giới không gặp ở phụ nữ. Theo các nhà khoa học thì đối với thuốc lá thời gian hút thuốc lá kéo dài làm tăng nguy cơ mắc ung thư hơn là hút số lượng nhiều. Ngược lại đối với rượu thì thời gian uống lại không quan trọng bằng số lượng rượu tiêu thụ. Nguy cơ ung thư thực quản tăng lên 100 lần khi nghiện cả rượu và thuốc lá[42]. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Đức Huấn là 66,7%, 29,8% và 26,2%[4].

4.1.3. Thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh hay gặp nhất trong 3 tháng đầu chiếm 78%. Thời gian để bệnh nhân quyết định đi khám bệnh kể từ lúc có triệu chứng bệnh đầu tiên là không giống nhau. Có bệnh nhân đến sớm nhất là 1 tháng và muộn nhất là 12 tháng, nhưng tập trung cao là trong vòng 3 tháng đầu tiên. Tuy nhiên số bệnh nhân đến muộn cũng không phải là ít, điều này chứng tỏ rằng có khá nhiều bệnh nhân chủ quan hoặc không có điều kiện đi khám bệnh sớm. Có rất ít bệnh nhân đến muộn sau 5 tháng phát hiện bệnh có thể khi đó bệnh phối hợp thêm các triệu chứng khác như đau, nuốt nghẹn nhiều, gầy sút cân khiến bệnh nhân không thể chịu đựng được phải đến viện. Theo nghiên cứu của Hàn Thanh Bình[5] thời gian mắc bệnh gặp 3 tháng đầu (74,4%), bệnh nhân đến sớm nhất là 0,5 tháng và muộn nhất là 12 tháng, số BN đến muộn từ 4 – 6 tháng 22,3%; đến muộn > 6 tháng 33,5%.

4.1.4. Triệu chứng lâm sàng

- Nuốt nghẹn: trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nuốt nghẹn là 87,9%, kết quả này tương tự với nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình [5]là

99,2%, Lê Quang Nghĩa [19] là 90%, Phạm Đức Huấn [4] 100%, và của Theodore [43] là 96%. Đa số các bệnh nhân ở trong tình trạng nuốt nghẹn độ I nghĩa là nuốt nghẹn với thức ăn rắn và phải ăn đồ ăn nửa rắn như cơm nát (75,8%), và nuốt nghẹn độ II là chỉ uống được sữa (3,8%). Đôi khi có bệnh nhân đến trong tình trạng nuốt nghẹn hoàn toàn hay độ III nhưng tỷ lệ ít 8,3%.

- Đau:

Tỷ lệ bệnh nhân bị đau cổ, ngực, thượng vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 34,1%. Tỷ lệ này gần tương tự với nghiên cứu của Phạm Đức Huấn [4] 47,6%, Hàn Thị Thanh Bình [5] 54,5%, so với các nghiên cứu trên thế giới kết quả này cao hơn kết quả của Schrum cùng cộng sự là 20% [44]. Có thể lý giải các bệnh nhân nước ngoài rất chú trọng đến các biểu hiện toàn thân hơn các bệnh nhân của chúng ta. Vị trí đau tùy thuộc vào vị trí của khối u, nếu ung thư thực quản cổ thì đau ở cổ, ung thư thực quản ngực gây đau ngực hay trung thất ngay sau xương ức, nếu là ngực dưới và thực quản bụng thì bệnh nhân có biểu hiện đau vùng thượng vị.

- Gầy sút cân:

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân bị gầy sút cân hay gặp chiếm 35.6% vì bệnh nhân nuốt nghẹn, nuốt đau nên không ăn uống được như bình thường, khẩu phần ăn giảm sút nên bệnh nhân thường trong tình trạng thiếu dinh dưỡng. Khi bệnh nhân mất 10% trọng lượng cơ thể thì đây coi là một yếu tố tiên lượng nặng nhưng thường thì các bệnh nhân chỉ gầy sút khoảng 5-6% trọng lượng cơ thể trong vòng 2-3 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân gầy sút cân theo các nghiên cứu luôn có những thay đổi từ 40% đến 90%[4], [44]. Theo nghiên cứu của Phạm Văn Hòa [38] số BN bị sụt cân chiếm tỷ lệ 66,3%; Hàn Thanh Bình [5] là 57,9%.

- Khàn tiếng

Trong nghiên cứu của chúng tôi có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân bị khàn tiếng chiếm 3,1%. Nguyên nhân có thể do u nguyên phát xâm lấn ra ngoài thành thực quản chèn ép xâm lấn vào dây thần kinh quặt ngược thanh quản hoặc do u di căn hạch chèn ép vào dây thần kinh gây khàn tiếng. Theo nghiên cứu Hàn Thanh Bình [5] là 14,9%; Phạm Văn Hòa [38] là 3,3%.

- Vị trí u

Vị trí hay gặp ung thư nhất là đoạn thực quản 1/3 giữa chiếm tỷ lệ 58,3%, tiếp theo là 1/3 trên chiếm 24,3% và 1/3 dưới chiếm 17,4%. Tuy nhiên ung thư thực quản có đặc tính lan tràn dưới niêm mạc do đó có thể gặp ung thư ở nhiều vị trí, trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào có 2 ung thư trên thực quản, theo nghiên cứu của Mendenhall là 13%[45], theo nghiên cứu Hàn Thanh Bình [5] có 5% UTTQ ở 2 vị trí.

- Mức độ xâm lấn chu vi thực quản

Mức độ này được đánh giá qua nội soi thực quản. Trong nghiên cứu của chúng tôi khối u xâm lấn 3/4 chu vi lòng thực quản chiếm tỷ lệ cao nhất 58,3%, những khối u xâm lấn < 1/2 chu vi chiếm tỷ lệ 41,7%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình [5] khối u xâm lấn 3/4 chu vi lòng thực quản chiếm tỷ lệ 61,2%, khối u xâm lấn 1/2 chu vi chiếm 38,8%.

- Di căn hạch trong ung thư thực quản

Mức độ xâm lấn của khối u và di căn hạch bạch huyết là hai con đường lan tràn sớm nhất trong ung thư thực quản, trước cả di căn tạng ở xa. Trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm chẩn đoán có 17,4 % bệnh nhân di căn hạch trên lâm sàng, đây cũng là triệu chứng đầu tiên khiến bệnh nhân phải vào viện. Tỷ lệ di căn hạch thượng đòn, hạch dưới làm, hạch cảnh lần lượt là 12,9 %, 3,8 % và 0,8 %. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình [5] di căn hạch trên lâm sàng chiếm 39,7%.

4.1.5 Đặc điểm cận lâm sàng

- Chụp cắt lớp vi tính

Chỉ định của chụp cắt lớp vi tính đối với ung thư thực quản trước điều trị thông thường nhằm hai mục đích là xác định một tổng quan của ung thư thực quản và đánh giá tổn thương ngoài niêm mạc (thành và ngoài thành thực quản) [46], [47], [48]. Sau phẫu thuật ung thư thực quản, chụp cắt lớp vi tính đóng vai trò quan trọng xác định các biến chứng sau mổ như: rò, áp xe trung thất, tràn dịch màng phổi… theo dõi phát hiện tái phát, di căn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên hình ảnh cắt lớp vi tính vị trí u hay gặp nhất là đoạn thực quản 1/3 giữa chiếm 53,8 %, tiếp đến 1/3 trên và 1/3 dưới lần lượt là 28,8 % và 17,4 %. Theo P. Legmann và cộng sự thì ung thư thực quản đoạn 1/3 giữa rất thường gặp chiếm 50% các trường hợp [28],[49] , Campbell F., Bogomolletz W. V. cũng thường gặp ở đoạn 1/3 giữa [50]. Theo nghiên cứu của Phạm Đức Huấn [4], trong 84 trường hợp được phẫu thuật, ung thư thực quản đoạn 1/3 giữa chiếm 56%, đoạn 1/3 dưới chiếm 39,2% và đoạn 1/3 trên chiếm 4,8%. Như vậy kết quả ngiên cứu của chúng tôi giống với các kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước.

Trên hình ảnh cắt lớp vi tính mức độ xâm lấn u > 1/2 chu vi chiếm tỷ lệ cao nhất 97,8 %, có 2,2 % bệnh nhân trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính u xâm lấn toàn bộ chu vi thực quản. Kết quả này cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Phạm Trường Giang [51] và Phạm Đức Huấn [4] u xâm lấn toàn bộ chu vi thực quản chiếm tỷ lệ cao 83,2%. Bởi vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều ở giai đoạn muộn (III, IV) so với các nghiên cứu của các tác giả khác.

Nhiều tác giả trên thế giới khẳng định rằng, xâm lấn ra ngoài thành thực quản vào tổ chức mỡ trung thất biểu hiện bằng dấu hiệu mất lớp mỡ quanh thực quản. Lớp mỡ này mất, thay vào đó là tổ chức mô mềm của u. Dấu hiệu này không hoàn toàn đặc hiệu do ở người gầy thường có lớp mỡ rất mỏng

nhưng khi lan rộng vào mô lỏng lẻo trung thất thì phát hiện dễ và chắc chắn là có xâm lấn khoang trung thất. Đây là dấu hiệu quan trọng nhất có tính chất quyết định phân loại tổn thương và tiên lượng phẫu thuật do khi đã xâm lấn ra ngoài thành thực quản thì nguy cơ xâm lấn khí phế quản và động mạch chủ nhiều hơn [52],[53],[54],[55]. Tỷ lệ khối u phá vỡ vỏ là 51,5%, u xâm lấn lớp mỡ quanh thực quản là 32,8%. Kết quả này cũng phù hợp nghiên cứu của Bùi Văn Lệnh [26] u xâm lấn qua thành thực quản chiếm 80%.

Xâm lấn khí phế quản của ung thư thực quản là một dấu hiệu quan trọng nhất đối với phẫu thuật. Nhiều tác giả cho rằng bình thường vùng tiếp xúc giữa khí phế quản và thực quản thường có một đường giảm đậm hẹp có thể phân biệt được trên phim cắt lớp vi tính nếu mở cửa sổ thích hợp, khi đường này mất thì khả năng xâm lấn của u vào khí phế quản nhiều hơn. Khối u có thể đè ép di lệch khí phế quản, dấu hiệu này dù rất gợi ý nhưng chưa thật sự khẳng định là do ung thư thực quản. Thành khí phế quản không đều, xuất hiện khối mô mềm gây hẹp lòng khí phế quản ngấm thuốc tương tự tổ chức u hay u gây thủng vào khí phế quản là dấu hiệu rất tin cậy xác định ung thư thực quản xâm lấn khí phế quản. Trong nghiên cứu có 1,5% bệnh nhân có dấu hiệu xâm lấn khí phế quản. Kết quả này thấp hơn rất nhiều nghiên cứu của Bùi Văn Lệnh tỷ lệ ung thư thực quản xâm lấn khí phế quản là 40% [26].

Theo P. Legmann [28], u xâm lấn quai động mạch chủ và động mạch chủ được đánh giá nhờ lớp mỡ quanh động mạch chủ. Khi lớp mỡ này mất cần lưu ý có xâm lấn động mạch chủ không. Dấu hiệu lớp mỡ này còn giúp cho phẫu thuật viên chắc chắn là bóc tách khối u khỏi động mạch chủ dễ dàng không, rất tiếc ở người gầy lớp mỡ này khó nhận biết. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ khối u xâm lấn động mạch chủ là 8,4 %. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Bùi Văn Lệnh [26] là 62,4%.

Ung thư thực quản xâm lấn cơ cạnh cột sống và ăn mòn thân đốt sống là do thực quản nằm sát phía trước cột sống, tuy nhiên dấu hiệu này ít gặp. Tỷ lệ

u xâm lấn cột sống theo nghiên cứu của chúng tôi là 1,5%, kết quả này giống nghiên cứu của Bùi Văn Lệnh là 2,4% [26]

Theo Kato Y., Tachimori Y., ung thư thực quản thường có di căn hạch sớm và đa dạng, phát hiện hạch di căn gặp nhiều khó khăn do dấu hiệu không đặc hiệu, đôi khi hạch di căn rất xa tổn thương [56]. Theo P. Tegmann và cộng sự [57], khi đường kính hạch > 10mm ở vùng cạnh thực quản, ngã ba khí phế quản, dọc khí quản hay khoang Baretty, tỷ trọng hầu như không thay đổi khi tiêm thuốc cản quang là một dấu hiệu gợi ý di căn hạch. Các hạch vôi hóa không phải là gợi ý di căn hạch. Độ nhạy của cắt lớp vi tính trong phát hiện hạch vùng nói chung chỉ khoảng 65%. Kết quả cho thấy tỷ lệ di căn hạch trên cắt lớp vi tính là 13,6 %, kết quả này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Bùi Văn Lệnh [26] là 61,6% .

- Chụp thực quản với Baryt

Chụp thực quản Baryt hoặc chụp đối quang kép là một kỹ thuật dễ thực hiện được áp dụng từ lâu để chẩn đoán ung thư thực quản cũng như các bệnh lý thực quản khác. Kỹ thuật này có thể xác định vị trí, kích thước của khối u, mức độ hẹp, lưu thông thực quản, ngoài ra còn đánh giá được sơ bộ dạ dày nhằm tiên lượng khả năng tái tạo thực quản của phẫu thuật viên. Các ung thư thực quản giai đoạn muộn có thể chẩn đoán bằng phương pháp này với ba dấu hiệu chính: hình khuyết, hình ổ loét thấu kính, hình chít hẹp không đều [48], [58], [59]. Chụp đối quang kép có thể phát hiện các tổn thương ở giai đoạn sớm hơn nhưng khó xác định được bản chất tổn thương. Khi chưa có các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hiện đại hơn, chụp thực quản có Baryt còn góp phần đánh giá khả năng cắt u dựa vào kích thước u và trục [60]. Tuy nhiên, kỹ thuật này còn nhiều hạn chế do khó chẩn đoán được ở giai đoạn sớm, không đánh giá được xâm lấn, khó xác định được hạch di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên phim chụp Baryt khối u gặp nhiều ở đoạn 1/3 giữa với 59,1 %, tiếp đến là 1/3 trên chiếm 23,5 %, 1/3 dưới 17,4 %. Hình thái tổn thương chít

hẹp chiếm tỷ lệ cao nhất 75 %, tiếp đến hình khuyết chiếm 25 %, chiều dài u < 5 cm chiếm 76,5%. Kết quả này cũng giống nghiên cứu của Bùi Văn Lệnh [26] tỷ lệ u ở đoạn 1/3 giữa chiếm 52,8%, 1/3 dưới chiếm 37,6%, tổn thương chít hẹp chiếm 95,2%.

- Nội soi thực quản

Nội soi thực quản kết hợp sinh thiết đã được áp dụng một cách hệ thống nhằm chẩn đoán xác định ung thư thực quản nhất là giai đoạn sớm. Hình ảnh nội soi của ung thư thực quản thường gặp dưới dạng u sùi, loét thâm nhiễm, thâm nhiễm cứng. Khả năng chẩn đoán xác định đạt từ 70-95%. Nếu phối hợp nội soi sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học có thể chẩn đoán đúng 100% trường hợp [61],[62]. Nội soi kết hợp nhuộm màu niêm mạc thực quản và quang động học đánh dấu tổn thương làm tăng khả năng sinh thiết đúng vị trí, phát hiện u thực quản nhiều vị trí [62], [63], [64], [65]. Theo J.C.Pigna và cộng sự, nội soi có thể gây biến chứng thủng thực quản. Nguyên nhân thủng thực quản do thầy thuốc gây nên chiếm 55-75% các ca, chỉ có khoảng 15-30% do dị vật. Trong thủng thực quản nội soi thì 40% do nội soi chẩn đoán, 60% do nội soi can thiệp. Nội soi ống mềm có tỷ lệ tai biến thấp trong khi nội soi ống cứng có tỷ lệ tai biến cao. Các hẹp thực quản do ung thư có nguy cơ thủng thực quản cao hơn thực quản bình thường [66].

- Siêu âm nội soi thực quản:

Siêu âm nội soi có vai trò rất quan trọng trong ung thư thực quản. Nó không chỉ giúp chẩn đoán bệnh mà còn có vai trò quan trọng trong việc đánh giá khả năng phẫu thuật của phẫu thuật viên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên hình ảnh siêu âm nội soi cho kết quả về vị trí u, kích thước u và hình thái u giống với kết quả trên chụp cắt lớp vi tính và nội soi thực quản. Tuy nhiên, vai trò quan trọng hơn của siêu âm nội soi là đánh giá mức độ xâm lấn của khối u và tình trạng di căn hạch. Điều đó giúp chẩn đoán giai đoạn được chính xác, từ đó có chỉ định điều trị phù hợp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, gặp

nhiều nhất là khối u xâm lấn ra ngoài lớp vỏ của thực quản chiếm 34,8 %, u xâm lấn đến lớp vỏ thực quản chiếm 42,4 %, có 3,3 % u xâm lấn sớm vào lớp cơ thực quản, 15,2 % u xâm lấn vào động mạch và tĩnh mạch chủ, 4,3 % u xâm lấn vào màng phổi và màng tim. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuân Hương [31] tỷ lệ u xâm lấn lớp cơ ít chiếm 5,9 %, 17,7 % u xâm lấn lớp vỏ, 36 % u xâm lấn ra tổ chức xung quanh.

Với kết quả cho thấy hầu hết bệnh nhân đều được phát hiện hạch trên siêu âm nội soi chiếm 98,9%. Chỉ có 1,1% bệnh nhân không phát hiện được hạch trên siêu âm nội soi. Kích thước hạch hay gặp nhất trên siêu âm nội soi từ 1 - 2 cm chiếm phần lớn 62 %, kích thước hạch từ 0,5 – 1 cm chiếm tỷ lệ là 38 %. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuân Hương [31] hạch lớn nhất phát hiện trên siêu âm nội soi là 2,4cm, hạch nhỏ nhất là 0,4 cm, kích thước hạch hay gặp nhất từ 0,5-2 cm.

Đối chiếu vị trí u cho thấy không có sự khác biệt về vị trí u trên cắt lớp vi tính và siêu âm nội soi. Theo đó, u nằm ở vị trí 1/3 giữa hay gặp nhất đều chiếm 62%.

Có sự liên quan chặt chẽ giữa mức độ xâm lấn khối u theo chu vi thực quản và xâm lấn qua các lớp thực quản trên chụp cắt lớp vi tính và khả năng di căn hạch trên siêu âm nội soi có ý nghĩa thống kê với $P<0,001$.

- Mô bệnh học

Kết quả ung thư biểu mô vảy là 100 %. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình ung thư tế bào vẩy hay gặp nhất chiếm 90% trường hợp, chỉ có khoảng 10 % ung thư biểu mô tuyến [44], [67].

Hiện nay trên thế giới tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến đang có xu hướng tăng liên tục. Hiện tại nó chiếm hơn 50% ung thư thực quản ở Mỹ [44]. Ở Pháp ung thư biểu mô tuyến chiếm 5% vào năm 1987 và cho đến năm 1998 là hơn

20%[24]. Theo nghiên cứu của Phạm Đức Huấn tỷ lệ ung thư biểu mô vảy thấp hơn 63,1%, còn ung thư biểu mô tuyến cao hơn 32,1%[4].

Ung thư biểu mô vảy phân bố ở mọi vị trí của thực quản, còn ung thư biểu mô tuyến lại gặp chủ yếu ở 1/3 dưới thực quản chiếm 85,7%, phù hợp với các báo cáo nước ngoài [69], [70].

Chúng tôi nhận thấy chủ yếu gặp độ biệt hóa 2 chiếm 88,6 %, có 11,4% độ biệt hóa 3.

Tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nằm hoàn toàn ở giai đoạn III và IV, không có bệnh nhân nào vào viện ở giai đoạn sớm I, II. Trong đó có 86,4 % bệnh nhân ở giai đoạn III, 13,6 % bệnh nhân ở giai đoạn IVA. Kết quả này giống với nghiên cứu của Deren [71] tỷ lệ ung thư giai đoạn III chiếm phần lớn 73,9%.

4.1.6 Phương pháp điều trị

Tất cả bệnh nhân vào viện đều ở giai đoạn III, IV, do đó không có bệnh nhân nào được phẫu thuật cắt đoạn thực quản, vét hạch triệt căn. Tất cả bệnh nhân đều được tia xạ gia tốc và hóa chất đồng thời. Trong số này, phần lớn bệnh nhân được mở thông dạ dày nuôi dưỡng chủ động trước khi tia xạ vì trong quá trình tia xạ vùng xung quanh u phù nề gây nuốt nghẹn. Có 16,7 % bệnh nhân không đồng ý mở thông dạ dày nuôi dưỡng do họ không chấp nhận việc mang ống sonde nuôi dưỡng ngoài cơ thể.

Trong các bệnh nhân được tia xạ gia tốc chủ yếu được chiếu bởi ba trường chiếu chiếm 61,2 %, tiếp đến là bốn trường chiếu chiếm 26,5 %. Có 11,4 % bệnh nhân được chiếu bởi năm trường chiếu. Liều hóa chất điều trị cho bệnh nhân với liều >= 80 % chiếm 74,2 %, với liều < 80% chiếm 25,8%.

4.2 Đánh giá đáp ứng

4.2.1 Đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời

Đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời là đánh giá đáp ứng của bệnh nhân về mặt lâm sàng và cận lâm sàng sau tia xạ 40Gy và hóa chất 2 chu kỳ. Kết quả thu được cho thấy, dựa theo triệu chứng lâm sàng phần lớn bệnh nhân đáp ứng một phần chiếm 84,1 %, tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng chiếm 15,9 %. Sở dĩ không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn là do bệnh nhân chưa thực hiện hết chu trình điều trị. Trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính số bệnh nhân đáp ứng một phần chiếm 83,3 %, tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng chiếm 16,7 %. Tỷ lệ này cũng giống kết quả đáp ứng trên lâm sàng. Trên hình ảnh nội soi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần và không đáp ứng giống như trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính. Từ đó chúng tôi đưa ra nhận xét sau quá trình hóa xạ trị đồng thời tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần chiếm đa số, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn sau đợt điều trị này, vì tại thời điểm BN chưa điều trị đủ liều.

4.2.2 Đáp ứng sau hóa xạ trị đủ liều

Đánh giá này sau khi tia xạ 60Gy và hóa chất hết bốn chu kỳ, chúng tôi thấy rằng trên lâm sàng tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần chiếm chủ yếu 84,6 %, có 15,2 % bệnh nhân không đáp ứng trên lâm sàng, không có bệnh nhân nào khỏi bệnh sau đợt điều trị này. Trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính cho thấy có 83,3 % bệnh nhân đáp ứng một phần, 15,2 % bệnh nhân không đáp ứng. Đặc biệt sau đợt điều trị này trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính có 1,5% bệnh nhân tiến triển bệnh. Kết quả này cũng giống kết quả nội soi sau điều trị. Sau đợt điều trị hóa xạ trị đủ liều chúng tôi có thể nhận xét rằng đa số bệnh nhân đáp ứng một phần, có một tỷ lệ nhỏ bệnh tiến triển. Điều đó rất quan trọng trong việc phát hiện sớm tính trạng bệnh tiến triển để đưa ra hướng điều trị mới tốt hơn cho bệnh nhân.

4.2.3 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, về mặt lâm sàng 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. Trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần cũng chiếm tỷ lệ cao nhất 53 %, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm 29,5 %, có 9,8 % bệnh không đáp ứng và 7,7 % bệnh tiến triển. Kết quả này cũng giống tỷ lệ đáp ứng trên hình ảnh nội soi thực quản. 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 [5] sau xạ trị đơn thuần, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 23,3%, đáp ứng một phần 41,3%, không đáp ứng 36,4%. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ đáp ứng sau điều trị là 84,9% và không đáp ứng là 15,1%, kết quả này cao hơn hẳn nghiên cứu tia xạ đơn thuần của tác giả Hàn Thanh Bình, cho thấy tính ưu việt của phác đồ hóa xạ đồng thời có Cisplatin tăng tối đa lợi ích cho bệnh nhân ung thư. Cisplatin đ- a vào tr- ớc xạ trị, gây một sự tăng độ dốc của đ- ờng cong liều đáp ứng. Thiếu oxy có thể làm tăng sự t- ơng tác này. Cisplatin hạn chế sự sửa chữa tổn th- ơng gần chết và khả năng làm chết. Cisplatin hoạt động bằng cách hình thành bên trong và liên sợi cấu trúc DNA, dẫn đến ức chế tổng hợp DNA. Sự nhạy cảm tia xạ của Cisplatin d- ờng nh- tăng nếu cùng xạ trị theo kỹ thuật tăng chia nhiều phân liều hàng ngày. Hiệu quả tăng là do Cisplatin tạo ra đ- ợc sự ức chế sửa chữa tổn th- ơng gần chết của mô bị xạ trị. Ngoài ra với sự hiệp đồng của 5FU trong phác đồ lại càng tăng cường sự nhạy cảm của xạ trị trong điều trị. Chính vì hiệu quả rất cao của phác đồ hóa xạ đồng thời đã mang lại lợi ích cho bệnh

nhân điều trị ung thư thực quản trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả này cũng tương đồng với một số tác giả nước ngoài sau như. Kaosu Ishida [72] 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 [73] 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 [74] 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%. Hurmuzlu [75] nghiên cứu 75 BN UTTQ giai đoạn II, III điều trị hoá chất phác đồ Cis 100mg/m2 da + 5FU 1000mg/m2 da kết hợp với tia xạ đồng thời tổng liều 66Gy, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 77,3% và không đáp ứng 22,7%. Theo Simon [76] 32 BN UTTQ giai đoạn T4M1 điều trị hoá xạ đồng thời phác đồ CF và tia xạ tổng liều 50 – 60 Gy, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 55,6%, đáp ứng một phần 27,7% và không đáp ứng 16,7%.

Theo Ohtsu [77] 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%. Li [78] điều trị hoá xạ trị đồng thời Docetaxel + Cis và tia xạ tổng liều 50 – 60 Gy cho BN UTBM vẩy thực quản, kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 71,2%, một phần 27,1%, không đáp ứng 1,7%. 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.

4.2.4 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 khoẻ tốt, thời gian điều trị được liên tục. Phác đồ hoá xạ đồng thời sử dụng đa hoá chất cùng với xạ trị cho thấy cải thiện một cách lý t- ởng tỉ lệ kiểm soát tại chỗ - vùng, kiểm soát di căn xa do các tác nhân hoá chất là những yếu tố nhạy tia. Trong phác đồ hóa chất có Cisplatin tạo ra đ- ợc sự ức chế sửa chữa tổn th- ơng gần chết của mô bị xạ trị và có tác dụng nh- một yếu tố nhạy tia làm tăng khả năng diệt tế bào ung thư. Theo nghiên cứu của Kaneko [79] 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.

4.2.5 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 [5] 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 [79] 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%. Tahara M [80] nghiên cứu 139 BN UTTQ giai đoạn từ T1 – T4, N0 – N1, M0 – 1a, điều trị hoá xạ đồng thời với Cis 80mg/m2 da kết hợp 5FU 800mg/m2 da và tia xạ tổng liều 60Gy tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn T1 – T4 tương ứng là 93%, 82%, 62%, 37%. Tác giả Ohtsu [77] 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. Có thể giải thích cho kết quả này là do trong nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu đủ lớn để thấy rõ sự khác biệt này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình [5] tỷ lệ đáp ứng ở giai đoạn III, IV ít đạt 47,4%. Theo tác giả Higuchi K [81] 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%. Kumekawa Y [82] 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%.

4.2.6 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 [83] 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.

4.3 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:

4.3.1 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 là việc sử dụng hóa chất cùng thời gian với xạ trị. Lý do sử dụng phương thức điều trị này là tăng khả năng tiêu diệt tế bào u của xạ trị bởi dùng đồng hóa trị làm tăng nhạy cảm xạ trị và hóa trị đồng thời sẽ tiêu diệt các vi di căn, cải thiện sống thêm.

Theo nghiên cứu của Kaoru Ishida[72] 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 [73] 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 [74] 76 BN UTTQ giai đoạn II, III điều trị hoá xạ đồng thời CF với xạ tổng liều 60Gy, 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. Li nghiên cứu 59 BN UTTQ giai đoạn II – IV điều trị hoá xạ đồng thời tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 36,7% và thời gian sống trung bình 22,6 tháng.

Nghiên cứu của Simon [76] theo dõi 32 BN UTBM vẩy thực quản giai đoạn T4M1a điều trị hoá xạ đồng thời CF và tia xạ tổng liều 60Gy cho thấy

thời gian sống trung bình 10,8 tháng, thời gian sống toàn bộ 1 năm, 5 năm lần lượt là 45%, 15%. Jean – Francois [84] 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.

- *Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi*

Chúng tôi phân làm hai nhóm tuổi trên và dưới 50 tuổi. Tỷ lệ sống thêm 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng và 36 tháng của nhóm > 50 tuổi tương ứng là 93,6%, 67,6%, 44,9%, 29,1%, của nhóm < 50 tuổi tương ứng là 86,4%, 67,8%, 58,3% và 36,1%. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm > 50 tuổi là 23,3 tháng, của nhóm < 50 tuổi là 29 tháng. Như vậy thời gian sống thêm của nhóm < 50 tuổi cao hơn nhóm > 50 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p= 0,42. Kết quả này không giống các nghiên cứu trong và ngoài nước khác. Theo kết quả của Hàn Thị Thanh Bình [5] thì thời gian sống thêm trung bình của nhóm > 50 tuổi là 8,3 tháng và nhóm < 50 tuổi là 6,3 tháng. Tỷ lệ sống thêm 12, 24 tháng của nhóm > 50 tuổi tương ứng là 44,29% và 22,2% và nhóm < 50 tuổi là 47,8% và 17,4%. Theo nhận định của Rosenberg, Loseph, Kuai và nhiều tác giả nước ngoài khác thì khả năng sống thêm của nhóm cao tuổi là tốt hơn so với nhóm ít tuổi [17], [85], [86]. Có thể trong nghiên cứu của chúng tôi số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn và yếu tố giai đoạn muộn làm ảnh hưởng đến vai trò của tuổi tới kết quả điều trị, cũng như có sự chênh lệch số lượng BN giữa hai nhóm tuổi.

- *Thời gian sống thêm theo chỉ số toàn thân*

Thời gian sống thêm 12, 18, 24, 36 tháng của nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng từ 60-80% lần lượt là 97%, 58,9%, 34,6% và 6,9%. Trong khi đó của nhóm có chỉ số toàn trạng > 80% là 91,2%, 70,8%, 55,1% và 39,2%. Từ đó chúng ta có thể dễ dàng nhận thấy sự khác nhau giữa sức khỏe toàn thân ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Những bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt

tương đồng họ được điều trị hoá chất đủ liều, liều cao, cũng như thời gian điều trị liên tục và khả năng hồi phục sức khoẻ nhanh hơn so với BN có thể trạng yếu và có kết quả tốt, sự khác biệt có ý nghĩa với p=0,003

- *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 [5], 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 > 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 > 5cm[71]. Theo Wang [88] điều trị tổng số 582 BN UTBM vẩy thực quản, với 157 BN có kích thước khối u <= 3cm, thời gian sống 5 năm 48%, thời gian sống trung bình 54 tháng; với 425 BN có khối u > 3cm nhận thấy thời gian sống 5 năm là 23,3% và thời gian sống trung bình là 17 tháng, với P= 0,001. Qua nhận định các kết quả trên đều thấy những trường hợp khối u kích thước nhỏ, thì cho thời gian sống thêm kéo dài hơn với BN với kích thước u lớn, điều đó cũng phù hợp với giai đoạn bệnh tương đồng với kích thước u. Như vậy qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể một lần nữa khẳng định quan điểm với rất nhiều tác giả khác là bệnh ở giai đoạn muộn thì thời gian sống thêm ngắn, tiên lượng xấu. Bên cạnh đó do thực tế tại Việt Nam bệnh

nhân ở giai đoạn muộn, quan điểm trước đây thường được điều trị triệu chứng là chủ yếu, chính điều đó lý giải tại sao bệnh nhân ở giai đoạn muộn tỉ lệ sống thêm thấp.

- *Sống thêm theo độ biệt hóa của 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 33,2%, 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. Trong ung thư giai đoạn bệnh phản ánh sự phát triển và thời gian phát triển bệnh. Bệnh ở giai đoạn muộn thì kết quả điều trị kém, kèm theo tiên lượng xấu, kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như. Theo Ellias tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ở giai đoạn III, IV là < 10% và từ 0-1%[18]. Theo Okawa tỷ lệ sống thêm 5 năm của giai đoạn III, IV lần lượt là 3% và 0%.[89], [90]. Kết quả này cho thấy tỉ lệ thấp hơn hẳn số liệu của các tác giả nước ngoài, chưa có bệnh nhân nào sống đến 5 năm. Ishikura S [91] 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 [92] 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. Nishimura [93] theo JCOG9516 nghiên cứu 60 BN UTBM vẩy thực quản điều trị hóa xạ đồng thời CF và tia xạ 60Gy, tỉ lệ sống thêm toàn bộ ở giai đoạn III 2 năm là 27%và giai đoạn IV 1 năm là 23%. Nghiên cứu của Ohtsu [77] điều trị hóa xạ đồng thời cho 54 BN UTTQ, thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm giai đoạn III, IV tương ứng là 38% và 14%, sự khác biệt có ý nghĩa. Như vậy kết quả nghiên cứu này cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm cũng giống như các nghiên cứu của các tác giả Nhật Bản, vì có sự đồng nhất trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả trên.

- *Thời gian sống thêm theo liều điều trị hóa chất*

Tỷ lệ thời gian sống thêm trung bình 12, 18, 24, 36 tháng trong nhóm được điều trị với liều hóa chất < 80% tương ứng là 97%, 58,9%, 30,7% và 6,9%. Trong khi đó kết quả điều trị với liều hóa chất >=80% tương ứng là 91,2%, 70,8%, 55,1% và 39,2%. Từ kết quả trên chúng ta thấy rằng những bệnh nhân được điều trị với liều hóa chất cao >=80% sẽ cho kết quả sống thêm cao hơn nhóm bệnh nhân được điều trị với liều hóa chất thấp hơn. Điều này chứng minh rằng với nhóm BN điều trị hóa chất liều cao, đều có thể trạng tốt và khả năng hồi phục sức khỏe tốt sau liệu trình điều trị hóa chất. Sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với p=0,003. Trong phác đồ hóa xạ trị đồng thời là việc dùng hóa chất kết hợp cùng với thời gian xạ trị, do đó làm tăng nhạy cảm của tia xạ trong diệt tế bào ung thư, đồng thời tiêu diệt các vi di căn, cải thiện thời gian sống thêm. Trong phác đồ hóa chất CF, Cisplatin sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố nhanh vào các mô ung thư và thời gian bán hủy 30-40 phút. Cisplatin hoạt động bằng cách hình thành bên trong và liên sợi cấu trúc DNA, dẫn đến ức chế tổng hợp DNA. Khi hiệp đồng với 5FU sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào mô rất nhanh, cơ chế tác dụng của fluorouracil cản trở sự tổng hợp DNA và ức chế kém hơn sự tạo thành RNA, cản trở sự

tăng sinh tế bào, chính vì cơ chế tác dụng của phác đồ hóa chất CF, nên khi phối hợp đồng thời với tia xạ làm tăng nhạy cảm của tia trong điều trị diệt tế bào ung thư , tiêu diệt tế bào vi di căn và cải thiện thời gian sống thêm.

- *Thời gian sống thêm đáp ứng sau hóa xạ đồng thời*

Trong nghiên cứu tỷ lệ sống thêm một phần sau 12, 18, 24, 36 tháng tương ứng là 91,2%, 81,1%, 57,5% và 35,6%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 18 tháng của nhóm không đáp ứng là 66,7% và 4,8%. Chúng ta có thể thấy rằng những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị thì thời gian sống thêm rất thấp. Có mối liên quan mật thiết giữa khả năng đáp ứng với thời gian sống thêm với p<0,001

- *Thời gian sống thêm theo đáp ứng sau hóa xạ trị bổ trợ đủ liều*

Trong nghiên cứu tỷ lệ sống thêm một phần 12, 18, 24, 36 tháng tương ứng là 97,1%, 80,3%, 56,9% và 35,2%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 18 tháng của nhóm không đáp ứng là 65% và 50%. Chúng ta có thể thấy rằng những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị thì thời gian sống thêm rất thấp. Có mối liên quan mật thiết giữa khả năng đáp ứng với thời gian sống thêm với p<0,001

- *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. Trong thực tế điều trị chúng tôi nhận thấy ở những bệnh nhân điều trị đáp ứng với phác đồ, bệnh thoái lui tốt cho kết quả sống thêm cao hơn hẳn nhóm không đáp ứng. Trên đồ

thị chúng ta thấy các đường biểu diễn luôn cách xa nhau trong thời gian nghiên cứu (biểu đồ 3.13). Theo nghiên cứu của Hurmuzlu M [75] theo dõi 75 BN UTTQ điều trị hóa xạ đồng thời, 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 S [91] nghiên cứu 139 Bn UTTQ điều trị hóa xạ đồng thời, 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. Kumekawa Y [82] điều trị 81 BN UTTQ với phác đồ hóa xạ đồng thời cho 34 BN điều trị đáp ứng hoàn toàn và 47 BN điều trị đáp ứng không hoàn toàn cho thấy thời gian sống thêm của hai nhóm có sự khác biệt với ý nghĩa thống kê.

- *Thời gian sống thêm sau biến chứng viêm thực quản tia xạ*

Chúng tôi chia viêm thực quản sau tia xạ làm 3 mức độ. Tỷ lệ sống thêm 12,18, 24, 36 tháng của nhóm viêm thực quản độ 0 lần lượt là 91,3%, 68,4%, 48,2% và 27,5%, của nhóm viêm thực quản độ 1 là 91%, 67,2%, 54,4% và 40,1%. Trong khi đó thời gian sống thêm 12, 18 tháng của nhóm viêm thực quản độ 2 là 80% và 41,1%. Nhìn vào kết quả trên chúng ta có thể thấy rất rõ thời gian sống thêm phụ thuộc rất nhiều vào mức độ viêm thực quản. Nếu viêm thực quản càng nặng thì thời gian sống thêm càng thấp, khi đó khả năng dinh dưỡng của BN không được tốt và khả năng hồi phục sức khỏe giảm sút đã ảnh hưởng đến thời gian sống thêm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p= 0,005.

- *Thời gian sống thêm sau biến chứng hẹp thực quản do tia xạ*

Hẹp thực quản được chia làm 4 độ. Tỷ lệ sống thêm 12, 18, 24, 36 tháng trong nhóm hẹp thực quản độ 0 của chúng tôi lần lượt là 94,4%, 71,3%,

49,4% và 37,7%, trong nhóm hẹp thực quản độ 1 là 92,7%, 73,3%, 55,7% và 22,5%. Trong nhóm hẹp thực quản độ 2 tỷ lệ sống thêm 12, 18 tháng là 66,7% và 11,1%. Thời gian sống thêm phụ thuộc chặt chẽ vào mức độ hẹp của lòng thực quản. Khi đó khả năng nuôi dưỡng của BN khó khăn và cũng phù hợp với tổn thương ban đầu, do khối u xâm lấn rộng trong lòng thực quản, kèm theo kết quả đáp ứng kém, vì vậy những trường hợp hẹp nhiều thì thời gian sống thên ngắn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p< 0,001.

- *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.

4.3.2 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 %. Thời gian di căn hay gặp > 7 tháng chiếm 81,2%. Theo nghiên cứu của tác giả Li [78] 59 bệnh nhân ung thư biểu mô vẩy thực quản điều trị hóa xạ đồng thời có 13,5 % di căn phổi, 11,5 % di căn xương, 5 % di căn gan.

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

Trước điều trị hầu hết các bệnh nhân đều có chỉ số xét nghiệm máu bình thường. Chỉ có 1,5% bệnh nhân có thiếu huyết sắc tố nhưng tất cả đều ở mức độ nhẹ. Chức năng gan, thận, dòng tế bào bạch cầu, tiểu cầu đều trong giới hạn bình thường cho nên tất cả bệnh nhân đều được điều trị hóa xạ trị.

4.4.1 Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đồng thời

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau hóa xạ trị đồng thời (tia xạ 40Gy và 2 chu kỳ hóa chất) 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 15,2 %, trong đó đa số là độ 1 và độ 2 không ảnh hưởng đến điều trị, chỉ có 0,9 % bệnh nhân bị hạ độ 3 cần nghỉ ngơi và tiêm thuốc kích hồng cầu. Tỷ lệ bạch cầu bị hạ là 6,3 %, tất cả bệnh nhân đều hạ bạch cầu độ 1 và 2 không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Có 1,5% bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 1.

- Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận sau hóa xạ trị đủ liều

Sau hóa xạ trị đủ liều (tia xạ 60Gy và 4 chu kỳ hóa chất), 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 % trong đó tất cả đều hạ độ 1 và 2 không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Tỷ lệ bạch cầu bị hạ là 16,7 %, tất cả bệnh nhân đều hạ bạch cầu độ 1 và 2 không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

- 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.

Theo nghiên cứu của Zorcat và CS (2004) trên 118 bệnh nhân ung thư vẩy vùng đầu cổ giai đoạn III và IV, điều trị bằng phác đồ CF, thiếu máu độ 3 và độ 4 là 3% và có 7% số bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3 và độ 4 [94]. Nghiên cứu của Vermorken và CS (2007) trong nhóm 179 bệnh nhân ung thư biểu mô vẩy giai đoạn III và IV, điều trị bằng phác đồ CF, tỉ lệ thiếu máu độ 3 và độ 4 là 12,8% và hạ bạch cầu độ 3 và độ 4 là 22,9%, hạ bạch cầu hạt có sốt là 2,8%, có 6,1% hạ bạch cầu hạt có nhiễm khuẩn cơ hội [95]. Theo Posner và CS (2007), trong nghiên cứu TAX 324, gồm 243 bệnh nhân ung thư biểu mô vẩy đầu cổ giai đoạn III và IV điều trị bằng phác đồ CF, tỉ lệ thiếu máu độ 3 và độ 4 là 9% và tỉ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3 và độ 4 là 56% [96]. Trong nghiên cứu của Domenge và CS (2008) gồm 152 bệnh nhân ung thư họng miệng giai đoạn T2-4, N0-2b được điều trị bằng phác đồ CF, tỉ lệ hạ bạch cầu độ 3 là 10%, độ 4 là 2% [97].

Nghiên cứu của Ensley và CS (1984) trên 36 bệnh nhân ung thư biểu mô vẩy đầu cổ giai đoạn III, IV điều trị bằng phác đồ CF không có trường hợp nào xuất hiện độc tính trên gan thận [98].

4.4.2 Biến chứng đến cơ quan khác do hóa chất

Biến chứng hóa chất thường liên quan đến cơ quan tiêu hóa. Trong nghiên cứu của chúng tôi nôn là triệu chứng hay gặp sau điều trị hóa chất. tỷ lệ bệnh nhân buồn nôn độ 1 chiếm 40,9 %, nôn độ 1 chiếm 6,1 %. Các triệu chứng này không ảnh hưởng đến quá trình điều trị, chỉ cần dùng kết hợp thuốc chống nôn là có thể tiếp tục quá trình điều trị.

Theo nghiên cứu của Domenge và CS (2008) trên 157 BN ung thư họng miệng T2-4, N0-2b điều trị bằng phác đồ CF, có 4% buồn nôn và nôn độ 3, buồn nôn và nôn độ 4 là 2% [97]. Nghiên cứu của Paccagnella và CS (1994),

điều trị ung thư biểu mô vẩy giai đoạn III, IV bằng phác đồ CF có 9 % buồn nôn và nôn ở độ 3 và độ 4 [99]. Trong nghiên cứu của Richard và CS (1998), gồm 36 BN ung thư đầu cổ biểu mô vẩy giai đoạn III, IV được điều trị bằng phác đồ CF, không có trường hợp nào buồn nôn và nôn độ 3 và độ 4 [100]. Nghiên cứu của Erich và CS (2005), tỉ lệ buồn nôn và nôn ở độ 3 là 2%, không có trường hợp nào nôn, buồn nôn ở độ 4 [101]. Trong nghiên cứu của Maruoka và CS (2002), độc tính chủ yếu là buồn nôn, nôn ở mức độ nhẹ (độ 1, độ 2), hạ cả tiểu cầu và bạch cầu độ 3 xảy ra ở 1 bệnh nhân [102]. Nghiên cứu của Grau và CS (2002) trên 204 BN UT khoang miệng giai đoạn III, IV (M_0) được điều trị HC trước phẫu thuật phác đồ CBF (bleomycin + CF) 2 hoặc 3 chu kỳ thấy có 9% bệnh nhân nôn [103]. Theo Charlene (2004), khi nghiên cứu 358 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu mặt cổ được điều trị bằng hoá chất gồm có docetaxel + cisplatin + 5-FU (nhóm 1) hoặc cisplatin + 5-FU trong 4 chu kỳ sau đó xạ trị (nhóm 2), kết quả là ở nhóm 1 độc tính cao hơn, với tỷ lệ buồn nôn độ 3 và độ 4 ở nhóm 1 là 7,3%, nhóm 2 là 0,6%, nôn độ 3 và độ 4 ở nhóm 1 là 5,05% và nhóm 2 là 0,6% [104].

Tỷ lệ biến chứng da và niêm mạc cũng hay gặp nhưng chủ yếu ở mức độ nhẹ. Theo nghiên cứu của Rooney và CS (1985), tỷ lệ viêm niêm mạc nói chung là 11 % [105].

4.4.3 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 43,9 %, 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 [5] tỷ lệ viêm thực quản là 37,2 %, trong đó viêm độ 1 chiếm 19,8 %, độ II chiếm 9,9%, giống

với nghiên cứu của Earles tỷ lệ viêm thực quản là 8-50%[21]. Tuy nhiên kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Kuai, tỷ lệ viêm thực quản độ I, II tương ứng là 25% và 46,4%[85], ở đây Kuai đã sử dụng phương pháp đa phân liều 1,5Gy x 2 lần/ ngày, do đó mà liều tia trong ngày cao hơn so với phương pháp thông thường. Theo Li [78] viêm thực quản độ 1, 2 là 69,5 %, độ 3 (10,2 %), độ 4 (1,7 %). Kato K [74], viêm thực quản độ 3, 4 (17%). Theo Kaneko K [79] viêm thực quản độ 1 (40 %), độ 2 (19 %), độ 3 (16 %), độ 4 (9 %). Kumekawa Y [82], biến chứng sớm viêm thực quản độ 1 (40 %), độ 2 (19 %), độ 3 (13 %), độ 4 (7 %). Ohtsu [77], viêm thực quản độ 3, 4 (15 %).

- Các biến chứng khác do tia xạ

Tổn thương da do tia xạ gặp tỷ lệ lớn 88,2 %. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình là 10,7% [5].

- 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 [5] 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% [85]. Levine, Beatty và các tác giả khác cũng cho biến chứng hẹp thực quản sau tia chiếm đến 50% [106], [107].

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 và một số yếu tố tiên lượng:

* Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ:

- 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

* Một số yếu tố tiên lượng:

Thời gian sống thêm:

- Sống thêm toàn bộ sau 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 >5cm: 30,3 %; 9%.

+ Nhóm kích thước u ≤ 5cm: 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 theo liều hóa chất: 24 tháng, 36 tháng

+ Nhóm bệnh nhân với liều < 80%: 30,7 %, 6,9 %.

+ Nhóm bệnh nhân với liều ≥ 80 %: 55,1 %; 39,2 % ; Với P = 0,003

- 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 %.

- Thời gian di căn > 7 tháng 81,2 %

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 %

KIẾN NGHỊ

Nên thực hiện tiếp phác đồ điều trị hóa xạ đồng thời đối với ung thư thực quản giai đoạn III, IV. Vì đây là phác đồ có hiệu quả trong điều trị.

CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Nguyễn Đức Lợi, Bùi Diệu, Võ Văn Xuân và CS (2012), "**Nghiên cứu giá trị của siêu âm nội soi và chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán ung thư thực quản tại bệnh viện K" , *Tạp chí Ung thư học số 2,* tr87-94.

2. **Nguyễn Đức Lợi, Bùi Diệu, Võ Văn Xuân và CS (2012),** "Đánh giá hiệu quả của hóa xạ đồng thời trong điều trị ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III, IV tại Bệnh viện K", *Tạp chí Ung thư học số 2,* tr 95 – 102.

3.Nguyễn Đức Lợi, Phạm Quang Thái, Võ Văn Xuân và CS (2012), "Kết quả điều trị ung thư thực quản giai đoạn không phẫu thuật được bằng xạ trị kết hợp với uống UFUR", *Tạp chí Ung thư học số 2,* tr 103 – 108.

4.Nguyễn Đức Lợi, Bùi Diệu, Võ Văn Xuân và CS (2013),"Nghiên cứu kết quả sống thêm trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn III, IV bằng phác đồ hóa xạ đồng thời tại Bệnh viện K giai đoạn 2009 – 2011", *Tạp chí Ung thư học*, số 3, tr 119 – 125.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mitchell C. Posner, Arlene A. Forastiere (2004),** ” Cancers of the Gastrointestinal Tract: cancer of the esophagus”, *7th Ed by Devita. V.T,* 741-820.
2. **Schrum David.S, Altorki Nasser.K et al (2001),** ” Cancer of the esophagus”, *Cancers of the Gastrointestinal Tract, Principle and Practice of Oncology,* 6th Ed.
3. **Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Chấn Hùng và cộng sự (2004)**, ” Kết quả bước đầu nghiên cứu dịch tễ học mô tả một số bệnh ung thư tại 6 vùng địa lý Việt Nam giai đoạn 2001-2003”, Tạp chí y học thực hành, Số 489, Tr 11-15.
4. **Phạm Đức Huấn (2003),** ”Nghiên cứu điều trị phẫu thuật ung thư thực quản ngực”, Luận án tiến sĩ y học, Trường đại học Y Hà nội.
5. **Hàn Thanh Bình (2004),**” Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư biểu mô thực quản tại bệnh viện K giai đoạn 1998-2004”, *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú*, Đại học Y Hà nội.
6. **Stahl D and al (2004),** ” Chemoradiotherapy for esophageal cancer ”, *J Clin Oncol,* 562-570.
7. **Đỗ Xuân Hợp (1965),** ” Phẫu thuật ngực”, NXB Y học và thể dục thể thao, tr 141-157.
8. **Ngô Văn Khoa (2006),** ”Giải phẫu thực quản”, *Giải phẫu ngực*, Nhà xuất bản y học, Tr 229-232.
9. **Chẩn đoán X quang lâm sàng (2000),** Bộ môn X quang trường đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản y học, Tr 3-37.
10. **Nguyễn Thị Bình (2005),** ” Thực quản, hệ tiêu hoá”, *Bộ môn Mô học và Phôi thai học*, Trường đại học Y Hà Nội, NXB y học, Tr 156-165.
11. **Phạm Hoàng Anh và CS (2002),** ”Tình hình ung thư tại Hà Nội giai đoạn 1996-1999 ”, Tạp chí y học thưc hành , số 431, tr 4-12.
12. **Lê Chính Đại (1999),** ”Điều trị tia xạ ung thư”, *Bài giảng ung thư học,* Nhà xuất bản y học, Hà Nội, Tr 178-183.

13. **Scot A F, Luther W B (1997),** ” Esophagus ”, *Principles and Practice of Radiation Oncology,* 3th Ed, 1241-1258.
14. **Nayar D, Kapil U et al (2000), ”** Nutritional risk factors in esophageal cancer **”,** *J- Assoc- Physicians- India. Aug, 48(8),* 781-787.
15. **Corley, Douglas A, Levin et al (2002),** ” Surveillance and survial in Barret’s adenocarcinomas: a population based study”, Gastroenterology, 122(3), 633-640.
16. **Liao Zhongxing (2007),** ” Esophageal cancer ”, *Journal of Thoracic Oncology.*
17. **Rosenberg J.C, Allen S. Lichter, Laurence P. Leichman (1983),** “ Cancer of the Esophagus “ , *Cancers of the Gastrointestinal Tract, Principle & Practice of Oncology, 3 th Ed, Lippincott William & Wilkin.*
18. **Elias Dominique (2003),** ” Cancer épidesmoides de l’oesophage: Les points importants en 2002 ”, *Instutit Gustave- Rousy.*
19. **Lê Quang nghĩa (2001),** ” Ung thư thực quản ”, Nhà xuất bản y học.
20. **Bùi Công Toàn (2003),** ” Ung thư thực quản”, *Thực hành xạ trị bệnh ung thư,* Nhà xuất bản y học, Tr 271-280.
21. **Đoàn Hữu Nghị (1999),** ” Ung thư thực quản”, *Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư,* Nhà xuất bản y học, Tr 184-192.
22. **Nguyễn Đại Bình (2007), ”** Ung thư thực quản ”, *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, NXB y học, Tr 199-210.
23. **Nguyễn Bá Đức (2000),** ” Ung thư thực quản”, *Ung thư đường tiêu hoá*, Hoá chất điều trị bệnh ung thư, NXB y học, Tr 75-80.
24. **FFCD (2003),** ” Que faire devant un cancer digestif en 2003 ”, *Gastroenterol Clin Biol*, 43-58.
25. **Nguyễn Duy Huề (2005)**, ” Thực quản”, Bài giảng chẩn đoán hình ảnh, NXB Y học, tr 88-92.

26. Bùi Văn Lệnh (2007), ”Nghiên cứu giá trị của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán ung thư thực quản”, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.

27. Julieron M, Temam S (2004), ”Cancer de l’oesophage cervical: diagnostic, indications thérapeutiques ”, EMC, 20, 815.

28. Legmann D, Palazzo L et al (2000), “ Imagerie du cancer de l’oesophage ”, EMC, Radiol- Appareil Diges, 33, 10-16.

29. Vaylet F et al (2000), ” La tomographie par émission de positrons une avancée en imagerie médical ”, Feuillets de Radio, 40, 210-218.

30. Khoa tiêu hoá bệnh viên Bạch Mai (1999), ” Ứng dụng siêu âm nội soi trong thăm dò đường tiêu hoá trên ”, Nhà xuất bản y học, Tr 146-156.

31. Nguyễn Thị Xuân Hương (1999), ” Nghiên cứu hình ảnh siêu âm nội soi trong ung thư thực quản ”, *Luận văn thạc sĩ y khoa*, Trường đại học Y Hà Nội.

32. NCCN(2013), ” Esophageal cancer”, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*.

33. Jean-Pierre Triboulet (1999), ” Traitement chirugical des cancer epidermoides de l’ oesophage ”, *Gastroenterol Clin Biol* , 607-612.

34. Burkert H, Herdich K (1995), ” Gastrointestinal tumours”, *Selected Schdules of therapy for malignant tumours, 8th, 13*.

35. Feng F. Y, Kim H. M et al (2007), “Intensity- modulates radiotherapy of head and neck cancer aiming to redue dysphagie: early dose effect relationships for the swallowing structures “, Int J Radiat Oncol Biol Plys, 68(5), 1289-1298.

36. Pignon J. P, Bourhis J et al (2008), “Chemotherapy added to locoregionnal treatment for head and neck squamous cell carcinoma : three meta- analyses of updated individual data. MACH- NC collaborative group. Meta- Analysis of chemotherapy on head and neck cancer “, Lancet, 35, 949-955.

37. **Bouna J. A, Harari P. M et al (2010),** " Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5 year survival data from a phase 3 randomised trial, and relationbetween cetuximab- induced rash and survival ", Lancet Oncol, 11(1), 21-83
38. **Phạm Văn Hòa (2007),** " Đánh giá kết quả của phẫu thuật Lewis-Santy trong điều trị ung thư thực quản ngực 2/3 dưới ", *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường đại học Y Hà nội.*
39. **Launoy G and al (2000),** " Major changes in social characteristics in esophageal cancer patients in France", *Int J Cancer,* 85(6), 895-897.
40. **Phạm Việt Hùng (2011), "** Đánh giá kết quả của phẫu thuật thực quản không mở ngực trong điều trị ung thư thực quản tại bệnh viện Việt Đức ", *Luận văn thạc sĩ y học, Trường đại học y Hà nội.*
41. **Đỗ Mai Lâm (2008), "** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật Orringer trong điều trị ung thư thực quản "**,** *Luận án tiến sĩ y học, Trường đại học y Hà nội.*
42. **Benhamon Y, Girrifot D (1995),** " Cancer de l'oesophage ", *Hepato- Gastroentérologie,* 218-222.
43. **Theodore L P, Bruce D M et al (2000),** " Gastrointestinal tumors", *Textbook of Radiation Oncol,* 2th Ed, 601-623.
44. **Samir V Sejpal, Mary F. Mulcahy et al (2005),** " Esophageal cancer treatement: The role of combined radiation and chemotherapy", *Cancer new,* 1-9.
45. **Mendenhall W M, Milion RR, Bova FJ (1982),** " Carcinoma 0f the cervical esophagus treated with radioation therapy using a four – field box technique", *Int Radiat Oncol Biol Phys 1982, 8, 1435.*
46. **Moss A. A., Schnyder P et al (1981),** "Esophageal carcinoma: Pretherapy staging by computed tomography ",*A. J. R, 136, pp. 1051 - 1056.*

47. Schmutz G., Fournier L et al (2004) , "Pathologie de l′ oesophage. L'imagerie en coupes a-t-elle un intéret ?", *Editions Francaises de Radiologie, Paris, p. 478 - 499.*

48. Schmutz G., Lepennec V et al (2006) , " Méthodes d'imagerie de l′ oesophage", *Encycl. Méd. Chir., Radiodiagnostic – appareil digestif, 18p.*

49. Foehrenbach H (2003) , "La tomographie par émission de positrons au RSNA 2002 ", *J.Radiol., 84,p.761-765.*

50. Campbell F. Bogomolets W.V., Williams G.T (2000), "Tumors of the esophagus and stomach", *Diagnostic histopathology of tumors, Volume I,pp. 313 - 328.USA.*

51. Phạm Trường Giang **(2004),** "Nghiên cứu kết quả sau mổ cắt thực quản do ung thư biểu mô tại bệnh viện Việt Đức giai đoạn 1994 – 2004", *Luận văn Thạc sỹ Y học.*

52. Takashima S., Takeuchi N., Shiozaki H (1991), "Carcinoma of the esophagus: CT and MR imaging in determining resectability ", *Am J. Roentgenol, 156, pp. 297 - 302.*

53. Thomson W. M., Halvorsen R. A et al (1983), "Computed tomography for staging esophageal and gastroesophageal cancer", *AJR, 141, pp. 951 - 958.*

54. Coulomb M., Lebas J. F et al (1981), "L′apport de la tomodensitométrie au bilan d′extention des cancers de l′oesophage Incidence thérapeutique. A propos de 40 cas". *J. Radiol., 62, p. 475 - 487.*

55. Hay J. M (1991), "Cancer de l' eosophage", *Pathologie chirurgicale, Tome II, Chirurgie digestive et thoracique, p. 93 - 101. Masson Paris.*

56. Kato Y., Tachimori Y et al (1981), "Lymph node metastases in thoracic esophageal carcinoma", *J. Surg. Oncol, 48, pp. 106 - 111.*

57. Tabech A. Z., Topart P et al (1997), "Cancer épidermoide T3 de l′ oesophage par l′ exérèse chirurgicale exclusive et analyse des facteurs pronostiques", *J. Chir., 134 (9 - 10), p. 362 - 367.*

58. Casel D. M., Anderson M. F., Zboralske F. F (1981), "Double constrast, The prone technique ", *Radiology, 139, pp. 737 - 739.*

59. Virginia R., Litle M.D. et al (2003), "Photodynamic Therapy as Palliation for Esophageal Cancer: Experience in 215 Patients", *Ann.Thorac Surg.,76:1687-1693.*

60. Aginop C., Putisak P., Preecha N. A (1994), "Prospective study of combined therapy in esophageal cancer". *Hepatogastroenterol, 41, pp. 391 - 393.*

61. Lu N., Hu N et al (2003), "Microsatellite alterations in esophageal dysplasia and squamous cell carcinoma from laser capture microdissected endoscopic biopsies". *Cancer letters 189. pp. 137-145.*

62. Couraud L, Hafez A et al (1985), "Contribution à l'étude des cancers oesophagiens multifocaux par imprégnation au bleu de toluidine. Implication thérapeutiques". *Ann. Chir, 39 (3) p. 211 - 213.*

63. Sugimachi K., Fac S et al (1988), "Lugol combined endoscopic detection of minute malignant lesions of the thoracic esophagus", *Ann. Surg., 208, pp. 179 - 183.*

64. Monnier P. H., Fontolliet C. H et al (1992), "Photodétection et photothérapie des carcinomes épidermoides précoces du pharynx, de l' eosophage et des bronches", *Rev. F. Gastroenterol., XXVII, 103, p. 103 - 112.*

65. Palazzo L (2002), "Endosonographie digestive" *EMC Gastroenterologie. 9-014-R-10, 15p.*

66. Pigna J.-C., Cosmidis A., Merrot O (2006) , "Pathologie œsophagienne de l' adulte", *EMC,Oto-rhino-laryngologie, 20- 820-A-10.*

67. **Calais G, Asquier E, Louisot P et al (2001),** ”Adénocarcinome du bas oesophage et du cardia”, *Cancer radiothérapie,* Journal de la Société francaise, Vol 5.

68. Zenone D (2000),” Cancer de l’ eosophage”, *Oncologie,* 320-327.

69. **Bo W. Y (1995),**” Oesophageal Carcinome”, *Report in Americal-Singapore International conference of gastroenterology.*

70. **Heath Elisabeth. I, Heitmiller Richard.F et al (2001),** ” Esophageal cancer”, *Clinical Oncology.*

71. Deren S (1989), ” Ten year follow – up of esophageal cancer treated by radical radiotherapy: analysis of 869 patients ”, *Int Radiat Oncol Biol Phys 1989, 16, 334.*

72. Kaoru Ishida, Nobutoshi Ando et al (2004), ” Phase II study of Cisplatin and 5Fu with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carconome of esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group”, *Jpn J Clin Oncol,* 615-619.

73. Nicolas Magné, Éric François et al (2005), ” Place de la radio - chimiothérapie concomitante exclusive dans le traitement des cancers de l’oesophage inopérables: 10 ans d’expérience au cetre Antoine - Lacassagne”, *Bulletin du cancer.*

74. Kato K, Muro K et al (2011), ‘’ Phase II sutudy of chemoradiotherapy with 5 FU and Cisplatin for stage II – III esophageal squamous cell carcinoma : JCOG trial (JCOG 9906) **‘’,** *Int. J. Radiation Oncol Biol.Phys, Vol 81, No3,* 684-690.

75. Hurmuzlu M, Monge O et al (2010), “ High-dose definitive concomitant chemoradiotherapy in non-metastatic advanced esophageal cancer: toxicity and outcome “, *Diseases of the Esophagus,* 23, 244-252.

76. Simon K, Philip W et al (2007), ‘’ Concurrent chemoradiotherapy or endoscopic stenting for advanced squamous cell carcinoma of esophagus: a case control study “, *Annals of Sur Oncol,* 15, 576-582.

77. Ohtsu A, Muro K et al (1999), " Definitive chemoradiotherapy of T4 and/ or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus" , *J Clin Oncol, Vol 17, No 9,* 2915-2921.

78. Li Q, Liu M et al (2010), "Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma ", *Diseases of the Esophagus,* 23, 253-259.

79. Kaneko K, Ito H et al (2003), "Definitive chemoradiotherapy for patient with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the esophagus", *Bris Jou of Can er 88,* 18-24.

80. Tahara M, Ohtsu A et al (2005), " Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatement of esophageal cancer "*,Jpn J Clin Oncol, 35(6),* 316-323.

81. Higuchi K, Koizumi W et al (2009), " Curent management of esophageal squamous cell carcinoma in Japan and other countries ", *Review Article,* 153-161.

82. Kumekaw Y, Kaneko K et al (2006), " Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma **",** *J Gastroenterol***,** 41, 425-432.

83. Takagawa R, Kunisaki C et al (2009), " Efficacy of chemoradiotherapy with low- dose cisplatin and continuous infusion of 5FU for unresectable squamous cell carcinoma esophagus"**,** *Diseases of the Esophagus,* 22, 482-489.

84. Jean - Franҫois Seit, Chantal Milan et al (2000), " Radio – chimiothérapie concomitante concentrée des cancers épidermoïdes de l'oesophage", *Gastroent érologie clinique et Biologique.*

85. Kuai- Le Zhao, Yang wang, Xue- Hui Shi (2003)," Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy for clinical T1-2 esophageal carcinoma ", *World J Gastroenterol,* 9(6), 1374-1376.

86. Loseph Selman (1990), " The basic physiscs of Radiation therapy ", *Third Edition, Springfield. Illinois, USA.*

87. Yasumasa Nishimura, Ryuta Koike and al (2003), ” Concurrent chomoradiotherapy with protracted infusion of 5 Fu and Cisplatin for postoperative recurrent or resudial esophageal cancer”, *Jpn J Clin Oncol,* 341-345.

88. Wang B, Goan Y et al (2011), “ Tumor length as a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma “, *AnnThorac Surg, 91,* 887-893.

89. **Okawa T, Kita M, Tanaka M (1989)**, “ Result of radiotherapy for inoerable locally advanced esophageal cancer “, *Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989, 17:4.*

90. Urba S (2004), ” Esophageal cancer: preoperative or definitive chemoradiation”, *Annals of Oncology,* 15, 93-96.

91. Ishukura S, Nihei K et al (2003), “ Long- Term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus “, *Jour Clin Oncol,Vol 21, No 14,* 2697-2702.

92. Nomura M, Shitara K et al (2012), “ Prognostic impact of the 6th and 7th American joint committee on caner TNM staging systems on esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy “,*Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol 82,No2*, 946-952.

93. Nishimura, Ito Y et al (2015), “ Esophageal squamous cell carcinoma ’’, *Springer Tokyo Japan.*

94. Zorat P.L, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al (2004), “Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up”, *J Natl Cancer Inst,* 96:1714.

95. Vermorken J.B, Remenar E, van Herpen C, et al (2007), “Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer”. *N Engl J Med* ; 357:1695.

96. Posner M.R, Hershock D.M, Blajman C.R, et al (2007), “Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer”, *N Engl J Med,* 357:1705.

97. Domenge C, Hill C, Lefebvre J.L, et al (2000), "Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma". *Br J Cancer* 83(12):pp 1594-1598.

98. Ensley J.F, Jacobs J.R, Weaver A, et al (1984), "Correlation between response to cisplatinum-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck", *Cancer*, 54:81.

99. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al (1994), " Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo", *J Natl Cancer Inst*, 86:265.

100. Richard J.M, Sancho-Garnier H, Pessey J.J, Luboinski B, Lefebvre J.L, Dehesdin D et al (1998), " Randomizied trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma", *Oral Oncol*, 34: pp 224-8.

101. Erich M, Brian A, Bonnie S, Merrill S, Dong M, Robert M (2005), "Neoadjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a case series", *Head & Neck*, 27: pp 748-756.

102. Maruoka Y, Ando T, Hoshio M et al (2002), "Combination chemotherapy with nedaplatin and 5-FU for oral cancer", *Gan To Kagaku Ryoho 29(3*), pp 421-425.

103. Grau J, Domingo J et al (2002), "Neoadjuvant chemotherapy as organ preservation strategy in cancer of the oral cavity", *ASCO Annual Meeting*.

104. Charlene L (2004), "Neoadjuvant Docetaxel Regimen Improves Survival in Head and Neck Cancer Patients", ASCO *Annual Meeting*.

105. Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al (1985), " Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after

three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin", *Cancer,* 55:1123.

106. Harushi Udagawa (2009), " Chemoradiotherapy: its effectiveness, Toxicity, and Perspective in the treatement of esophageal cancer", *Ann thorac Cardiovasc Surg, 15, 359-361.*

107. Kumekawa Y, Kanako K, Ito H et al (2006), " Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma ", *J Gastroenterol, 41, 425-432.*

108. Launois B, Raoul J. L et al (2000), " Le traitement neoadjuvant dans la chirugie du cancer de l' eosophage", *Bull- Acad- Nat 1.*

109. Marriette C, Triboulet J.P (2004), " Traitement du cancer de l' eosophage: Place actuelle de la radiothérapie et de la chimiothérapie ", *Annales de chirugie,* 489-496.

110. Mernot O, Gleizae A et al (2006), "Exploration de l'oesophage de l'adulte ", *EMC, Oto- Rhino- Laryn, 20, 805.*

111. G . Ganem, O. Dupuis (2005), " Cancer de l' oesophage: quelle chimioradiothérapie et quand ", *Oncologie, 633-638.*

112. Carolyn Kim, Mohan Suntharalingam et al (2009), " Preoperative Versus postoperative chemoradiotherapy in Trimodality management of esophageal cancer ", *Clinical Advances in Hematology and Oncology, 327-332.*

113. Tachimori Y, Kanamori N, Uemura N et al (2009), " Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma ", *J thoracic Cardiovasc Surg, 137: 49-54.*

114. Donahue JM, Nichols FC, Li Z et al (2009), " Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival ", *Ann Thoracic Surg, 87: 392-399.*

115. Tepper J, Krascna MJ, Hollis D et al (2008), " Phase III trial trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery

compared with surgery alone for esophageal cancer ", *J Clin Oncol, 26: 1086-1092.*

116. Enzinger PC, Mayer RJ (2003), " Esophageal cancer ", *N Engl J Med, 349: 2241-2252.*

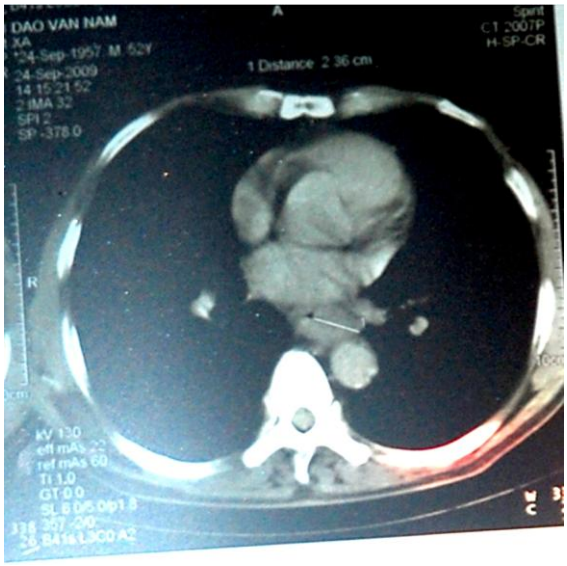
MỘT SỐ ẢNH MINH HỌA

1. Hình ảnh X quang:

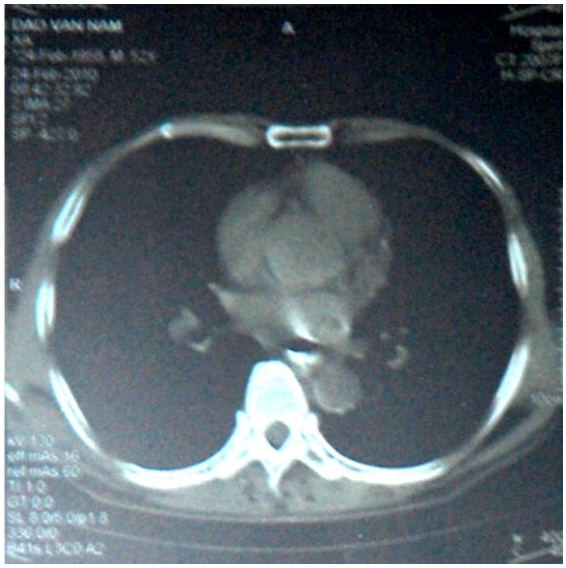
Hình ảnh ung thư thực quản 1/3 giữa trước điều trị
BN: Đào Văn Nam , SHS: 423109.

Hình ảnh ung thư thực quản 1/3 giữa sau điều trị
BN: Đào Văn Nam , SHS: 423109.

2. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính.



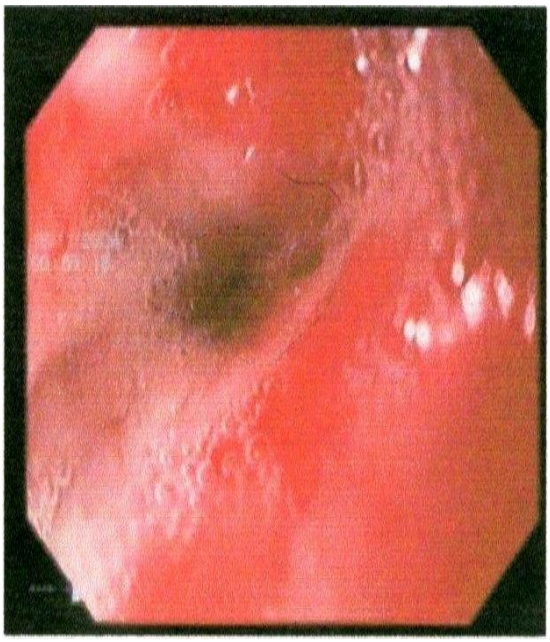
Hình ảnh CLVT ung thư thực quản 1/3 giữa trước điều trị
BN: Đào Văn Nam , SHS: 423109.



Hình ảnh CLVT ung thư thực quản 1/3 giữa sau điều trị
BN: Đào Văn Nam , SHS: 423109.

3. Hình ảnh nội soi:

Hình ảnh nội soi ung thư thực quản 1/3 giữa trước điều trị
BN: Đào Văn Nam , SHS: 423109.

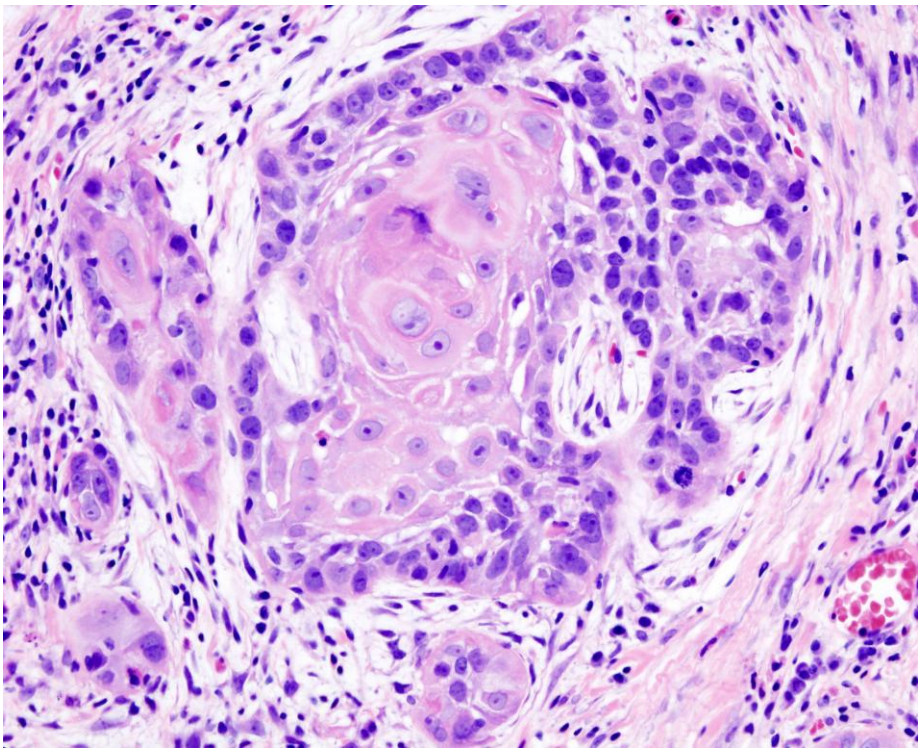


Hình ảnh nội soi ung thư thực quản 1/3 giữa sau điều trị
BN: Đào Văn Nam , SHS: 423109.

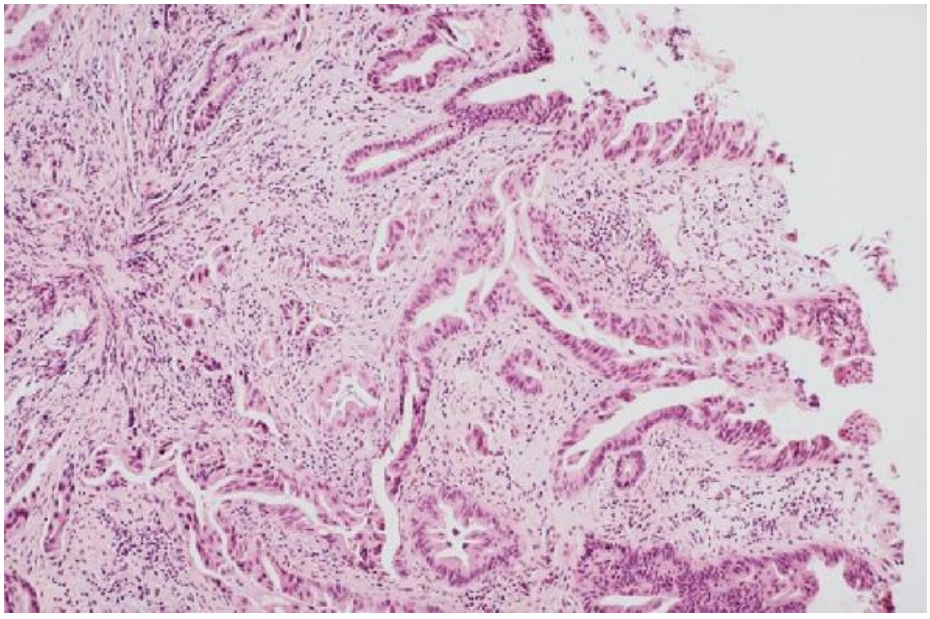
4. Hình ảnh siêu âm nội soi:

Hình ảnh siêu âm nội soi ung thư thực quản 1/3 giữa
BN: Đào Văn Nam , SHS: 423109.

5.Hình ảnh mô bệnh học:

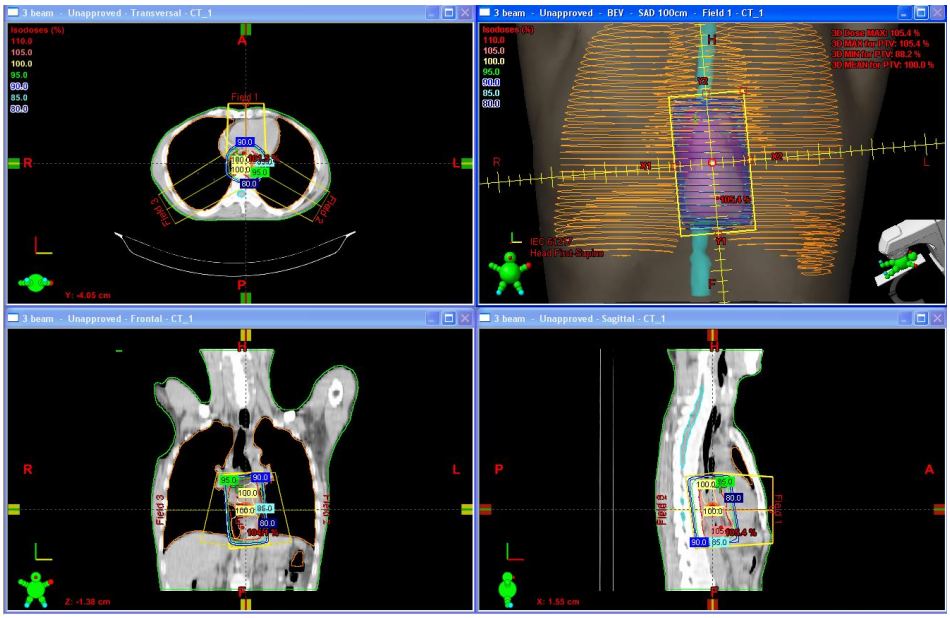


Hình ảnh vi thể ung thư biểu mô vẩy thực quản, nhuộm HE 100x.
BN: Đào Văn Nam , SHS: 423109.

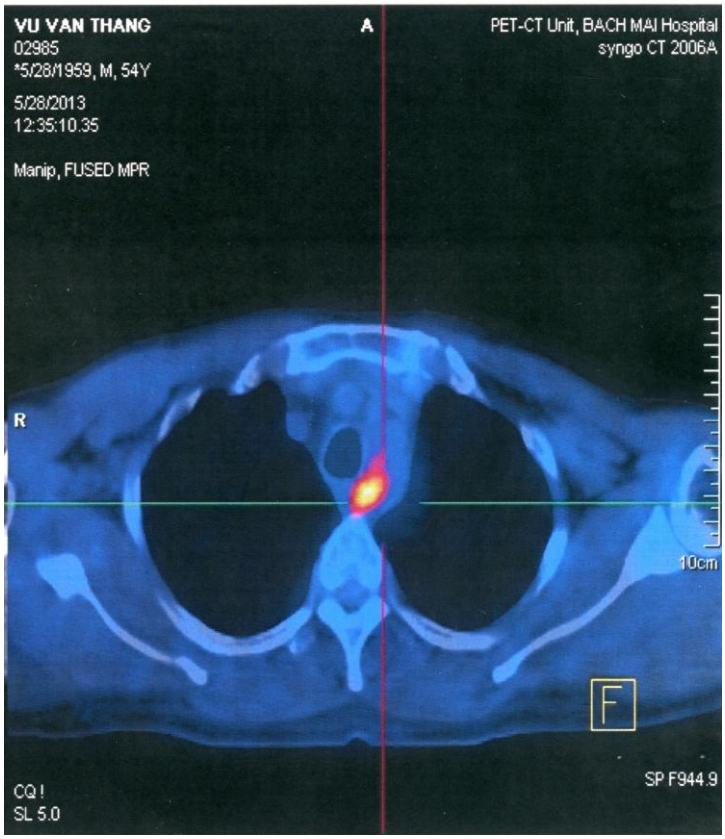


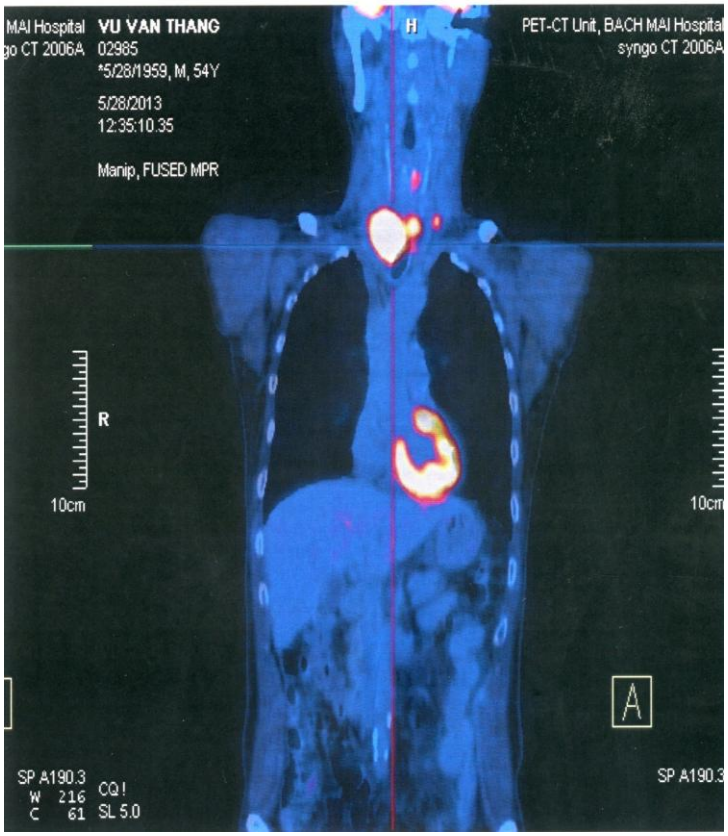
Hình ảnh vi thể ung thư biểu mô tuyến xâm nhập, nhuộm HE 100x.
BN: Nguyễn Quang Thái, SHS 538610.

6. Hình ảnh lập kế hoạch điều trị:



7. Hình ảnh PET-CT:





Hình ảnh chụp PET-CT ung thư thực quản 1/3 trên .

BN: Vũ Văn Thắng, SHS: 206013.

MẪU BỆNH ÁN UNG THƯ THỰC QUẢN

I) Phần hành chính :

1) Họ và tên :…… SHS : ……/……

2) Giới : ……Nam (Nữ). 3) Tuổi : ……

4) Nghề nghiệp: ……

5) Địa chỉ liên lạc: ……

6)Người báo tin…… ĐT:

7) Nơi giới thiệu đến: …… Tự đến: ……

8) Ngày vào viện: ……/……/…… Ngày ra viện: ……/……/……

Ngày tử vong : ……/……/……

II) Hỏi Bệnh:

1) Lý do vào viện: ……
2) Thời gian từ lúc phát hiện bệnh đến lúc khám bệnh: …… …Tháng
3) Bệnh sử :
4) Nuốt nghẹn : Đặc ☐ Lỏng ☐ Hoàn toàn ☐
   - Nuốt vướng : Có ☐ Không ☐
   - Nuốt khó Có ☐ Không ☐

- Đau khi nuốt Cổ ☐ Ngực ☐ Thượng vị ☐ Lưng ☐
- Sặc ☐ Nôn ☐ Tăng tiết đờm dãi ☐ ợ ☐
- Nôn máu, phân đen: Có ☐ Không ☐
- Ho: Có ☐ Không ☐
- Khàn tiếng: Có ☐ Không ☐
- Mệt mỏi: Có ☐ Không ☐
- Sốt: Có ☐ Không ☐
- Hạch: Có ☐ Không ☐
  - Vị trí: ……
- Đau đầu: Có ☐ Không ☐
- Gầy sút cân: Có ☐ Không ☐
- Thiếu máu: Có ☐ Không ☐
- Các biểu hiện khác: Có ☐ Không ☐
- Đ/Trị trước vào viện: Có ☐ Không ☐
- Bệnh kèm theo: Có ☐ Không ☐

5) Tiền sử:
   - Bản thân:

- Bệnh thực quản: Có ☐ Không ☐
- Nghiện rượu: Có ☐ Không ☐
- Nghiện thuốc lá: Có ☐ Không ☐
- Ăn trầu: Có ☐ Không ☐
- Thời gian:……
- Tiếp xúc hoá chất: Có ☐ Không ☐
- Thời gian:……

- Gia đình:
  - Bị bệnh UT: Có ☐ Không ☐

III) Khám bệnh:

1) Toàn thân:
   - Thiếu máu: Có ☐ Không ☐
   - H/C chèn ép TMCT: Có ☐ Không ☐
   - H/C Bernard – Horner Có ☐ Không ☐
   - Hạch: Có ☐ Không ☐

2) Khám bộ phận:…….
……
……

IV) Xét nghiệm CLS :

1) Huyết học:(ngày……

1.1) Công Thức Máu:

Chỉ số	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (G/L)	>= 4	3 – 3,9	2 – 2,9	1 – 1,9	< 1,0
B/C hạt (g/L)	>= 2	1,5 – 1,9	1 – 1,4	0,5 – 0,9	< 0,4
Hb (G/L)	120 – 140	100 – 119	80 – 100	65 – 79	< 65
T/C (G/L)	150 – 300	75 – 149,9	50 – 74,9	25 – 49,9	< 25

1.2) Sinh hoá máu: CN gan , Thận :(ngày……

Chỉ số	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
GOT	< 40	> 2,5 lần BT	2,6 - 5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
GPT	Nt	Nt	Nt	Nt	Nt
Ure	< 7,5	7,6 – 10.9	11 – 18	> 18	
Creatinin	96 - 106	> 1,5 lần BT	1,5 –3 lần BT	3,1 - 6 lần BT	> 6 lần BT

2)Chụp thực quản: (ngày……

- Khuyết không ngấm thuốc ☐
- Thâm nhiễm , chít hẹp thực quản ☐
- Sùi, hẹp lòng ☐
- Vị trí: ……..
- Kích thước: > 5 cm ☐ <= 5 cm ☐

3) Nội soi: (ngày……

- Vị trí:…….
- Cách CRT:…….(Cm)
- Kích thước: Chiếm > 1/2cvi ☐ <= 1/2cvi ☐
- Hình ảnh tổn thương: Sùi ☐ Nhú ☐ Loét ☐ Sùi loét ☐ Thâm nhiễm ☐ Rỉ máu ☐
- Mô tả: ……

4) Siêu âm nội soi thực quản: (ngày……)

- Mô tả: ……
- Vị trí: …… Cách CRT……..(Cm)
- Kích Thước: > 5 cm ☐ <= 5 cm ☐
- Hình thái tổn thương: ……..
- Độ xâm lấn: …….
- Di căn hạch: …….

2) Tế bào: (ngày……

- Tại U: ……..
- Tại hạch: ……..
  - Số tiêu bản: ……...

3) GPBL: (ngày……

- Tại U: Carcinom vảy ☐ Nhú ☐ Tuyến vảy ☐ Khác ☐
  - Độ biệt hoá: ……
- Tại hạch:……..

***** Số tiêu bản: …….....

4) Chụp CTscan :(ngày……: ……. ….

5)ChụpMRI:(ngày……

6) Siêu âm ổ bụng :(ngày)……..

7) Các xét nghiệm khác(ngày)……

V) Chẩn đoán giai đoạn:

- Vị trí tổn thương: ……

- Kích thước tổn thương: ……...
- Giai đoạn : T N M
- Giai đoạn:……

VI) Điều trị:

1) Dinh dưỡng
   - Đường miệng ☐ TTM ☐
   - Mở thông DD, hỗng tràng Có ☐ Không ☐
   - Thức ăn ☐
   - Truyền dịch ☐ Máu ☐ Kháng sinh ☐ Corticoid ☐ Giảm đau ☐

2) Xạ trị:
   - Máy xạ trị: Cobalt ☐ Gia tốc ☐
   - Trường chiếu: ……
   - ..Liều lượng : Tại U:……Gy Tại hạch: ……...Gy

3) Hoá chất:
   - Phác đồ: ……
   - Liều Cisplatin: …… % so với liều chuẩn
   - Liều 5 FU: ……... % so với liều chuẩn
   - Doxcetaxel % so với liều chuẩn
   - Pallitaxel: ……% so với liều chuẩn

4) Phẫu thuật mở thông dạ dày: Có ☐ Khôn ☐

VII) Đánh giá kết quả điều trị sau Hoá chất đợt I: (Xạ 40 GY + Hoá chất đợt I) (ngày

1) Lâm sàng:
   - Toàn thân ☐ 1) PS = 0 2) PS = 1,3 PS = 2
   - Cân nặng ☐ 1) Tăng 2) Giữ nguyên 3) Giảm
   - Cơ năng ☐ 1) Tốt lên 2) Giữ nguyên 3) Giảm

4) Nặng hơn
   - Thực thể:
     - Kích thước U: …….
     - Kích thước hạch: ……
   - Đáp ứng ☐ 1) Hoàn toàn 2) Một phần 3) Không đáp ứng 4) Tiến triển

2) Cận lâm sàng:

a) Huyết học: (ngày

Chỉ số	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Bạch cầu					
Bạch cầu hạt					
Hb					
TC					

Số ngày phải nghỉ do hạ BC:……

- Số ngày phải nghỉ do hạ HC: ……
- Số ngày phải nghỉ do hạ TC: ……

b) Sinh hoá máu: (ngày

Chỉ số	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	ĐộIV
GOT					
GPT					
Ure					
Creatinin					

- Số ngày nghỉ do suy CN gan, thận : Có
  Không

c) Đánh giá kết quả CLS:

- Nội soi: (ngày
  ……
- Ctscan (ngày……
- MRI :
  (ngày……
- Chụp thực
  quản:(ngày……

3) Tác dụng phụ không mong muốn :

3.1) Tác dụng do hoá chất :

Triệu chứng	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Nôn	Không	Có thể ăn đươc	Khó ăn	Không thể ăn được	
Buồn nôn	Không	1l/ 24h	2 – 5 l/ 24h	6 – 10 l/ 24h	> 10 l/ 24h
Viêm miệng	Không	Loét nhẹ	Loét nhiều	bảo ko ăn được	Nuôi dưỡng qua DD
Ỉa ch ảy	Không	2-3 l/ ng	4-6 l/ ng	7-10 l/ ng	> 10 l/ ng
Rụng tóc	Không	Rụng nhẹ	Rụng gần hết	Rụng hết	

Xạ trị:

- Máy xạ trị: Cobalt ☐ Gia tốc ☐
- Trường chiếu: …….

- Liều lượng : Tại U:……G Tại hạch: ……...Gy

3.2) Tác dụng phụ do tia xạ :

- Phản ứng da ☐
- Khô miệng ☐
- Mất vị giác ☐
- Khó nuốt ☐
- Nuốt đau ☐
- Viêm TQuản ☐
- Viêm phổi ☐
- Suy tim ☐

VIII) Đánh giá kết quả điều trị sau Hoá chất đợt II : (Tia xạ được 60 Gy – 70 Gy + Hoá chất đợt II) (ngày

1) Lâm sàng:

- Toàn thân ☐ 1) PS = 0 2) PS = 1,3 PS = 2
- Cân nặng ☐ 1) Tăng 2) Giữ nguyên 3) Giảm
- Cơ năng ☐ 1) Tốt lên 2) Giữ nguyên 3) Giảm

4) Nặng hơn

- Thực thể:
  - Kích thước U: …….
  - Kích thước hạch: ……
- Đáp ứng ☐ 1) Hoàn toàn 2) Một phần

3) Không đáp ứng 4) Tiến triển

2) Cận lâm sàng:

a) Huyết học: (ngày

Chỉ số	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Bạch cầu					
Bạch cầu hạt					
Hb					
TC					

Số ngày phải nghỉ do hạ BC:……

- Số ngày phải nghỉ do hạ HC: ……

- Số ngày phải nghỉ do hạ TC: ……

c) Sinh hoá máu: (ngày

Chỉ số	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
GOT					
GPT					
Ure					
Creatinin					

- Số ngày nghỉ do suy CN gan, thận : Có
  Không

c) Đánh giá kết quả CLS:

- Nội soi: (ngày ……
- CTscan : (ngày ……
- MRI : (ngày……
- Chụp thực quản:
  (ngày……

3) Tác dụng phụ không mong muốn :

3.1) Tác dụng do hoá chất :

Triệu chứng	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Nôn	Không	Có thể ăn đươc	Khó ăn	Không thể ăn được	
Buồn nôn	Không	1l/ 24h	2 – 5 l/ 24h	6 – 10 l/ 24h	> 10 l/ 24h
Viêm miệng	Không	Loét nhẹ	Loét nhiều	bảo ko ăn được	Nuôi dưỡng qua DD
Ỉa ch ảy	Không	2-3 l/ ng	4-6 l/ ng	7-10 l/ng	>10 l/ ng
Rụng tóc	Không	Rụng nhẹ	Rụng gần hết	Rụng hết	

Xạ trị:

- Máy xạ trị: Cobalt ☐ Gia tốc ☐
- Trường chiếu: ……
- Liều lượng : Tại U:……G Tại hạch: ……...Gy

3.2) Tác dụng phụ do tia xạ :

- Phản ứng da ☐
- Khô miệng ☐
- Mất vị giác ☐
- Khó nuốt ☐
- Nuốt đau ☐
- Viêm TQuản ☐
- Viêm phổi ☐
- Suy tim ☐

IX) Đánh giá kết quả điều trị sau đợt III: (Điều trị hoá chất bổ trợ)

(ngày

1) Lâm sàng:

- Toàn thân ☐ 1) PS = 0 2) PS = 1,3 PS = 2
- Cân nặng ☐ 1) Tăng 2) Giữ nguyên 3) Giảm
- Cơ năng ☐ 1) Tốt lên 2) Giữ nguyên 3) Giảm 4) Nặng hơn
- Thực thể:
  - Kích thước U: ……..
  - Kích thước hạch: …….
- Đáp ứng ☐ 1) Hoàn toàn 2) Một phần 3) Không đáp ứng 4) Tiến triển

2) Cận lâm sàng:

a) Huyết học: (ngày

Chỉ số	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Bạch cầu					
Bạch cầu hạt					
Hb					
TC					

Số ngày phải nghỉ do hạ BC:……

- Số ngày phải nghỉ do hạ HC: ……

- Số ngày phải nghỉ do hạ TC: ……

d) Sinh hoá máu: (ngày

Chỉ số	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
GOT					
GPT					
Ure					
Creatinin					

- Số ngày nghỉ do suy CN gan, thận : Có Không

c) Đánh giá kết quả CLS:

- Nội soi: (ngày……..
- CTscan : (ngày……
- MRI (ngày……
- Chụp thực quản:(ngày……..

3) Tác dụng phụ không mong muốn do hoá chất :

Triệu chứng	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Nôn	Không	Có thể ăn đươc	Khó ăn	Không thể ăn được	
Buồn nôn	Không	1l/ 24h	2 – 5 l/ 24h	6 – 10 l/ 24h	> 10 l/ 24h
Viêm miệng	Không	Loét nhẹ	Loét nhiều	bảo ko ăn được	Nuôi dưỡng qua DD
Iả ch ảy	Không	2-3 l/ ng	4-6 l/ ng	7-10 l/ ng	> 10 l/ng
Rụng tóc	Không	Rụng nhẹ	Rụng gần hết	Rụng hết	

X) Đánh giá kết quả điều trị sau đợt IV: (Điều trị hoá chất bổ trợ)

(ngày

1) Lâm sàng:

- Toàn thân □ 1) PS = 0 2) PS = 1,3 PS = 2
- Cân nặng □ 1) Tăng 2) Giữ nguyên 3) Giảm
- Cơ năng □ 1) Tốt lên 2) Giữ nguyên 3) Giảm 4) Nặng hơn
- Thực thể:
  - Kích thước U: ……
  - Kích thước hạch: ……

- Đáp ứng □ 1) Hoàn toàn 2) Một phần
  3) Không đáp ứng 4) Tiến triển

2) Cận lâm sàng:

a) Huyết học: (ngày

Chỉ số	Độ 0	Độ I0	Độ II0	Độ III	Độ IV
Bạch c ầu					
Bạch cầu hạt					
Hb					
TC					

Số ngày phải nghỉ do hạ BC:……

- Số ngày phải nghỉ do hạ HC: ……
- Số ngày phải nghỉ do hạ TC: ……

e) Sinh hoá máu:(ngày

Chỉ số	Độ 0	Độ I0	Độ II0	Độ III	Độ IV
GOT					
GPT					
Ure					
Creatinin					

- Số ngày nghỉ do suy CN gan, thận : Có Không

c) Đánh giá kết quả CLS:

- Nội soi:(ngày ……
- CTscan (ngày…….....
- MRI :(ngày ……
- Chụp thực quản:(ngày……

3) Tác dụng phụ không mong muốn do hoa chất :

Triệu chứng	Độ 0	Độ I0	Độ II	Độ III	Độ IV
Nôn	Không	Có thể ăn đươc	Khó ăn	Không thể ăn được	
Buồn nôn	Không	1l/ 24h	2 – 5 l/ 24h	6 – 10 l/ 24h	> 10 l/ 24h
Viêm miệng	Không	Loét nhẹ	Loét nhiều	bảo ko ăn được	Nuôi dưỡng qua DD
Iả ch ảy	Không	2-3 l/ ng	4-6 l/ ng	7-10 l/ ng	> 10 l/ ng
Rụng tóc	Không	Rụng nhẹ	Rụng gần hết	Rụng hết	

XI) Kết thúc điều trị: (Đánh giá lại nghỉ 4 tuần sau khi kết thúc đợt IV) (ngày

5) Lâm sàng:

Nuốt nghẹn	Còn	Giảm	Hết
Mệt mọi		Giảm	Hết
Tăng cân		Có	Không

Hạch cổ : …….

6) Cận lâm sàng:

a) CTM: ……

b) Ctscan :……

c) MRI :……

d) Nội soi Thực quản: ……

e) Siêu âm nội soi: ……

f) Sinh hoá: ……

g) Chụp thực quản:……

XII) Biến chứng do xạ trị:

Khô miệng

Mệt mỏi

Nổi mạch máu vùng tia,

Xơ cứng vùng tia

Chảy máu do vỡ mạch máu lớn- tử vong

Ung thư 2

Hẹp Thực quản

XIII) Theo dõi sau điều trị :

Sống: …… Chết: ……

Tái phát tại: U Hạch

Tổn thương di căn: ……

BẢN CHẤP THUẬN TỰ NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên đề tài nghiên cứu: 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.

Tôi …….đồng ý tham gia nghiên cứu này.

Đi cùng với việc chấp thuận tự nguyện tham gia nghiên cứu, tôi xác nhận là:

- Tôi được cung cấp và hiểu rõ những thông tin về tính chất, mục đích và thời gian của nghiên cứu này.
- Tôi đã đọc tờ thông tin dành cho bệnh nhân
- Tôi hoàn toàn tự do trong việc quyết định chấp nhận hay từ chối tham gia vào nghiên cưu này.
- Tôi hiểu rằng mình có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào.
- Những dữ liệu y khoa của tôi sẽ được bảo mật nghiêm ngặt và tôi chấp nhận cho việc sử dụng, tham khảo nới bởi những người có liên quan đến nghiên cứu này.

Họ và tên người tham gia nghiên cứu:……

Chữ ký của người tham gia nghiên cứu:…….

Hà Nội, ngày ……tháng ……năm 20……

THƯ TÌM HIỂU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH

Kính gửi Ông (Bà):

Địa chỉ:

Để theo dõi tình hình sức khoẻ của Ông (bà) qua thời gian điều trị tại Bệnh viện K TW và có thể giúp cho ông bà một phương pháp điều trị bổ trợ mới trong ung thư thực quản, từ đó giúp các thầy thuốc phục vụ sức khoẻ nhân dân ngày một tốt hơn. Chúng tôi mong Ông (bà) hoặc thân nhân vui lòng cho biết tình hình sức khoẻ của bệnh nhân trong thời gian vừa qua bằng cách đánh dấu x vào ô thích hợp trong bảng câu hỏi dưới đây:

+ Bệnh nhân hiện nay:

- Còn sống ☐ Đã mất ☐

+ Nếu còn sống, xin trả lời các câu hỏi dưới đây:

- Sức khoẻ chung:

+ Bình thường ☐ Suy giảm ☐ Kém, liệt giường ☐

- Tình trạng bệnh hiện nay:

+ Nuốt nghẹn, vướng Có ☐ Không ☐

+ Đau khi nuốt ☐

+ Hạch ☐

- Các biểu hiện khác

+ Bệnh nhân có tiếp tục điều trị gì sau khi ra viện nữa không?

- Có ☐ Không ☐

- Về bệnh ung thư thực quản ☐

- Hay bệnh khác, xin cho biết cụ thể tên bệnh ☐

- Nơi, ngày điều trị

- Kết quả:

Nếu có nhu cầu khám lại hoặc cần tư vấn về bệnh tật xin mời Ông (bà) tới khám tại khoa Xạ 4 cơ sở Tam Hiệp bệnh viện K vào các buổi chiều trong tuần.

Nếu có gì không may xảy ra với bệnh nhân (bệnh nhân đã mất) chúng tôi xin được chân thành chia buồn cùng gia đình và mong thân nhân cho biết một số thông tin sau:

Bệnh nhân mất ngày …..tháng ……năm…….(âm lịch hay dương lich)

Theo gia đình bệnh nhân mất do:

Bệnh đã điều trị tại bệnh viện K TW

Do di căn của ung thư

Do bệnh khác không phải ung thư

Xin kể rõ các hiện tượng lúc mất:.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Nếu có giấy tờ khám bệnh ở các cơ sở y tế trước khi mất xin gửi kèm theo thư này cho chúng tôi được biết.

Sau khi trả lời đầy đủ các thông tin trên, xin vui lòng bỏ vào phong bì đã dán tem sẵn và gửi cho chúng tôi càng sớm càng tốt.

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 2014

Người trả lời xin ghi rõ họ tên và mối quan hệ với Bn

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

STT	Số hồ sơ	Họ và tên	Giới	Tuổi
1	22532009	Lê Quang T.	Nam	62
2	42312009	Đào Văn L.	Nam	52
3	57562009	Cao Ngọc Ph.	Nam	71
4	59952009	Nguyễn Minh Ph.	Nam	38
5	4692010	Lý Trọng T.	Nam	56
6	8032010	Nguyễn Viết Á.	Nam	58
7	9542010	Phạm Văn Đ.	Nam	51
8	10212010	Lê Xuân H.	Nam	48
9	15582010	Trần Công V.	Nam	48
10	16772010	Cao T.	Nam	45
11	19262010	Hoàng Đức Nh.	Nam	48
12	22302010	Nguyễn Thái H.	Nam	55
13	23432010	Trần Xuân Ph.	Nam	50
14	39802010	Nguyễn Văn V.	Nam	59
15	33242010	Đoàn Hữu Ph.	Nam	46
16	39112010	Lê Hồng S.	Nam	48
17	45022010	Nguyễn V.	Nam	53
18	46312010	Trần Văn Th.	Nam	51
19	50792010	Ngô Xuân Ph.	Nam	42
20	51182010	Lê Phù T.	Nam	58
21	51372010	Đỗ Khắc H.	Nam	48
22	51892010	Phạm Ngọc S.	Nam	56
23	52092010	Nguyễn Bá H.	Nam	60
24	20832010	Vương Văn C.	Nam	60
25	25102010	Hà Tiến T.	Nam	70
26	34532010	Lê Sơn H.	Nam	62
27	36862010	Nguyễn Bá Tr.	Nam	49
28	40632010	Lê Văn C.	Nam	51
29	39732010	Trần Văn Th.	Nam	55
30	2212011	Lưu Thị H.	Nữ	53
31	6982011	Nguyễn Tiến O.	Nam	56
32	14052011	Nguyễn Ngọc Tr.	Nam	41
33	15742011	Vũ Quốc Th.	Nam	49

34	15802011	Trịnh Hồng H.	Nam	58
35	17502011	Phạm Đức H.	Nam	54
36	18682011	Phạm Văn D.	Nam	50
37	21762011	Hoàng Văn Kh.	Nam	51
38	22762011	Nguyễn Văn H.	Nam	59
39	27572011	Nguyễn Duy H.	Nam	63
40	27622011	Hoàng Mai T.	Nam	50
41	31552011	Hoàng Quốc Ch.	Nam	61
42	35662011	Nguyễn Đức N.	Nam	61
43	40392011	Nguyễn Bá T.	Nam	57
44	42242011	Chu Đình T.	Nam	58
45	42662011	Nguyễn Ngọc T.	Nam	52
46	42872011	Ngô Quang Q.	Nam	64
47	44922011	Đào Mai U.	Nam	80
48	46382011	Đỗ Văn Kh.	Nam	52
49	50752011	Phạm Văn K.	Nam	63
50	53112011	Nguyễn Xuân Tr.	Nam	56
51	54062011	Hàn Huy Đ.	Nam	61
52	56062011	Hồ Công X.	Nam	48
53	30452011	Phan Anh T.	Nam	48
54	31402011	Phan Đình T.	Nam	47
55	46772011	Trần D.	Nam	61
56	46772011	Dương Viết Kh.	Nam	57
57	54692011	Vũ Văn H.	Nam	41
58	53592011	Trương Văn D.	Nam	44
59	50052011	Nguyễn Viết Th.	Nam	62
60	46942011	Nguyễn Quang Đ.	Nam	48
61	44692011	Trần Đức H.	Nam	54
62	42192011	Võ Minh T.	Nam	57
63	34502011	Nguyễn Văn H.	Nam	49
64	20802011	Nguyễn Trường Gi.	Nam	51
65	18762011	Trần Văn V.	Nam	49
66	12622011	Nguyễn Đình T.	Nam	65
67	10142011	Phạm Văn H.	Nam	54
68	2222012	Chu Văn B.	Nam	63
69	4102012	Phạm Xuân Y.	Nam	48
70	5302012	Trịnh Xuân T.	Nam	57

71	7212012	La Đức H.	Nam	60
72	7792012	Nguyễn văn D.	Nam	60
73	12212012	Đỗ Huy D.	Nam	52
74	12222012	Nguyễn Duy Ph.	Nam	50
75	13822012	Nguyễn Tân B.	Nam	53
76	14502012	Trương Thanh T.	Nam	50
77	14852012	Chu Văn Th.	Nam	56
78	16222012	Chử Văn Th.	Nam	55
79	16652012	Đặng Văn Th.	Nam	60
80	17142012	Trịnh Văn H.	Nam	53
81	17592012	Nguyễn Hữu T.	Nam	68
82	20722012	Khương Thanh B.	Nam	67
83	22652012	Nguyễn Văn T.	Nam	56
84	23402012	Nguyễn Xuân L.	Nam	57
85	25182012	My Duy Ch.	Nam	67
86	27702012	Hoàng Hải S.	Nam	52
87	28412012	Nguyễn Thế Ph.	Nam	70
88	29342012	Đậu Văn B.	Nam	52
89	30422012	Nguyễn Thanh S.	Nam	52
90	33222012	Trần Văn D.	Nam	48
91	34312012	Phan Văn V.	Nam	53
92	36802012	Lê Văn Tr.	Nam	55
93	37412012	Nguyễn trọng H.	Nam	45
94	39832012	Nguyễn Như K.	Nam	42
95	40342012	Vũ Đức H.	Nam	59
96	42872012	Đào Văn S.	Nam	55
97	45152012	Nguyễn Đăng H.	Nam	42
98	49382012	Nguyễn Bá D.	Nam	56
99	49612012	Phạm Trọng H.	Nam	52
100	50402012	Trần Văn Qu.	Nam	55
101	52912012	Bùi Như G.	Nam	60
102	54272012	Đinh Hùng C.	Nam	62
103	56352012	Phạm Văn M.	Nam	62
104	57172012	Đặng Ngọc Ch.	Nam	53
105	57442012	Lê Xuân T.	Nam	56
106	412012	Nguyễn Đình Đ.	Nam	52
107	3712012	Nguyễn Trọng Ph.	Nam	58

108	4432012	Đặng Trần K.	Nam	55
109	5772012	Nguyễn D.	Nam	74
110	18052012	Nguyễn Đình D.	Nam	64
111	18922012	Nguyễn Văn B.	Nam	43
112	20522012	Nguyễn Huy K.	Nam	53
113	28982012	Mai Thị H.	Nữ	47
114	30552012	Nguyễn Văn V.	Nam	57
115	36242012	Vũ Xuân C.	Nam	65
116	57082012	Nguyễn Văn B.	Nam	56
117	156332012	Bùi Văn C.	Nam	51
118	14542012	Đỗ Văn Kh.	Nam	60
119	8772012	Nguyễn Như Th.	Nam	62
120	5892012	Đỗ Công Ch.	Nam	59
121	5522012	Dương Đình H.	Nam	50
122	8592013	Nguyễn Đăng Ph.	Nam	40
123	19062013	Nông Văn T.	Nam	41
124	27312013	Nguyễn Viết B.	Nam	44
125	33482013	Hồ Vĩnh Đ.	Nam	51
126	38332013	Tống Sỹ D.	Nam	49
127	42612013	Hoang Minh Qu.	Nam	49
128	43202013	Vi Trung S.	Nam	53
129	44312013	Đào Oanh Kh.	Nam	64
130	20602013	Vũ Văn Th.	Nam	54
131	44592013	Nguyễn Văn B.	Nam	46
132	17122013	Hoàng Văn Nh.	Nam	48

Hồ sơ bệnh án của những bệnh nhân trên được lưu trữ tại phòng lưu trữ hồ sơ Bệnh viện K

Xác nhận phòng KHTH của bệnh viện K Thầy hướng dẫn

PGS.TS Bùi Diệu